



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES

C U A U T I T L A N

FALLA EN ORIGEN

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LAS INTERACCIONES
ENTRE NUTRIMENTOS Y FARMACOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A:
JUANA EDELMIRA CAMACHO ANGELES

Director de Tesis: Ing. José Francisco Montiel Sosa

CUAUTITLAN IZCALI, EDD. DE MEXICO 1991



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 está 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.

INDICE

1. OBJETIVO	1
2. INTRODUCCION	2
2.1 Generalidades	2
2.2 Utilización de nutrimentos	10
2.2.1 Digestión	10
2.2.2 Absorción	13
2.2.3 Metabolismo	18
2.3 Farmacocinética	35
2.3.1 Absorción	35
2.3.2 Distribución	37
2.3.3 Biotransformación	38
2.3.4 Excreción	44
3. INTERACCIONES	47
3.1 Alteraciones nutricionales inducidas por fármacos y otros xenobióticos	47
3.1.1 Interacciones que afectan a carbohidratos	47
3.1.2 Interacciones que afectan a lípidos	53
3.1.3 Interacciones que afectan a aminoácidos, proteínas y enzimas	59
3.1.4 Interacciones que afectan a vitaminas	65
3.1.5 Interacciones que afectan a minerales	82
3.1.6 Recomendaciones dietéticas para el uso de fármacos que alteran la utilización de nutrimentos	105

3.2 Otras interacciones que afectan el estado	
nutricional	112
3.2.1 Obesidad	112
3.2.2 Anorexia	115
3.2.3 Alteración del sabor	117
3.2.4 Interacciones entre nutrientes	118
3.2.5 Interacciones entre nutrientes y fibra	
dietética	128
3.3 Alteraciones en el metabolismo de fármacos pro	
vocadas por alimentos o nutrimentos	131
3.3.1 Efecto de carbohidratos	133
3.3.2 Efecto de proteínas	135
3.3.3 Efecto de lípidos	140
3.3.4 Efecto de vitaminas	142
3.3.5 Efecto de minerales	148
3.3.6 Otras interacciones que afectan el meta	
bolismo de fármacos	152
3.4 Interacciones nutrimento-fármaco en personas	
de edad avanzada	161
4. DISCUSION	174
5. CONCLUSIONES	176
6. REFERENCIAS	180

1. OBJETIVO

Recopilación y clasificación de las interacciones entre nutrientes y fármacos que sirva para alertar a Químicos Farmacéuticos Biólogos, Nutriólogos, Dietistas, Médicos, Enfermeras y público en general sobre la importancia y consecuencias de estas interacciones y que además permita enriquecer el temario de las asignaturas de Bioquímica de Alimentos y Farmacología de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo

2. INTRODUCCION

2.1 Generalidades

Las investigaciones bioquímicas efectuadas en los últimos años nos ponen sobre la pista de un nuevo grupo de reacciones indeseables, producidas por fármacos, en la mayoría - de los casos correspondiendo a esa categoría de reacciones - calificadas como inesperadas. Lo que caracteriza a esta nueva clase de fenómenos es la alteración singular, en cada caso, del metabolismo normal del paciente, produciéndose transformos que, en apariencia, no estarían ligados a la estructura química o a la acción del fármaco. (47)

Una gran variedad de agentes externos entran a nuestro cuerpo cada día incluyendo químicos ambientales, aditivos -- alimenticios, constituyentes naturales de los alimentos, fármacos y otros xenobióticos. Estos compuestos pueden presentar interacciones que modificarán la actividad biológica tanto de nutrimentos, como de fármacos y xenobióticos (10). Se trata de un problema y un concepto nuevo.

En la actualidad se emplean muchos medicamentos cuyos - efectos colaterales nocivos son bien conocidos. Otros fármacos, que se consumen desde hace años afectan al estado de nutrición y, sin embargo, apenas hace unos cuantos años se reconoció esta acción.

Algunos de los efectos nutricionalmente adversos de medicamentos son enmascarados o confundidos con las consecuencias de la enfermedad en cuestión, lo que lleva a no tomar medidas específicas en cuanto a la composición de la dieta. La respuesta individual al tratamiento farmacológico también puede ser variable (Fig. 1) y, en consecuencia, los efectos nutricionales de los fármacos administrados.

Aunque la vulnerabilidad del organismo ante estas situaciones es grande, todavía no se las ha explorado lo suficiente. Aún hoy en día se desconocen el modo y el grado de interacción de gran parte de los nutrimentos con muchos de los fármacos de uso frecuente. Sin duda la duración y la dosis de administración de un medicamento tienen una gran importancia.

Surge una interacción fármaco-nutrimento cuando la acción o la utilización respectivamente de los interactuantes se modifica dentro del organismo pudiendo provocar efectos indeseados e inesperados cuya intensidad oscilará desde leves molestias hasta accidentes fatales. El término interacción fármaco-nutrimento, debe incluir tanto la interacción directa a nivel molecular (como por ejemplo entre isoniazida y piridoxina), como aquellas más indirectas resultado de los efectos antagónicos entre ellos (como la que se presenta entre warfarina y vitamina K).

Si bien el término interacción implica la presencia de efectos bidireccionales entre fármacos y nutrimentos, muchas interacciones son en realidad unidireccionales, es decir, un

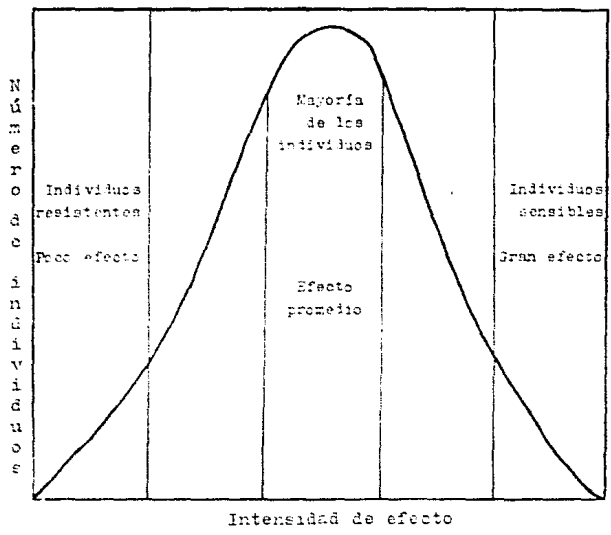


Fig. 1 Curva teórica de los efectos producidos por la misma dosis de un fármaco en diferentes individuos. (39)

fármaco afecta la utilización de un nutrimento, el cual puede no alterar la acción terapéutica del medicamento (como en el caso del aceite mineral y el caroteno). Las interacciones bidireccionales se pueden presentar cuando ambos interactuantes son similares químicamente (por ejemplo el ácido fólico y el metotrexato).

Los tipos específicos de interacciones entre constituyentes de la dieta, fármacos y xenobióticos, pueden clasificarse desde interacciones puramente físicas hasta interacciones bioquímicas complejas que involucran una gran variedad de reacciones enzimáticas. Sin embargo las similitudes entre los procesos biológicos involucrados en el destino de nutrimentos, fármacos y xenobióticos en el organismo, permiten comprender y predecir en algunos casos estas interacciones.

Las figuras 1 y 2 ilustran las principales rutas seguidas por nutrimentos, fármacos y xenobióticos. (10)

Algunos fármacos que se utilizan por tiempo prolongado, por ejemplo los anticonvulsivos, los anticoagulantes y los quelantes (como los antiácidos), tienen efectos colaterales de importantes consecuencias sobre la nutrición. Para prevenir un deterioro de ésta, suele ser necesario recurrir a regímenes especiales, tanto a lo que toca a medicamentos como al manejo dietético.

Otro riesgo intrínseco de determinados medicamentos consiste en que aportan algún nutrimento cuya ingestión puede estar rigurosamente controlada. El potasio y el sodio revis-

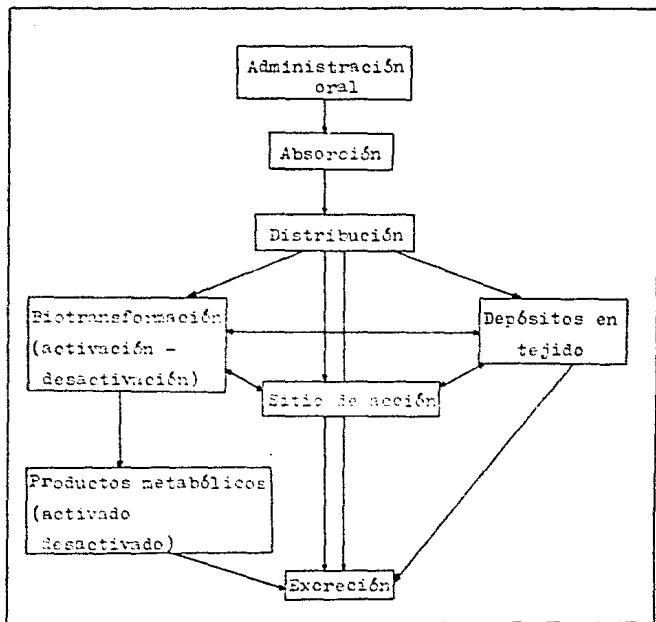


Fig. 2 Ilustración de las principales rutas seguidas por fármacos y otros xenobióticos. (30)

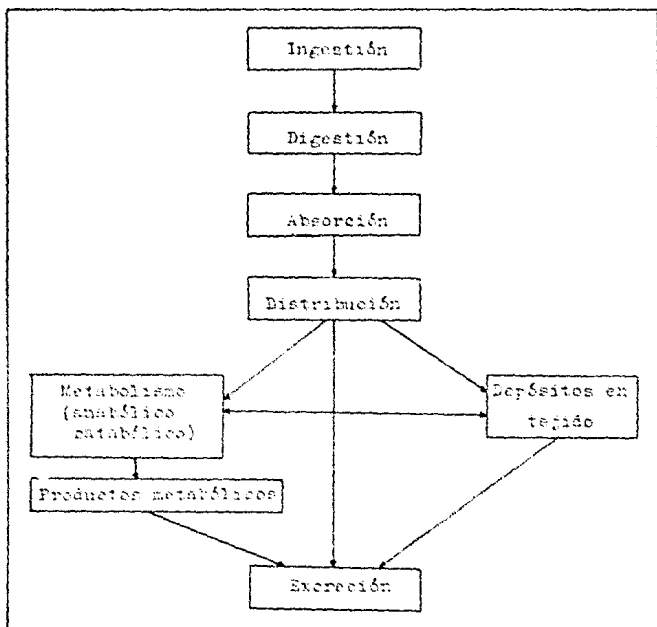


Fig. 3 Ilustración de los principales caminos requeridos para la utilización de nutrientes. (30)

ten particular importancia en cierto tipo de regímenes.

Los efectos nutricionales de algunos medicamentos sólo se hacen presentes cuando el fármaco se ingiere simultáneamente con la dieta, tal es el caso de los efectos de algunos antiácidos sobre la biodisponibilidad de minerales. En otros casos la acción nutricional requiere el uso del fármaco por un tiempo prolongado (por ejemplo, los efectos de los corticosteroides sobre el metabolismo del calcio).

Los medicamentos pueden interactuar con componentes nutricionales a varios niveles provocando los siguientes efectos en el nutrimento:

- a) disminuyendo su disponibilidad a nivel del lumen intestinal
- b) inhibiendo sus mecanismos de transporte a nivel de la pared intestinal
- c) antagonizando su acción fisiológica
- d) acelerando su degradación
- e) aumentando su excreción (13).

Un aspecto más de la interacción entre fármacos y nutrimentos consiste en que la velocidad y el grado de absorción de los fármacos se alteran profundamente según el tiempo y tipo de comida, y de ahí la variabilidad de su efecto. En muchas ocasiones la comida hace las veces de un obstáculo físico en la absorción de ciertos medicamentos.

Además algunos componentes de la dieta reaccionan con determinados fármacos (la leche por ejemplo, inhibe la absor

ción de tetraciclina) o influyen en el pH y, al hacerlo, inhiben o facilitan su absorción.

Las interacciones entre fármacos y nutrimentos adquieren particular importancia en personas de edad avanzada. Esto se debe a que:

- a) es común que reciban medicación prolongada, a menudo con más de un fármaco
- b) es frecuente que exhiban una ingesta nutricional sólo marginalmente adecuada, ya sea debido a escasa actividad física o a problemas médicos. (13)

En síntesis debe subrayarse que tanto los Químico-Farmacólogos, Médicos, Nutriólogos y demás personas relacionadas con la nutrición, elaboración de fármacos, elaboración de alimentos procesados, práctica clínica y pacientes en terapia, deben encontrarse adecuadamente informados sobre estas posibles interacciones.

2.2 Utilización de nutrimentos

La Nutrición estudia los procesos por los cuales un organismo biológicamente activo utiliza y asimila los alimentos, los cuales contienen compuestos no nutritivos y nutrimentos. Estos últimos son los agentes químicos empleados por los sistemas bioquímicos y fisiológicos del ser humano y pueden ser de 6 tipos: carbohidratos, lípidos, proteínas, agua, vitaminas y minerales. La falta de alguno de ellos puede causar trastornos en la salud e incluso, en casos extremos, propiciar la muerte. En términos generales, las funciones básicas de los nutrimentos consisten en proveer los compuestos químicos requeridos para el crecimiento y la reparación de tejidos y propiciar al cuerpo humano la energía necesaria para efectuar todos los procesos bioquímicos indispensables.

El proceso de utilización de los alimentos se puede dividir en tres etapas principales: digestión, absorción y metabolismo, de tal forma que cada paso se efectúa en un tejido especializado del organismo.

2.2.1 Digestión

Consiste en una serie de cambios físicos y químicos del alimento que lo preparan para su consecuente absorción a través del tracto intestinal y posterior incorporación al torrente sanguíneo. El proceso empieza en la boca, donde el alimento es reducido de tamaño y mezclado con la saliva, la cual contiene entre otros componentes, mucina, una glucoproteína que funciona como lubricante y un complejo enzimáti

co llamado ptialina cuyos principales componentes son enzimas del tipo de las amilasas.

La digestión se inicia propiamente en el estómago donde el alimento se mezcla con el jugo gástrico que contiene ácido clorhídrico, agua y enzimas proteolíticas. El contacto físico del bolo alimenticio con la pared del estómago provoca la secreción de ácido clorhídrico a través de las células parietales y de pepsinógeno por las células principales; la estimulación de las células parietales es producida por la hormona gastrina. (9)

Cuando existe una excesiva secreción de ácido en el estómago, es probable que algo de éste llegue al duodeno, lo que activa otra hormona llamada enterogastrona que inhibe la producción de gastrina y por lo tanto de ácido clorhídrico, este sistema hormonal de gastrina-enterogastrona permite tener un balance adecuado de acidez en el estómago.

La pepsina (forma activa del pepsinógeno), es una endopeptidasa poco específica en su acción hidrolítica, ataca principalmente enlaces peptídicos donde existen aminoácidos aromáticos o leucina; generalmente produce péptidos y muy pocos aminoácidos libres.

Hasta este punto, el alimento se encuentra en forma semilíquida y recibe el nombre de quimo; sólo las proteínas -- han sufrido una verdadera transformación, la amilasa salival ejerce muy poca acción sobre los carbohidratos debido al cor

to tiempo de residencia del alimento en la boca y el esófago y los lípidos se encuentran en su forma química original. Los movimientos peristálticos trasladan el quimo hacia el intestino delgado, pasando a través de la válvula pilórica que se para el duodeno del estómago; ésta se abre intermitentemente para dejar pasar el quimo en forma lenta, de manera que su alta acidez es amortiguada por la alcalinidad del intestino.

Una vez en el intestino delgado, se efectúa el segundo paso de la digestión catalizado por las enzimas provenientes de tres secreciones que tienen un pH alcalino: jugo de la vesícula biliar (bilis); jugo pancreático y jugo intestinal de la propia mucosa del intestino delgado (mucus entericus); estas secreciones se liberan por la acción de las hormonas colecistoquinina, secretina y enterocrinina respectivamente, - entre otras sustancias reguladoras. (9)

El jugo biliar está compuesto por fosfolípidos y por sales biliares como los ácidos taurocólico, glicocólico, glicokenodesoxicólico y taurokenodesoxicólico formados por moléculas derivadas del colesterol unidas a taurina y glicina. - Las sales biliares sirven como emulsionantes de las grasas de los alimentos, facilitan la hidrólisis de éstas por medio de las lipasas, y además ayudan a la absorción de los ácidos grasos y de los mono, di y triacilglicéridos producidos. Parte de las sales biliares se vuelve a absorber posteriormente junto con algunos lípidos a través de la pared intestinal.

El jugo pancreático contiene enzimas proteolíticas (quimotripsina, tripsina y carboxipeptidasas A y B) cuya acción

sobre las proteínas produce péptidos de bajo peso molecular y aminoácidos libres. Otras enzimas importantes del jugo pancreático son la amilasa y la lipasa, que forman maltosa a partir del almidón y mezclas de ácidos grasos y glicerol de la hidrólisis de grasas respectivamente. Además el jugo pancreático contiene nucleasas, nucleosidasas y fosfoesterasas que convierten los ácidos nucleicos en nucleótidos y otras - sustancias de bajo peso molecular.

Finalmente, el jugo intestinal contiene enzimas que -- hidrolizan los productos que se forman de la acción del jugo pancreático; se segregan exopeptidasas y dipeptidasas que -- hidrolizan los péptidos a aminoácidos, y algunas carbohidrasas que atacan los disacáridos maltosa (glucosa-glucosa), sa carosa (glucosa-fructosa) y lactosa (glucosa-galactosa). (9)

2.2.2 Absorción

Una vez terminada la digestión, empieza la absorción de los compuestos de bajo peso molecular obtenidos, como aminoácidos, monosacáridos, ácidos grasos y glicerol; se efectúa a lo largo de todo el intestino, principalmente en la sección final del duodeno y el yeyuno, aunque hay moléculas que se - absorben específicamente en una zona determinada. Las paredes del intestino delgado están formadas por un tejido especializado que presenta muchos dobleces y convoluciones, aumentando 600 veces o más el área superficial de contacto con los nutrimentos; además existen muchas vellosidades que cubren las paredes y que incrementan aún más los sitios fisi-

cos en los que se efectúa la absorción. (Fig. 4). El alimento ya digerido permanece en el intestino delgado durante 3 ó 4 horas, tiempo en que los movimientos peristálticos del intestino lo mezclan y provocan un contacto continuo más íntimo con las paredes absorbentes.

Existen cuatro mecanismos de absorción y transporte de sustancias a través de las membranas intestinales:

- a) transporte activo, el cual se efectúa a través de la membrana en contra de un gradiente eléctrico o químico, requiere de energía y de un agente mediador o acarreador y está sujeto a inhibiciones competitivas.
- b) difusión pasiva, depende del gradiente eléctrico o químico que existe entre el interior y el exterior del intestino, no tiene problemas de inhibiciones competitivas y no requiere de energía ni de agentes acarreadores.
- c) difusión facilitada, es muy similar a la difusión pasiva pero necesita de acarreadores y está sujeta a inhibiciones competitivas.
- d) pinocitosis, es utilizada para transportar partículas de grasa y ciertos polipéptidos y polisacáridos de bajo peso molecular, es muy similar a la fagocitosis.

En la zona proximal del intestino delgado se absorben principalmente el hierro, calcio, vitaminas hidrosolubles y las grasas en forma de monoacilglicéridos y ácidos grasos. Los azúcares se absorben desde la zona proximal hasta la zona intermedia del intestino delgado, mientras que los aminoácidos lo hacen en la parte media del intestino delgado o yeyuno, aunque también existe cierta absorción en sus zonas --

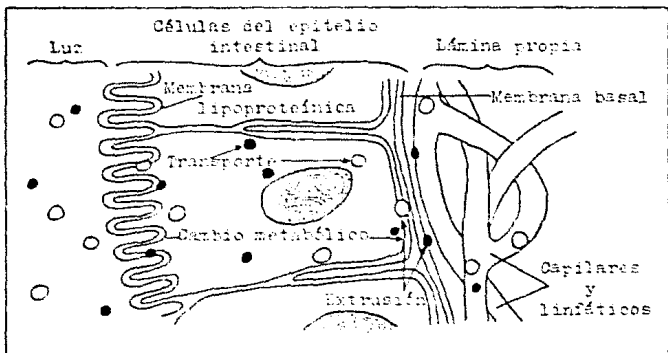


Fig. 4 Esquema que muestra el proceso de absorción de nutrimentos que pasan de la luz del intestino delgado a las células del epitelio intestinal, y de ahí, a los vasos sanguíneos y linfáticos de la lámina propia. (5)

más altas y bajas. El colon es importante para la absorción de agua y de electrolitos.

2.2.2.1 Absorción de carbohidratos

La glucosa, galactosa y fructosa son absorbidas a través de la mucosa intestinal por el mecanismo de transporte activo que requiere de la presencia de iones sodio, de un acarreador y de energía; la velocidad de absorción de la galactosa es ligeramente mayor que la de glucosa, y ésta a su vez es mayor que la de fructosa. Esta velocidad se incrementa al aumentar la concentración del monosacárido y por la presencia de las hormonas insulina y tiroxina que son segregadas por el páncreas y la glándula tiroidea, respectivamente. Los monosacáridos atraviesan la pared intestinal y se acumulan en los vasos sanguíneos que desembocan en la vena porta que los conduce hasta el hígado donde son finalmente almacenados en forma de glucógeno, o distribuidos a los tejidos que los requieren.

2.2.2.2 Absorción de aminoácidos

La mayoría de los aminoácidos provenientes de las proteínas de los alimentos son de la configuración L, y de acuerdo con su estructura química están sujetos a diferentes mecanismos de transporte. Los neutros se absorben por un mecanismo común, y por lo tanto puede existir una inhibición competitiva, como la que se presenta entre leucina y alanina

otros mecanismos son especiales para los básicos como arginina, ornitina y lisina, o bien para los ácidos. La glicina y los iminoácidos prolina e hidroxiprolina comparten un tercer tipo de transporte que es muy diferente a los anteriores. Al gunos aminoácidos como la glicina, pueden ser transportados por más de un mecanismo. Al igual que los azúcares, los aminoácidos se transportan al hígado a través de la vena porta, de donde se distribuyen a los tejidos o se utilizan en la síntesis de proteínas.

2.2.2.1 Absorción de lípidos

Después de haberse efectuado la hidrólisis de los triacilglicéridos los ácidos grasos y los monocilglicéridos formados, son absorbidos por difusión a través del tejido celular del intestino. Una vez que los ácidos grasos se encuentran dentro de la mucosa intestinal, se utilizan en reacciones de esterificación con monocilglicéridos para formar nuevamente triacilglicéridos que al interaccionar con proteínas colesterol y fosfolípidos forman lipoproteínas de muy baja densidad que pasan al sistema linfático para ser almacenadas o bien distribuidas para utilizarse como fuerza de energía por los distintos órganos.

Después de la absorción en el intestino delgado, el quimo residual está constituido básicamente por agua, sales y polisacáridos no digeribles, como celulosa, pectinas y carragenina; además, contiene materia de secreción como sales biliares, enzimas y células provenientes de la mucosa intestinal.

nal. El colon es muy abundante en microorganismos, especialmente Escherichia coli, que sintetizan algunas vitaminas del grupo B y la K, y que al igual que el agua, son absorbidas - en el intestino grueso. A medida que el agua es extraída del quimo, éste se transforma en heces que son eliminadas después de haber estado en el intestino grueso por aproximadamente 20 horas. La composición de este material de desecho - consiste básicamente en sustancias no digeribles, residuos de las diferentes secreciones, agua y un gran número de bacterias. (9)

Una deficiente absorción de los diferentes nutrimentos puede causar complicaciones muy serias en la salud del hombre; la baja efectividad de la absorción de grasas, proteínas y carbohidratos, produce un estado de desnutrición y pérdidas de peso del individuo que lo pueden llevar hasta la muerte. La anemia se desarrolla cuando existen problemas en la absorción de la vitamina B-12, el ácido fólico y el hierro; las hemorragias son causadas por una deficiente absorción de la vitamina K y las diarreas se pueden producir por una mala absorción de electrólitos y agua.

2.2.3 Metabolismo

El metabolismo puede definirse como un proceso por el que las células transforman los nutrimentos en energía aprovechable que puede servir para ejecutar trabajo y sintetizar nuevos compuestos vitales en su estructura y funcionamiento. En el catabolismo los nutrimentos se degradan liberando ener

gía y en el anabolismo se sintetizan nuevos compuestos. El metabolismo es un fenómeno permanente en todas las células del organismo y requiere de un continuo abasto de nutrimentos. (5)

En el periodo inmediato a la ingestión de alimentos, las concentraciones sanguíneas de muchos nutrimentos se elevan a causa de la absorción intestinal. Ya en las células, algunos de los nutrimentos entran en las vías catabólicas para suministrar energía destinada a las necesidades inmediatas. Una parte sirve para satisfacer las pequeñas exigencias funcionales, la restante se almacena en diversas formas a las que se recurre más tarde cuando surja la necesidad.

La glucosa se transforma en glucógeno para reaprovisionar las reservas hísticas, pero es limitada la capacidad del organismo para almacenar glucógeno, el excedente se vuelve grasa y se deposita en forma de triglicérido, sobre todo en el tejido adiposo y un poco menos en el hígado y en los músculos. También el excedente de los ácidos grasos de origen externo se almacena en forma de triglicéridos. En los tejidos, la síntesis proteínica es intensa después de ingerir aminoácidos de mezcla balanceada; el exceso se oxida para generar energía, o primero se transforma en glucosa o grasa.

2.2.3.1 Metabolismo de los carbohidratos

La introducción de glucosa a las células es el paso imprescindible para su utilización en muchos tejidos, la insu-

lina es esencial para que la glucosa penetre en ellos.

La glucosa llega a las vías metabólicas de la célula -- por acción de la hexocinasa por medio de una fosforilación a glucosa-6-fosfato, la cual ingresa en las vías metabólicas y no puede ser enviada de nuevo a la sangre, salvo la que procede del hígado y los riñones.

La glucólisis es una vía catabólica de la glucosa, que en muchísimas circunstancias es preliminar indispensable para liberar toda la energía biológicamente aprovechable de su molécula. Da origen a la conversión de glucosa-6-fosfato en dos moléculas de piruvato o lactato, según el tejido y el -- aporte de oxígeno en la célula.

La descarboxilación oxidativa del piruvato a acetil coenzima A en condiciones aerobias une la catabolia de carbohidratos con la vía común, ciclo del ácido cítrico, y permite liberar la energía residual de la glucosa.

La glucogenólisis tiene por efecto la desintegración de glucógeno y suele considerársele una parte de la glucólisis, pues en numerosos tejidos el producto final es piruvato o -- lactato, y no glucosa, por la falta de glucosa-6-fosfatasa. En el hígado, libera glucosa en la sangre y durante el estado posabsorptivo permite sostener el nivel de glucosa mediante las reservas de glucógeno. (5)

La glucogénesis es la vía anabólica que convierte el -- exceso de glucosa-6-fosfato en glucógeno, sustancia que cons

tituye una reserva a corto plazo de la energía de los carbohidratos.

La gluconeogénesis designa la formación de glucosa o -- glucógeno a partir de fuentes que no son carbohidratos y tiene lugar particularmente en hígado y un poco menos en riñones. En la gluconeogénesis los substratos son aminoácidos y lactato, procedentes en su mayor parte de los músculos, y -- glicerol proveniente de tejido adiposo. (5)

2.2.1.2 Metabolismo de las proteínas

Los aminoácidos de la sangre circulante y del líquido intersticial forman un fondo común extracelular, disponible para todas las células en la síntesis de proteínas y en -- otras necesidades especiales. El paso de aminoácidos desde -- la absorción intestinal hasta llegar a la sangre es equilibrado por la rápida eliminación que realizan los tejidos, ante todo el hígado. La captación celular de aminoácidos se -- acompaña de transporte activo.

Si hay aportación adecuada de proteínas, las proteínas orgánicas del adulto guardan un estado de equilibrio dinámico con constante desdoblamiento de las viejas y síntesis de otras nuevas sin un cambio perceptible en su contenido total.

En el organismo no existen reservas de proteínas semejantes a las de grasa y carbohidratos. Las proteínas representan componentes funcionales o estructurales de la célula,

no una forma especial de almacenamiento, sólo se utilizan como reservas proteínicas, según la disponibilidad o necesidad de aminoácidos.

En la coagulación sanguínea se separa el fibrinógeno, - proteína plasmática que produce fibrina insoluble durante el proceso de la formación del coágulo. Las demás proteínas -- plasmáticas permanecen en suero, en él se encuentran las dos fracciones fundamentales: albúminas y globulinas, la segunda es una mezcla compleja de proteínas simples y conjugadas, in cluidas las glucoproteínas y las lipoproteínas.

El nivel de albúmina en el plasma está expuesto a infl ujos nutricionales y a menudo sirve de índice para la nutri-- ción proteínica. Otras proteínas plasmáticas de transporte, entre ellas la transferrina, la proteína sintetizadora de re tinol, y la prealbúmina, sintetizadora de tiroxina, también reaccionan a las alteraciones en el aporte proteínico-calóri-- co y pueden emplearse para evaluar este estado.

Si la ingestión de proteínas es insuficiente en cuanto a la cantidad total o proporción de los aminoácidos esencia-- les imprescindibles en la síntesis proteica, o si hay défi-- cit en el suministro energético, la catabolia de aminoácidos es superior a su incorporación en las proteínas tisulares y aparece un estado de balance de nitrógeno negativo.

La catabolia de aminoácidos se ocupa esencialmente de -- la separación entre los grupos aminados y el esqueleto de -- carbonos y también de las transformaciones que siguen ambos

componentes. Los compuestos de carbono conforme al estado metabólico del organismo, se oxidan directamente hasta CO_2 y H_2O con la producción de trifosfato de adenosina o adquieren la forma de glucosa y ácidos grasos para empleo o almacenamiento cuando se ingieren demasiadas calorías. Algunos se reincorporan a los aminoácidos no esenciales. El aminonitrógeno es finalmente eliminado por la orina, sobre todo en forma de urea pero también se excretan pequeñas cantidades en forma de creatinina, ácido úrico y amoniaco. Aparte de su intervención en la síntesis de proteínas, en la producción de energía y en la gluconeogénesis, muchos aminoácidos operan como precursores en la síntesis de otros compuestos de importancia biológica. Se utiliza glicina en la biosíntesis de purina, porfirina, glutatión y sales biliares. La fenilalanina se transforma en tirosina como primer paso en su catabolia, ésta última funciona como precursor directo de las hormonas adrenalina, noradrenalina y tiroxina y del pigmento melanina. El triptófano puede transformarse en ácido nicotínico. (5)

La capacidad de elaborar las múltiples y distintas clases de proteínas necesarias para el organismo depende del código de la síntesis proteínica, contenido en el ácido desoxirribonucleico (DNA) del núcleo celular. Por estar dicho patrón genéticamente determinado, los diversos trastornos que resultan de carencia enzimática reciben el nombre de "errores innatos del metabolismo". Un gen, segmento específico de la larguísima molécula de DNA, encierra un conjunto de instrucciones para cada proteína.

El DNA no sale del núcleo, pero en un proceso denominado "transcripción" su mensaje se copia en un tipo específico de ácido ribonucleico (RNA-mensajero) que lleva la información al sitio de la síntesis proteínica. Cada uno de los RNA mensajeros une varios ribosomas (partículas compuestas de -- los llamados RNA ribosómicos y proteínas) en un polisoma que después sirve de modelo para la reunión de aminoácidos en -- una proteína. (5)

Otro tipo de RNA, el RNA de transferencia (RNA-t) no sólo reconoce a un aminoácido específico en el citoplasma, sino que luego de llevarlo a la sede de la síntesis proteica, interpreta el código contenido en el RNA-m (traducción) y -- conduce el aminoácido a su lugar apropiado en el orden requerido para formar una proteína específica. La síntesis de la molécula proteínica en el polisoma requiere además de los -- factores de la iniciación, elongación de la cadena y terminación. En la figura 5 se representa esquemáticamente el movimiento de los ribosomas durante la síntesis de proteínas.

Las células elaboran sin cesar una amplia variedad de -- proteínas, por lo cual se percibe claramente la necesidad de un aporte regular de aminoácidos esenciales.

2.2.3.1 Metabolismo de los lípidos

Las formas fundamentales de los lípidos presentes en el plasma o suero normales son triglicéridos, colesterol, fosfolípidos y ácidos grasos libres o no esterificados.

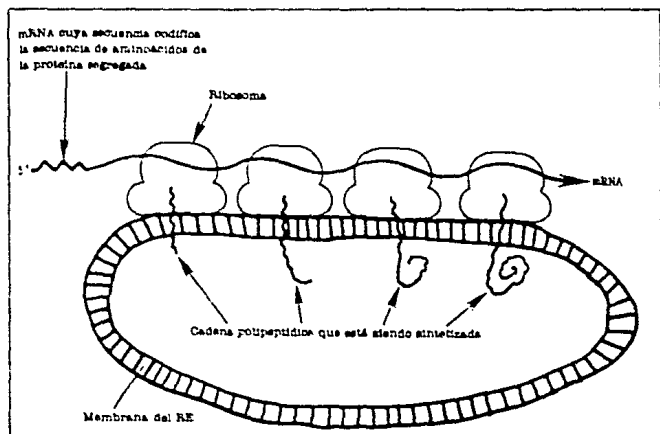


Fig. 5 Esquema de la síntesis de una proteína de secreción por los polisomas, sobre el retículo endoplásmico rugoso. (12)

Los quilomicrones (glóbulos de grasa emulsionada de 1 micra de diámetro aproximadamente) contienen la mayor parte de triglicéridos del plasma y sirven para trasladar los triglicéridos exógenos y el colesterol desde la mucosa intestinal hasta otros tejidos donde se aprovechan.

Durante la remoción de los triglicéridos en los quilomicrones por los tejidos, hay hidrólisis de ácidos grasos por acción de la lipasa lipoproteínica, la cual se libera y se activa mediante la administración de heparina, un anticoagulante natural del organismo. El tejido adiposo es el que capta más triglicéridos de los quilomicrones.

Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) se sintetizan casi todas en hígado, un poco menos en intestino, y participan en el transporte de triglicéridos endógenos. Un alto valor de lipoproteínas de muy baja densidad muchas veces ocasiona la elevación de triglicéridos séricos en el estado de ayuno.

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son componentes normales del plasma preprandial, se supone que llevan colesterol a los tejidos periféricos, en los cuales su degradación se acompaña de liberación de colesterol no esterificado y destinado a la célula.

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se componen fundamentalmente de proteínas, fosfolípidos y colesterol; todavía no se conoce exactamente su función en el organismo. Las partículas iniciales se forman sobre todo en el hígado,

pero su síntesis se termina en la circulación donde extraen de las membranas celulares el colesterol libre. Estas lipoproteínas pueden intervenir en la transferencia de colesterol hacia el hígado a partir de los tejidos extrahepáticos. La concentración de HDL no se altera ante los cambios en la dieta, pero se sabe que se incrementa en presencia de estrógenos, de actividad física y de un consumo moderado de alcohol.

Los ácidos grasos no esterificados son liberados a consecuencia de la lipólisis en el tejido adiposo y circulan -- unidos a la seroalbúmina. Constituyen la fracción metabólicamente más activa de los lípidos sanguíneos. Al salir del tejido adiposo son fijados rápidamente por otros tejidos, con lo cual gran cantidad de ellos pasa directamente a la sangre.

Cerca de 90% del valor energético total de la grasa está en los ácidos grasos y el restante se halla en la fracción de glicerol de las moléculas de triglicéridos. Para utilizar la energía de los ácidos grasos, han de activarse primero mediante la formación de acil CoA que experimenta luego una serie de beta oxidaciones. La beta oxidación libera sólo una pequeña porción de la energía total disponible en la molécula del ácido graso, la restante permanece en la acetil-CoA y se desprende después de su oxidación por la vía del ciclo del ácido cítrico.

De la síntesis de triglicéridos y de su acumulación en el tejido adiposo resulta el almacenamiento del exceso de energía corporal, cualquiera que sea el modo en que ingre

sa. Hígado, tejido adiposo y mucosa intestinal son los sitios más importantes de la síntesis de triglicéridos. En la síntesis de novo de los ácidos grasos hay que construir la cadena de carbonos con unidades integradas por dos carbonos. Se principia con una acetil CoA y se avanza a través de agregaciones sucesivas por la malonil CoA. En esta síntesis hay que contar con dos vitaminas: biotina y niacina en forma de NADP reducido (dinucleótido del fosfato de niacina y adenina). En la síntesis de ácidos grasos se ofrece un buen ejemplo de la regulación de una vía metabólica por la disponibilidad de sus substratos y productos y en último término, por la alimentación.

El colesterol, un componente formativo de las membranas celulares, puede ser sintetizado en todos los tejidos. La biosíntesis a partir de acetil CoA en el hígado, y posiblemente en el intestino, da una parte del colesterol circulante (sérico) y lo mismo hace el aporte exógeno. El mecanismo esencial de la degradación del colesterol es su transformación en ácidos biliares en el hígado. (5)

2.2.3.4 Ciclo del ácido cítrico

Ciclo oxidativo para los productos del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, después de la catabolia inicial en vías separadas. A veces se ve en él una vía de oxidación de la glucosa porque sus intermediarios son carbohidratos pero no basándose en el origen de los substratos. - Más aún, la catabolia de diversos aminoácidos le proporciona

intermediarios, según se aprecia en la Fig. 6.

El compuesto fundamental que canaliza los carbonos de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos hacia el ciclo es la acetil CoA. La condensación de ésta última con el ácido oxaloacético da inicio a la serie de reacciones que resultan en la oxidación de dos carbonos de acetato hasta CO_2 , con regeneración de la coenzima A o el ácido oxaloacético.

La energía generada durante las etapas oxidativas (des hidrogenaciones) del ciclo se emplea en la reducción concomitante de las coenzimas NAD^+ (dinucleótido de nicotinamida adenina) y FAD (dinucleótido de flavina adenina) y así se conservan como "equivalentes reductores" ($NAD + H^+$ y $FADH_2$) La energía puede luego recuperarse mediante reoxidación de las coenzimas en la cadena respiratoria o utilizarse directamente en las reacciones sintéticas de las bases reductoras de dichas enzimas.

2.2.1.5 Interrelaciones metabólicas

El hígado desempeña un papel central en los múltiples mecanismos homeostáticos. Cuando es grande el aporte de glucosa procedente de la absorción intestinal y se llenan los depósitos hepáticos de glucógeno, es activa la lipogénesis con acetil CoA derivada de la glucosa y los aminoácidos se incorporan a las proteínas. Son insignificantes la gluco-genólisis y la gluconeogénesis. El balance hormonal vuelve a ejercer su influjo regulador sobre esos fenómenos. La activi

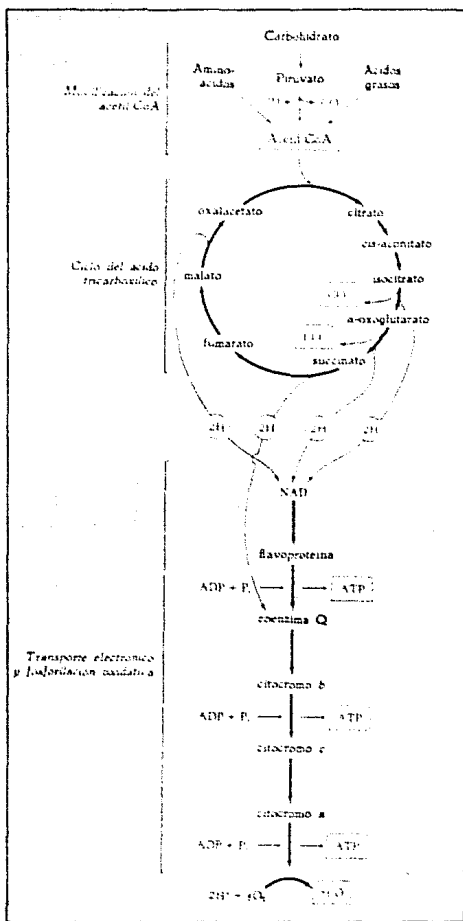


Fig. 6 Ciclo del ácido cítrico, transporte electrónico y fosforilación oxidativa.

dad de la insulina es intensa en comparación con sus hormonas antagonistas, y prevalece la anabolía. Al descender la concentración de glucemia y de insulina en el estado posabsortivo, se incrementa la glucogenólisis y la glucosa llega a la circulación. Cuando empiezan a agotarse las reservas de glucógeno, aumenta la captación y la conversión de aminoácidos en glucosa. Disminuye la descomposición de glucosa por glucólisis, y en cambio se aceleran la fijación y la beta oxidación de ácidos grasos. Todos estos ajustes contribuyen a conservar el nivel de glucemia y ofrecen suministro ininterrumpido de glucosa a los tejidos que más la necesitan. (5)

2.2.1.6 Regulación metabólica

La regulación del metabolismo implica la interacción y el control de las vías metabólicas, cuyo principal resultado es adaptar el funcionamiento bioquímico del organismo a sus necesidades específicas. El concepto de regulación metabólica está ligado al de vía metabólica, en el sentido de que la dimensión regulada es la magnitud del flujo en una vía del metabolismo. Se conocen con detalle los componentes de las principales vías metabólicas, pero sus mecanismos de regulación empiezan a conocerse apenas, entre ellos figuran:

- a) regulación alostérica, como mecanismo fundamental de control autónomo a nivel celular.
- b) regulación hormonal, que coordina el metabolismo celular de acuerdo con las necesidades del organismo.

El modelo más simple de regulación alostérica es el que se aplica a una vía metabólica lineal sin ramificaciones, co

mo lo son la mayoría de las vías del metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos, cuya regulación implica un metabolito llamado el modulador, que puede ser el sustrato, un producto cercano, el producto final de la misma vía o bien - un metabolito de otra vía relacionada con la anterior, el -- cual llega a la enzima reguladora, que lo recibe en el sitio alostérico correspondiente, con el resultado de un cambio -- conformacional en la enzima que la puede hacer más activa, - modulador positivo, o menos activa, modulador negativo.

En el caso de la regulación por las hormonas tienen que distinguirse al menos dos modelos de acción para explicarla:

- 1) el modelo de activación, por acción indirecta con cascada de amplificación, que se caracteriza por la generación -- del adenosin monofosfato cíclico (AMFc) como señal intracelular de la llegada de la hormona.
- 2) el modelo de inducción, por acción genética, que implica la llegada de la hormona hasta el DNA, para inducir la -- síntesis de enzimas específicas.

La acción de varias hormonas en el metabolismo, como -- son: adrenalina, glucagón e insulina, se explica por el modelo de activación indirecta con cascada de amplificación. En este modelo, la hormona llega a la membrana celular, en donde es reconocida y recibida por una proteína específica, el receptor hormonal que, al formar un complejo con la hormona, activa a la enzima adeníl ciclasa, la que a su vez sintetiza AMFc a partir de ATP. La concentración del AMFc en la célula

depende de la velocidad con que se forma por la adrenal cicla sa y de la velocidad con la que se destruye por la fosfodias terasa. El AMFc actúa como activador alostérico de varias -- proteínas cinasas que, a su vez, activan a otras enzimas mediante fosforilación por el ATP. En cada etapa de esta casca da de acciones, el número de moléculas activadas se va multi plicando, de suerte que las enzimas finales son activadas en gran número, completándose así el efecto de una cascada meta bólica, que rendirá en cantidades masivas el producto de la vía. (Fig. 7)

El modelo de activación indirecta es muy versátil, pues la acción del AMFc es también inhibitora sobre algunas cinasas, lo cual permite la regulación recíproca de las vías me tabólicas, mientras algunas son estimuladas otras son inhibi das.

La acción de algunas hormonas en el metabolismo entre - las que se encuentran las hormonas esteroides y la somatotro pina, se ejerce a nivel de los cromosomas. En este modelo la hormona entra al citoplasma donde se une con una proteína re ceptora específica, formando el complejo hormona-receptor -- que a su vez, penetra al núcleo e interactúa con el DNA, in tensificándose la transcripción de los genes específicos. Se sintetizan los RNA-m y en el aparato ribosomal, se constitu yen las enzimas que en esta forma se han inducido.

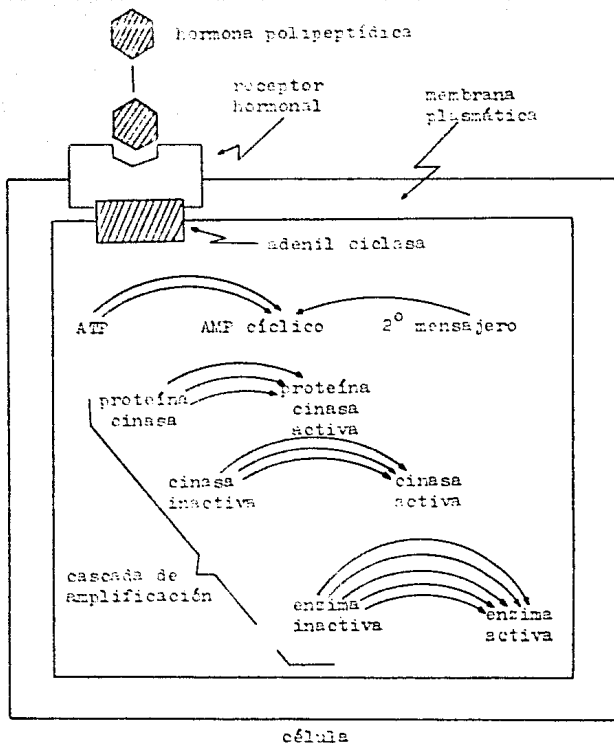


Fig. 7 Modelo de activación indirecta con cascada de amplificación. La llegada de una hormona a la superficie celular, desata a través de la adenil ciclasa y el AMP cíclico toda una cadena de acciones que van creciendo en magnitud - hasta llegar a la enzima activada. (De Bioquímica e Inmunología. J. Díaz Bagoya Vol 1 1988. Ed. Ciencia S.A.)

2.3 Farmacocinética

Cuando se va a utilizar un fármaco es conveniente conocer los procesos de absorción, distribución en el organismo, biotransformación (transformación metabólica) y su excreción (12).

Los medicamentos pueden actuar localmente en el punto de aplicación o bien en órganos internos ejerciendo una acción sistémica o general. Para que los fármacos puedan actuar sobre órganos internos es necesario que penetren en la circulación. (39)

2.3.1 Absorción

Se denomina absorción al pasaje de las sustancias a la circulación desde el exterior del organismo. Los factores principales que determinan la absorción de un fármaco dependen de sus propiedades farmacológicas y fisicoquímicas, de la forma farmacéutica en que esté prescrita y de la vía de administración.

En el mecanismo general de la absorción, las membranas corporales o barreras que el fármaco tiene que atravesar para actuar están representadas por el epitelio gastrointestinal, cutáneo, respiratorio, endotelio capilar y la membrana celular (barrera principal). Los mecanismos que rigen dicho pasaje son de dos tipos, transporte pasivo, sin gasto de energía, y transporte activo, con gasto de energía. (12)

En el transporte pasivo los procesos pueden ser de difusión simple, difusión facilitada por medio de portadores o por filtración. Hay dos formas de transporte activo, el transporte activo propiamente dicho y la pinocitosis.

La parte principal de la absorción en el tubo digestivo se realiza en la mucosa del intestino delgado, para que el fármaco se absorba debe ser principalmente liposoluble y además solubilizarse previamente en el líquido intestinal y no estar precipitado en el mismo. Los fármacos liposolubles atraviesan la mucosa intestinal por difusión simple. Los fármacos hidrosolubles o polares de moléculas pequeñas y moléculas pequeñas, pasan por los poros de la membrana celular por difusión, para moléculas de peso molecular mayor de 100 lo realizan por el mecanismo de transporte activo o por difusión facilitada.

La velocidad de absorción de los fármacos en el intestino, cuando se los administra por vía oral, depende de factores como:

- a) velocidad de evacuación gástrica
- b) peristaltismo intestinal, que acelera la disolución de fármacos
- c) variación en el pH del contenido del tracto gastrointestinal
- d) presencia de alimentos que pueden interferir con la absorción por reducir la concentración del fármaco a la superficie absorbente o por unión con el fármaco. (12)

Una vez atravesada la barrera del epitelio intestinal, las sustancias pasan a los capilares sanguíneos principalmente, las grasas lo hacen especialmente al linfático central, y de allí a través de la vena porta van al hígado, que puede modificar la composición de los fármacos.

Otras vías de absorción de fármacos son: mucosa bucal, colon, mucosa respiratoria, mucosa conjuntival, piel y por las vías directas como la subcutánea y la intramuscular, entre otras. (39)

2.3.2 Distribución

Después de la absorción, los fármacos se distribuyen por todo el organismo mediante la circulación sanguínea. La concentración del fármaco en el plasma adquiere una importancia capital en relación con el efecto farmacológico, pues dicho efecto depende de que la sustancia alcance las células que responden a la misma a una determinada concentración, la que a su vez depende de la concentración plasmática.

Una vez llegados los fármacos al plasma, se combinan en mayor o menor proporción con las proteínas, especialmente con las albúminas y muy poco con las globulinas: la proporción máxima varía mucho, alcanzando el 98% para el caso de la fenilbutazona, 50% para la penicilina y apenas vestigios para la antipirina. La fracción del fármaco unida a las proteínas es farmacológicamente inactiva y además difícilmente tiene acceso a los lugares del metabolismo y quedan así alma

cedadas durante un tiempo. Si la unión del fármaco con las proteínas se efectúa en una gran proporción, dicha combinación actúa como un reservorio o depósito del cual el fármaco se libera lentamente para ejercer su acción.

En muchas ocasiones los fármacos no se distribuyen de modo uniforme y se acumulan selectivamente en ciertas regiones. En estos depósitos de almacenamiento los fármacos se encuentran en equilibrio con el plasma sanguíneo y se van liberando lentamente de aquellos a medida que se metabolizan y se excretan; en esta forma se mantienen niveles medicamentosos efectivos en el plasma que permiten obtener acciones farmacológicas prolongadas hasta el agotamiento de dichos depósitos. Las proteínas del plasma pueden constituir un depósito o reservorio, pero los principales depósitos de los fármacos se encuentran en el tejido adiposo. (19)

2.3.3 Biotransformación

En la transformación metabólica o biotransformación, - los cambios enzimáticos experimentados por un fármaco en el organismo originan generalmente la disminución o la pérdida de su actividad farmacológica; el término detoxificación hace referencia al resultado de estos cambios metabólicos. Sin embargo, no es esta la única posibilidad: en otros casos se puede formar un metabolito activo procedente de un precursor inactivo o profármaco (Cuadro 1); o los metabolitos de un fármaco pueden tener acciones farmacológicas de tipo diferente a las desplegadas por el fármaco original. (12)

Cuadro 1. Formas representativas de biotransformación de fármacos

PROFARMACO	FARMACO O METABOLITOS ACTIVOS	METABOLITO INACTIVO
	Morfina — M1	Glucurónido de morfina
	Fenobarbital — M2	Hidroxicfenobarbital
	Trimetadona — M2 — Dimetadona	M1 — Glucurónido de hidroxicfenobarbital N1 — Sulfato estereo de hidroxicfenobarbital
	Hidrato de cloral	N2 — Acido tricloroacético
	N3 — Tricloroetanol	N2 — Acido tricloroacético M1 — Glucurónido de tricloroetanol
	Succinilcolina — N4 — Succinilmocolina	N4 — Colina
6-Mercaptopurina	M1 — Ribonucleótido de 6-Mercaptopurina	
	N2	Acido 6-tiodrico

Sitio de la reacción: M= microsomal
N= no microsomal

Tipo de reacción: 1= conjugación
2= oxidación
3= reducción
4= hidrólisis

Los procesos de biotransformación se efectúan principalmente en el hígado. Riñón, pulmón y tejido nervioso contienen también enzimas metabolizantes. Como la biotransformación se efectúa por intermedio de procesos enzimáticos intracelulares, los fármacos han de ser lo suficientemente liposolubles como para atravesar la membrana celular. (39)

Se pueden clasificar en general las reacciones que experimentan los fármacos conforme al tipo de cambio químico -- (Fig. 8) siendo éstas las siguientes:

- a) oxidación: que incluyen entre otras oxidación alifática, hidroxilación aromática, desaminación oxidativa y desalquilación. Los productos resultantes son activos o inactivos.
- b) reducción: que incluyen entre otras la conversión de los grupos nitro y azo a aminas, es menos común que el proceso de oxidación y conduce generalmente a la activación de un compuesto (metabolito más activo).
- c) hidrólisis: como en la hidrólisis de un éster, formándose un ácido y un alcohol. Es un proceso común y los fármacos generalmente se inactivan.
- d) conjugación: reacciones de adición por ejemplo para la -- formación de glucurónidos. Constituye el proceso más claro de detoxicación, pues da origen a sustancias ionizadas, generalmente ácidos, que son fácilmente excretadas -- por el riñón. (7) (12)

Cuando una sustancia que es constituyente natural del organismo se administra como fármaco, se metaboliza de la --

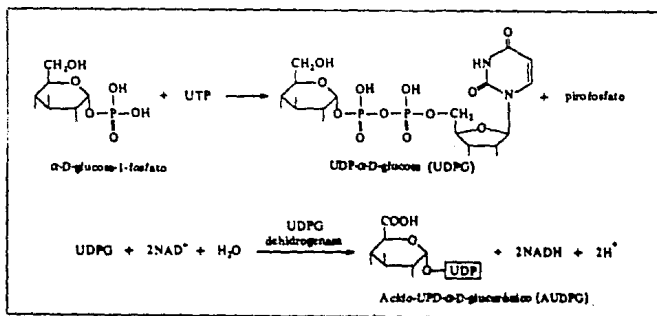


Fig. 8 Síntesis del ácido uridin-difosfo-glucurónico (AUG), el cual sirve como donador de ácido glucurónico a varios aceptores en las reacciones de conjugación de fármacos. (7)

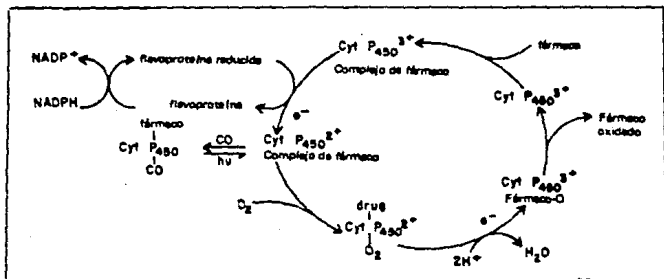


Fig. 9 Vía de flujo electrónico en el sistema microsomal de oxidación de fármacos. (7)

miana forma que la sustancia endógena. (12) La mayor parte de los fármacos son sustancias extrañas al organismo.

Los sistemas enzimáticos principales responsables del metabolismo de muchos fármacos, se hallan en el retículo endoplasmático liso, en fracciones denominadas microsomas hepáticos, los cuales contienen los siguientes sistemas enzimáticos:

- a) oxidasas: los componentes esenciales de este sistema son la NADPH-citocromo reductasa y el citocromo P-450 (una hemoproteína que actúa como oxidasa terminal de diversas -- reacciones oxidativas que sufren los fármacos) (Fig. 9). En un sistema in vitro que contenga microsomas hepáticos se pueden oxidar varios fármacos, siempre y cuando estén presentes NADPH, O_2 y Mg^{2+} , por lo cual se cataloga al -- sistema enzimático como una oxidasa con función mixta también llamada monooxigenasa. El citocromo P-450 no sólo se encuentra en los microsomas del hígado, sino también en la corteza suprarrenal, la mucosa intestinal y el riñón.
- b) reductasas: como las anoreductasas.
- c) esterases: que provocan la hidrólisis de ésteres como la meperidina.
- d) glucuroniltransferasa: que provoca la conjugación del ácido glucurónico. Esta enzima también se encuentra en los -- microsomas del riñón e intestino.

Además de estos sistemas enzimáticos existen otros en mitocondrias, citoplasma del hígado, plasma sanguíneo y sistema reticuloendotelial del hígado, bazo y pulmón.

Los factores que influyen sobre la biotransformación — son, entre otros:

- a) inducción enzimática: existen fármacos que estimulan los sistemas enzimáticos de los microsomas hepáticos aumentando la síntesis de dichas sustancias.
- b) tolerancia: algunos medicamentos tienen la propiedad de — acelerar su propio metabolismo lo que puede dar lugar a — un estado de tolerancia al mismo.
- c) inhibición enzimática: existen fármacos capaces de inhibir enzimas, con aumento de la potencia de diferentes fármacos. Un ejemplo lo constituye el hecho de que algunos — inhibidores de la monoaminoxidasa, como la tranilcipromina, son capaces de inhibir también las enzimas que inactivan a los barbitúricos.
- d) especie: las vías metabólicas de un fármaco pueden variar de unas especies a otras.
- e) sexo: ya que por ejemplo la rata hembra es más sensible a los barbitúricos que el macho.
- f) edad: en los animales y niños recién nacidos existe una — deficiencia de las enzimas de los microsomas hepáticos, — que todavía no se han desarrollado.
- g) factores genéticos: los cuales modifican el metabolismo de los fármacos, lo que constituye un tema esencial de la farmacogenética. (39)

2.3.4 Excreción

La orina es la principal vía de excreción de los fármacos y de sus metabolitos; la velocidad y la intensidad de la excreción urinaria de los fármacos está regulada por tres -- factores: filtración glomerular, reabsorción tubular y secreción o excreción tubular.

- a) filtración glomerular: el glomérulo representa una membrana capilar en donde se produce un proceso pasivo por filtración, por el que pasan todas las sustancias de bajo peso molecular, es decir, prácticamente todos los fármacos menos los coloides, se realiza a una velocidad dependiente de su peso molecular y de su concentración en estado libre en el plasma. La unión con proteínas retrasa el ritmo de filtración.
- b) reabsorción tubular: los túbulos renales constituyen una membrana continua lipídica en que se aplican los principios generales de transporte por las membranas. Pasan entonces por simple difusión pasiva las sustancias liposolubles con mayor o menor facilidad, según su coeficiente de partición lípidos/agua; por lo tanto los compuestos de baja liposolubilidad y los electrólitos fuertes muy ionizados no serán reabsorbidos.
- c) secreción tubular: es esencialmente de transporte activo y se realiza para sustancias que son ácidos y bases fuertes, que requieren sistemas enzimáticos y gasto energético para dicho transporte.

Muchos medicamentos se transforman en el organismo en compuestos menos liposolubles, más polares, que son eliminados con mucha más facilidad por el riñón; por otra parte, como el agua es reabsorbida en los túbulos renales en proporción mucho mayor que los medicamentos, la mayoría de ellos se concentran en la orina y su nivel es superior al de la sangre.

La velocidad de excreción de diversos medicamentos varía enormemente, factores como la edad y el estado de salud pueden afectarla. En el niño recién nacido los mecanismos de excreción son inmaduros e insuficientes de tal forma que la concentración en el organismo puede elevarse hasta niveles tóxicos. Cuando hay insuficiencia renal, los fármacos que se excretan esencialmente por el riñón, pueden llegar también a niveles tóxicos. (39)

Otras vías secundarias de excreción de fármacos incluyen el intestino grueso, pulmones, glándulas salivales, lagrimales, sudor y leche.

2.3.5 Duración de acción de los fármacos y acumulación

La duración de acción de fármacos resulta de la interacción de procesos correspondientes a la farmacocinética y dependen por lo tanto de la absorción, del almacenamiento en tejidos y proteínas del plasma y de la eliminación.

Se denomina acumulación al aumento progresivo de la concentración de un fármaco en el organismo, debido a que la velocidad de absorción del fármaco es mayor que la de su eliminación. La acumulación se aplica no solamente a la retención de un fármaco o un veneno en el organismo sino también a la persistencia del efecto. En algunos casos, el efecto puede sobrepasar en duración a la presencia del fármaco.

Si se administra un medicamento a intervalos regulares en este caso su concentración aumenta hasta que la eliminación, que depende de dicha concentración, en un intervalo sea igual a una dosis, y entonces cesa la acumulación, dando lugar a un estado estable, así la acumulación es un proceso autolimitador. (39)

3. INTERACCIONES

3.1 Alteraciones nutricionales inducidas por fármacos y otros xenobióticos.

3.1.1 Interacciones que afectan a los carbohidratos

Un gran número de fármacos pueden alterar el metabolismo de carbohidratos provocando o precipitando por ejemplo -- una diabetes mellitus o una intolerancia a la glucosa. Un -- porcentaje alto de pacientes están libres de síntomas con es te último padecimiento, por lo cual la condición sólo es detectada por una prueba de orina y una estimación de glucosa en sangre, consecuentemente estas pruebas siempre tienen que realizarse en cualquier paciente que reciba un fármaco poten cialmente diabetogénico, independientemente de que tenga o -- no predisposición genética a la enfermedad. Sin embargo, son necesarios una observación continua y un cuidado especial -- cuando se dan fármacos diabetogénicos a pacientes con carac terísticas clínicas que los colocan en la categoría de diabé ticos potenciales o latentes o con intolerancia a la glucosa ya que estas personas son probablemente las de mayor riesgo.

Todos los corticosteroides con acción glucocorticoidea (cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, dexametasona, betametasona) pueden producir alteración en la tolerancia a la glucosa o, en algunos pacientes, diabetes evidente y además causar un deterioro variable del control en dia-

béticos declarados. El efecto en el metabolismo de los carbohidratos persiste mientras se administra el fármaco y está muy relacionado a la dosis, este efecto se ve más a menudo cuando el fármaco es usado sistémicamente, es raro que siga a una aplicación tópica prolongada de cremas esteroides. Los glucocorticoides que están oxigenados en las posiciones 11 y 17 (por ej. hidrocortisona) parecen ser los más diabetogénicos. No todos los pacientes tratados con corticosteroides desarrollan diabetes mellitus. Sin embargo, una gran proporción pueden tener grados variables de intolerancia a la glucosa, que como se mencionó antes, sólo son evidentes mediante pruebas de tolerancia a la glucosa. (19)

Los disturbios bioquímicos son producidos por varios mecanismos, los efectos más importantes son un incremento en la gluconeogénesis hepática y en la producción de glucosa. No hay evidencia de inhibición de la síntesis o liberación de insulina endógena o de su degradación acelerada. El exceso de glucocorticoides disminuye la afinidad de los receptores en la superficie de la célula para la insulina, aunque la concentración del receptor permanezca normal.

Es posible que los pacientes, los cuales desarrollan diabetes por esteroides, tengan una reserva de insulina limitada que no pueda suministrar las cantidades aumentadas de esta hormona, necesarias para contrarrestar la acción hiperglicémica de los corticosteroides. Se ha encontrado que estos compuestos producen glucosuria no sólo por aumento de la concentración de glucosa en sangre, sino además porque disminuyen el umbral renal para la glucosa. En la mayoría de los

casos la diabetes esteroide es reversible cuando se interrumpe la administración del fármaco. Sin embargo se ha indicado que la hiperglucemia y la glucosuria en pacientes que ingieren glucocorticoides, en quienes la tolerancia a la glucosa era normal antes de la administración del fármaco, podría indicar una etapa temprana de diabetes latente y tales pacientes deben ser vigilados atentamente. La acción diabétogénica de los glucocorticoides se ha usado en un intento para identificar la diabetes latente en la población.

La diabetes inducida por esteroides puede a menudo ser controlada con la dieta, o si ésta falla, con la adición de un agente hipoglucémico apropiado oral (una biguanida si el paciente tiene sobrepeso o una sulfonilurea si es de peso medio). La dosificación de esteroides recetada debe ser la mínima requerida para conseguir el resultado terapéutico deseado y el fármaco no debe continuarse más tiempo que el necesario.

La hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y la tetracosactrina son sustancias que tienen un efecto diabétogénico similar a los glucocorticoides y producen este efecto porque incrementan la secreción de glucocorticoides endógenos. (19)

Es reconocido que la hiperglucemia y la intolerancia a la glucosa resultan de la administración de diuréticos del grupo de la benzotiadiazina. Se ha reportado que el 30% de pacientes hipertensos que reciben diuréticos de tiazida presentan intolerancia a la glucosa. La frecuencia exacta de este fenómeno es, sin embargo, difícil de evaluar en práctica

normal ya que estos fármacos son ampliamente usados y las -- pruebas de sangre y de orina no siempre pueden efectuarse a intervalos regulares mientras son tomados. En particular, la prueba regular de tolerancia a la glucosa es raramente realizada como una rutina en estos casos, aunque esto sea la única forma para detectarla en las etapas tempranas. (19)

Tiene que recordarse que la terapia a largo plazo de -- tiazidas es más comúnmente recetada para el tratamiento de - hipertensión y que ésta misma está además asociada con diabetes sin tomar en consideración el tratamiento diurético. Sin embargo, no hay duda de que se incrementa el riesgo de un aumento en la glucosa sanguínea en pacientes hipertensos que - reciben tiazidas. En algunos pacientes la tolerancia a la -- glucosa es igual después de tratamiento con tiazida por un - año, pero se deteriora significativamente después de un tratamiento por seis años.

Se han estudiado varios mecanismos posibles para explicar la diabetes y la intolerancia a la glucosa inducidas por tiazidas y varios diferentes factores pueden estar involucrados. La hiperglucemia se acompaña por un incremento de la -- glucogenólisis hepática y por un aumento en la concentración de lactato y piruvato en suero. Por otro lado, se reconoce - que la hipopotasemia crónica daña la tolerancia a la glucosa ya que inhibe la liberación de insulina pancreática, un efecto que es reversible por administración de potasio. Varios - investigadores sugieren que la hipopotasemia crónica puede - ser responsable de la intolerancia a la glucosa inducida por tiazidas y encontraron que los pacientes tratados con tiazid-

das muestran una mejoría cuando se les dan dosis sustanciales de potasio. Recientemente se ha confirmado que el efecto de la tiazida es una consecuencia de la hipopotasemia resultante y que la alteración en la tolerancia a la glucosa en tales pacientes resulta de una respuesta pancreática disminuida de células beta a la glucosa. (19)

Otro diurético que causa hiperglicemia es la clortalidona. El triamterene y el ácido etacrínico, también se han reportado por causar intolerancia a la glucosa y afectan el control de diabéticos declarados, pero se ve menos frecuentemente que con las tiazidas.

El efecto diabético de la diazóxida (antidiurético) fue descubierto cuando el fármaco se introdujo como un agente antihipertensivo. Por varios años fue usado casi exclusivamente en el tratamiento de hipoglicemia y en el tratamiento de insulinooma, cuando la operación está contraindicada. Recientemente el uso de este fármaco en hipertensión se ha restablecido en pacientes quienes son resistentes a otra terapia. La diazóxida tiene acción en el metabolismo de carbohidratos en común con otras benzotiadiazinas, pero produce hiperglicemia más frecuentemente y en un mayor grado que los diuréticos de tiazida. En suma a estos efectos se ha demostrado que inhibe la secreción de insulina, parece que por reducción de los niveles de ANFc en las células del islote.

Se ha encontrado una alteración en la tolerancia a la glucosa en estudios en mujeres, las cuales ingieren contraceptivos de estrógenos y progestógenos. Las evidencias sugie

ren 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 su dosificación.

El mecanismo del efecto de contraceptivos orales en el metabolismo de carbohidratos no está claramente establecido, pero según parece, la causa más probable es un incremento mediado por el cortisol en la gluconeogénesis hepática. Estos cambios son generalmente reversibles. (8) (19)

El alcohol en dosis moderada interfiere en la absorción de D-xilosa. En voluntarios los cuales toman dosis moderadas de alcohol, se ha observado una reducción significativa en -- la actividad de enzimas glucolíticas y gluconeogénicas.

En general el alcohol no tiene efecto en el transporte pasivo de nutrimentos a través de la pared intestinal, aunque puede inhibir la absorción de varias sustancias transportadas activamente como la glucosa. Además la ingestión -- crónica de alcohol inhibe la gluconeogénesis. (44) (45)

Las sulfonilureas (por ej., tolbutamida y clorpropamida) pueden causar hipoglicemia, particularmente si es dada una -- dosis alta, si se omite un alimento o si existe cualquier daño renal. La hipoglicemia es más molesta y dañina con la -- clorpropamida.

Se examinó "in vitro" el efecto de la clorpropamida en

el transporte de glucosa en adipocitos de rata, observándose que el fármaco no tiene efecto sobre el enlace de insulina, ni altera el número de receptores ni la afinidad, sin embargo, estos estudios demostraron que las sulfonilureas estimulan el transporte de glucosa y potencializan el efecto de la insulina por una acción postreceptor. (31)

3.1.2 Interacciones que afectan a los lípidos

La elevación de la concentración en plasma de triglicéridos en mujeres premenopáusicas es uno de los muchos efectos indeseables de los contraceptivos orales. El incremento es generalmente leve y en la mayoría de las pacientes los niveles de triglicéridos permanecen dentro del rango normal, aunque algunas veces puede desarrollarse una hipertrigliceridemia marcada. El componente estrogénico es el responsable de la elevada concentración de triglicéridos en suero y está estrechamente relacionada con la dosis del compuesto y su efecto es potencializado por el progestógeno pregnane (derivado de progesterona). El progestógeno norgestrel antagoniza la hipertrigliceridemia inducida por estrógenos. El oestrane (progestógeno derivado de nortestosterona) además parece impedir la acción de estrógenos. Parece que el levonorgestrol tiene el mismo efecto.

Las fracciones de lipoproteínas de baja densidad y muy baja densidad se incrementan durante la terapia con contraceptivos orales, mientras que los niveles de triglicéridos -

del quilomitrón permanecen invariables.

La hipertrigliceridemia es un factor de riesgo reconocido para las enfermedades coronarias, el así llamado índice - aterogénico de mujeres que usan contraceptivos orales se -- acerca al de los hombres de edad comparable y la incidencia de infartación miocárdial y de accidente cerebral vascular - se incrementa significativamente, comparada con mujeres premenopáusicas que no usan estos compuestos. Sin embargo, es-- tos efectos adversos de los contraceptivos orales están es-- trechamente relacionados con la edad de la paciente. (19)

Los estrógenos y los contraceptivos orales pueden cau-- sar hipercolesterolemia, aunque el aumento en el colesterol del suero inducido por estos compuestos es menos marcado que la elevación de triglicéridos del suero. En mujeres de más - de 40 años, los contraceptivos orales pueden producir una re ducción en el colesterol total y se ha observado que el co-- lesterol del suero se elevó sólo en mujeres que toman prepa-- raciones que contienen 75 microgramos o más de estrógenos.

Efectos diferentes pueden observarse con contraceptivos orales dependiendo de la dosis de estrógenos administrada, - el progestógeno usado y la edad de la paciente. El tiempo -- del ciclo menstrual en el cual se realizan las estimaciones es además importante.

La hipercolesterolemia al igual que la hipertrigliceridemia parecen originarse como resultado de la lipólisis hepá tica aumentada y eliminación reducida en plasma.

Los contraceptivos orales deben evitarse en pacientes - con hiperlipoproteinemia. El riesgo metabólico parece ser bajo con las preparaciones de estrógenos en dosis reducidas.

Estas interacciones que afectan a los lípidos de los -- contraceptivos orales son de suma importancia cuando se piensa en lo amplio de su uso y el peligro de desarrollar enfermedades en arterias coronarias, particularmente en el caso - de mujeres que se proponen usar estos compuestos por 20 años o más. El riesgo puede reducirse usando preparaciones que -- contengan las cantidades mínimas necesarias de estrógenos. - Los contraceptivos sólo con progestógeno no parecen causar - hiperlipidemia. (19) (8)

En estudios hechos en alcohólicos crónicos, el 50% o -- más, mostraron reservas de grasa reducidas. Concentraciones intraluminales de sales biliares conjugadas son frecuentemente disminuídas en pacientes con cirrosis, enfermedad muy común entre los alcohólicos. Se ha observado que disminuye la síntesis de sales biliares en estos pacientes provocando una reserva de sales biliares más baja. (44) (45)

La esteatorrea se ha reportado en 35-56% de alcohólicos quienes han estado bebiendo recientemente, sin embargo, el incremento en la excreción de grasa es generalmente poco severo. La hipertensión linfática, un defecto de la mucosa intestinal y la administración de neomicina son factores que - pueden contribuir a la malabsorción de los lípidos en estos pacientes. La neomicina inhibe la lipasa pancreática y por -

eso impide la hidrólisis de triglicéridos de cadena larga y además forma complejos con las sales biliares disminuyendo - la absorción de ácidos grasos. (45)

La insuficiencia pancreática indudablemente explica la presencia de malabsorción de grasa en algunos alcohólicos.

La ingestión crónica de alcohol parece contribuir a la hipertrigliceridemia. Se ha sugerido que el alcohol incrementa la producción hepática de lipoproteínas, así induciendo - hiperlipidemia en pacientes quienes están predispuestos por poseer poca habilidad para eliminar triglicéridos del plasma.

En otro experimento se estudió el efecto a corto plazo del consumo moderado de alcohol sobre el metabolismo de lípidos en hombres sanos de mediana edad, observándose que los - valores promedio de triglicéridos totales en suero y el colesterol total fueron más altos después de la dieta con alcohol. Las lipoproteínas de baja densidad del tejido adiposo - se incrementaron en 6 de los 5 voluntarios durante la dieta con alcohol. El aumento de las lipoproteínas de alta densidad por el alcohol, está comúnmente asociado con un incremento de la actividad de la lipoproteína lipasa. Un gran número de evidencias indican que el alcohol aumenta la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad y consecuentemente incrementa los niveles de triglicéridos en suero. (18) Se concluye que la acción del alcohol en pequeñas cantidades sobre el metabolismo de los lípidos es complejo y parece depender de la dosis y del tiempo de consumo.

De otro estudio similar donde se observó el efecto del consumo moderado de alcohol en cantidades fijas o variables - sobre la concentración de lípidos en suero en hombres jóvenes sanos, se demostró también que existe un incremento en el colesterol, concluyéndose que no se debe a la inducción de las concentraciones de gama-glutamyl transferasa y glutamato-oxalacetato transaminasa. (26)

En un estudio para observar el efecto del consumo de cocaína en el desarrollo de hígado graso en ratas alimentadas - con una dieta baja en proteína, se demostró que la cocaína -- que se administra oralmente con la dieta es capaz de reducir los niveles de acumulación de grasa hepática en ratas con maj nutrición proteínica. Además de este hallazgo, los resultados también mostraron que la droga disminuye la concentración de triglicéridos en el tejido hepático y aumenta los niveles de lípidos totales y de la lipoproteína pre-beta rica en triglicéridos en el suero de estos animales. Por otro lado parece - ser que la cocaína es capaz de inducir también ciertas alteraciones metabólicas del colesterol en hígado de ratas bien nutridas. (51)

Se ha reportado que las tiazidas causan hiperlipidemia. Cuando el proclotel es usado para tratar la hipercolesterolemia, el aumento en la concentración de triglicéridos en suero puede provocar que se interrumpa la administración del fármaco. (19)

Los corticosteroides adrenales causan lipólisis con posible redistribución de la grasa del cuerpo.

La paromomicina disminuye la absorción y el transporte linfático de grasas. Las tetraciclinas, el metotrexato (antineoplásico), la coledicina (antigota) y la colestiramina (antihiperlipémico secuestrante de ácidos biliares) causan malabsorción de grasas, y la última además esteatorrea. Otros fármacos que causan esteatorrea son el antibiótico oxacilina, el antiácido carbonato de calcio y el ácido paraaminosalicílico (agente antituberculoso, el cual inhibe los procesos de absorción en el íleon).

El antibiótico kanamicina forma precipitados insolubles con los ácidos biliares deteriorando la absorción de ácidos grasos. (14)

El uso de laxantes puede causar una pérdida excesiva de grasas. Los surfactantes pueden incrementar la absorción de colesterol.

El gemfibrozil y el clofibrato (otros secuestrantes de sales biliares) pueden causar disminución de grasas y colesterol. La D-tiroxina disminuye el colesterol plasmático al incrementar el catabolismo hepático. El ácido nicotínico disminuye la lipólisis tisular, pero no así la nicotinamida. (27)

1.1.3 Interacciones que afectan a los aminoácidos, proteínas y enzimas.

Las hormonas esteroideas influyen profundamente en el metabolismo de las proteínas en los tejidos del cuerpo. Algunas tienen un efecto catabólico muy grande y causan rompimiento de tejido y otras son anabólicas. La retención de nitrógeno disminuye con el uso persistente de estas hormonas y después de interrumpido el tratamiento el balance de nitrógeno se vuelve negativo.

La disminución en los niveles de proteína y albúmina -- causados por estrógenos y contraceptivos orales puede deberse en parte a una hemodilución así como a una reducción en el ritmo de síntesis de proteínas. Sin embargo como no hay una baja significativa en la concentración de globulinas el efecto anterior no es tan grande. (19)

Las hormonas tiroideas, si se toman en cantidades excesivas (hipertiroidismo ficticio) pueden llevar también a un balance de nitrógeno negativo.

Una aparente disminución en las concentraciones de proteínas totales de suero pueden acompañar a un aumento en el volumen de fluidos del plasma, secundario a la retención de sales y agua inducido por fármacos, por ejemplo durante la terapia con fenilbutazona o carbenoxolona.

La concentración incrementada en suero de proteínas puede acompañar al uso de agentes presores (adrenalina, noradrenalina, angiotensina) debido a una reducción en el volumen -- del plasma y hemoconcentración seguida de una vasoconstricción y pérdida del fluido libre de proteína a los tejidos. La proteína aumentada causada por clofibrato permanece inexplicable.

Los pacientes tratados con metildopa y alopurinol sufren de síndrome de malabsorción reversible que causa hipoalbuminemia. El dapsone puede causar una hipoalbuminemia progresiva y fatal en pacientes con dermatitis herpetiformis, posiblemente por incrementar el catabolismo intravascular.

La alfa 1-antitripsina (inactiva la tripsina y la quimotripsina) disminuye significativamente con la testosterona -- (como el ciclopentilpropionato) después de dos semanas. (19)

La función de la haptoglobina es enlazar hemoglobina y prevenir pérdidas de hierro del cuerpo. La reducción en la -- concentración de ésta, se observa en cualquier anemia hemolítica inducida por fármacos, tales como contraceptivos orales, estrógenos, testosterona parenteral acuosa y por esteroides -- adrenales en artritis reumatoide.

La ceruloplasmina (que tiene un importante papel en el metabolismo del cobre) puede disminuir en pacientes tratados con asparaginasa. Se ha observado en pacientes que toman estrógenos y contraceptivos orales un aumento considerable en --

la concentración de esta proteína. La fenitofina y el envenenamiento por cobre aumentan los niveles en suero de caeruloplasmina.

La función de la macroglobulina es inhibir la plasmina y la tripsina y además unir insulina y probablemente otras -- sustancias de bajo peso molecular. Un incremento en la concentración de alfa-2-macroglobulina sigue a la terapia con estrógenos y contraceptivos orales.

Los esteroides gonadales influyen en los niveles de aminoácidos del plasma. La testosterona en hombres adultos jóvenes incrementa significativamente los aminoácidos prolina y 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 cistina, taurina y posiblemente tirosina urinaria. El efecto catabólico de la progesterona probablemente deriva de su aumento de la utilización en el hígado de aminoácidos de proteína exógena y aminoácidos endógenos. Los estrógenos administrados a hombres disminuyen en el plasma ácido glutámico, ornitina y tirosina e incrementan treonina. También hay una reducción en orina de histidina y tirosina. En mujeres los estrógenos pueden aumentar la treonina del plasma y disminuir la ornitina y tirosina. (10)

Debería notarse que en la segunda fase del ciclo menstrual normal hay una reducción importante de aminoácidos totales y en serina, glutamato y ornitina en plasma. La histidina

urinaria y la treonina se aumentan en forma importante. Estos cambios pueden deberse en parte a un incremento en la actividad adrenocortical. Los contraceptivos orales además influyen en el metabolismo de aminoácidos y producen una baja en la -- concentración total del plasma. Ya que no hay una amireaciduria importante, estos agentes pueden inducir un aumento en la utilización de aminoácidos. Además ocurren cambios en amino-- ácidos específicos con valores más bajos que los normales de glutamato, glicina, isoleucina y tirosina en la segunda mitad del ciclo menstrual. La concentración en plasma vuelve a lo -- normal en el intervalo entre un curso completo de la píldora y el inicio del siguiente, pero los niveles en plasma de glicina permanecen bajos.

Aunque los estrógenos y los contraceptivos orales no in-- fluyen en el triptófano libre o total en plasma, pueden cau-- sar un incremento en algunos de sus metabolitos. (13)

Cambios en la unión de triptófano a proteínas del plas-- ma por salicilatos, probenecida, indometacina y alclofenac -- pueden causar una reducción en el triptófano total del plasma y un aumento en los aminoácidos libres. En parte la acción an-- tirreumática de estos agentes puede ser explicada por esta -- acción.

La administración de glicina lleva a un aumento en la -- glicina y serina urinaria y del plasma y en la excreción de -- ácido úrico en pacientes normales y gotosos.

El valproato (dipropilacetato) causa hiperglicinemia, - hiperglicémica e hiperamoniemia posiblemente debido a una inhibición del metabolismo de la glicina, aunque el mecanismo - no está aún claro.

La hiperfenilalaninemia ocurre con el tratamiento con - co-trimoxazole 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 fármacos tales - como el bismuto, plomo y tetraciclina. La aminoaciduria puede resultar de la administración de aspirina y cicloleucina.

Los rangos normales de varias enzimas del suero dependen del método usado para su estimación y las condiciones durante el ensayo, por ejemplo la temperatura de incubación puede ser altamente relevante. Es importante recordar esto cuando se considera cualquier posible anomalía inducida por -- fármacos.

La aldolasa es una enzima glicolítica particularmente - abundante en el músculo esquelético, pero se encuentra también en otros tejidos. Una disminución en los niveles de esta enzima en suero se ha reportado durante el uso del lipofílico bisfenol. El mecanismo de acción es obscuro. (19)

Una disminución en la amilasa se ha reportado seguida - al uso de propiltiouracil. Agentes colinérgicos tales como me tacolina, betanecol, simultáneamente estimulan la secreción -

pancreática, el subsecuente aumento en la amilasa se ha usado como una prueba en la función pancreática. El etanol puede -- elevar las concentraciones de amilasa ya que se estimula también la secreción pancreática. (19)

Las concentraciones de colinesterasa (pseudocolinesterasa) pueden ser alteradas por la terapia con fármacos. Los fármacos anticolinesterasa (demecarium, isofluorato, prostigmina) pueden reducir sus concentraciones. Compuestos antimitóticos (ciclofosfamida, mecloretamina) reducen la actividad de la enzima en plasma. Otros fármacos con efecto similar son -- los esteroides gonadales, los cuales alteran el metabolismo hepático.

La ácido isocítrico deshidrogenasa es afectada en su concentración por un gran número de agentes por efecto sobre el hígado causando daño hepatocelular o colestasis. Entre los medicamentos que aumentan su concentración están alopurinol, esteroides anabólicos, amodiaquina, andrógenos, aminosalicilato de sodio, proniazida, isoniazida, metotrexato, fenilbutazona, testosterona y etanol. (14)

Una inhibición "in vivo" de la ácido láctico deshidrogenasa es causada por dosis bajas de fluoruro. La morfina, codeína y petidina incrementan la presión intrabiliar y pueden inducir la elevación de las concentraciones de esta enzima en suero.

Las transaminasas son enzimas solubles involucradas en el metabolismo de proteínas y aminoácidos. Los niveles "in vi

vo" de la glutámico-oxaloacético transaminasa disminuye el -- tratamiento con fluoruro en dosis bajas. Arriba de 200 com--- puestos son reportados por causar una elevación en los nive-- les de la enzima en suero a causa de los efectos tóxicos en - el hígado, necrosis o colestasis son los más comunes. La ra-- zón exacta por la cual los fármacos colinérgicos (betanecol, metacolina, codeína, morfina, petidina) incrementan la concen-- tración de la enzima no es clara. Se ha reportado que el dicu-- marol, cloroquina, colestiramina y propranolol aumentan la ac-- tividad de la enzima en sangre.

La beta-glucuronidasa es una enzima involucrada en el - metabolismo de carbohidratos y la actividad en suero es eleva-- da después de la terapia con estrógenos y andrógenos, anticon-- vulsivos, rifampicina o como resultado de los efectos hepato-- tóxicos de clopromazina e iproniazida.

3.1.4. Interacciones que afectan a las vitaminas.

Vitamina B₁ : Tiamina

Se han observado deficiencias de vitamina B₁ en pacien-- tes que reciben quimioterapia contra el cáncer. Clínicamente la deficiencia de esta vitamina se manifiesta como un tipo de beriberi (seco o húmedo). Todas las manifestaciones de un pa-- ciente en el que se presentó este caso, desaparecieron dentro de la primera semana, después de iniciar la administración -- diaria de 15 mg de clorhidrato de tiamina. (20)

Los alcohólicos suelen tener deficiencias de varias vitaminas, pero se expresa con mayor intensidad la de B₁. La deficiencia de tiamina manifiesta o subclínica se ha reportado en 30-60% de alcohólicos crónicos. La razón no es clara, - sin embargo, se ha visto que en estos enfermos el hígado contiene apenas un cuarto de la tiamina que se encuentra en personas normales. El contenido de esta vitamina en el cerebro - también disminuye por efecto del alcohol. (35) (44)

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

Los barbitúricos y el aceite mineral disminuyen la absorción intestinal de esta vitamina. Antiácidos como el hidróxido de aluminio afectan la biodisponibilidad de la tiamina, ya que ésta es inestable a pH elevado. (19)

Vitamina B₂ : Riboflavina

Su deficiencia lleva a queratosis, estomatitis angular y glossitis, junto con vascularización de la córnea. Niveles bajos de riboflavina urinaria se han observado en mujeres africanas que toman contraceptivos orales combinados. Las anomalías deben resultar del componente estrógeno, ya que no se han visto en pacientes que usan sólo acetato de medroxiprogesterona.

Así mismo se ha reportado en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, una deficiencia de vitamina B_2 . Los enfermos responden rápidamente a la administración de riboflavina (10 mg en dosis individuales 2 veces por día). (20)

El ácido bórico puede interactuar con la riboflavina al lado de la cadena ribitol y disminuir la afinidad con los sitios de unión específicos en las proteínas del plasma, por el complejo ácido bórico-riboflavina. (30)

Los alcohólicos con infiltración grasa del hígado tienen concentraciones hepáticas reducidas de esta vitamina. Las reservas bajas de vitamina pueden reflejar la presencia de --grasa, fibrosis y necrosis celular dentro del hígado, reduciendo el espacio de almacenamiento disponible y la liberación de vitamina del almacén hepático se puede incrementar. (44) (45)

Los suplementos de fibra son comúnmente usados para el tratamiento o prevención de la constipación, estos suplementos son preferidos a otro tipo de laxantes, porque son más seguros, bajan el riesgo de interacciones indeseables por fármacos y su costo es relativamente bajo. Varios suplementos populares de fibra contienen Psyllium gum con o sin adición de --hemicelulosa. Pocos estudios han investigado el efecto de esa fuente de fibra en la absorción de nutrimentos en sujetos --humanos. En un experimento se observó el impacto de la fibra (Psyllium gum) en la absorción de una dosis farmacológica de riboflavina en 12 mujeres sanas de 22-39 años. Se concluyó --que este tipo de fibra reduce la absorción de dosis farmacoló

gicas de riboflavina. Una posible explicación a lo anterior es la absorción de la vitamina dentro del Psyllium. (53)

Acido Nicotínico : Niacina

La carencia de ésta lleva a pelagra con sus características anormales en la piel junto con disturbios en el intestino y sistema nervioso central. Se ha reportado la pelagra inducida por isoniazida.

Los salicilatos, indometacina, corticosteroides y penicilinas alteran la excreción renal de niacina. (14)

También presentan deficiencia de esta vitamina los pacientes tratados con quimioterapia contra el cáncer y al igual que con las vitaminas anteriores tal deficiencia desaparece con la administración de la vitamina, dosis crales de 50 mg de niacinamida 3 veces por día. (20)

Se han observado bajos niveles de ácido nicotínico en el 35% de alcohólicos crónicos. (44) (45)

Vitamina B₆ : Piridoxina

Vital en el organismo como una coenzima en transformaciones metabólicas de aminoácidos, sin embargo no hay un estado general definitivo y reconocible de deficiencia en el hombre. La vitamina puede prevenir el desarrollo de neuropatía -

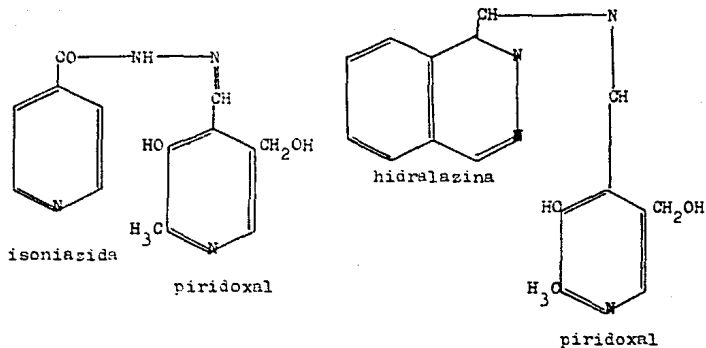
periférica asociada con terapia de isoniazida y puede ser valiosa en ciertos anemias sensibles a la piridoxina. Es además administrada cuando existe deficiencia de otro miembro del -- complejo B.

La administración de contraceptivos orales combinados -- con estrógenos y progestógenos pueden llevar a disturbios en el metabolismo de esta vitamina y una deficiencia en el 80% -- de los casos. El componente estrógeno es el responsable. Se -- incrementan los requerimientos de la coenzima fosfato de piri-- doxal o puede existir competencia del estrógeno con la activi-- dad de algunas enzimas dependientes de esta coenzima.

La isoniazida es un potente inhibidor de la reacción ca-- talizada por la cinasa del piridoxal y además interfiere en -- las reacciones enzimáticas en las cuales el fosfato de piri-- doxal actúa como coenzima. Un 17% de pacientes que toman 6 mg /Kg/día de este agente antituberculoso desarrollan una neuro-- patía periférica, lo cual se puede prevenir por la administra-- ción de 100 mg/día de piridoxina. Parece que el efecto anti-- vitamina B₆ se debe a la interferencia con la formación de fos-- fato de piridoxal. (19)

La isoniazida y su grupo hidracídico se combina con el grupo aldehídico del piridoxal, forma combinada (hidrazona) -- que se elimina en la orina dando lugar a una relativa defi-- ciencia de vitamina B₆ en los tejidos. Otra hidrazina, la -- hidralazina (Apresolina) utilizada como fármaco antihiperten-- sivo, es capaz de producir también trastornos nerviosos que al igual que en el caso de la isoniazida, es reversible por --

por la suspensión del tratamiento o por la administración de piridoxina. Se trata pues de una deficiencia inducida de vitamina B₆. En la siguiente figura se observa la combinación del piridoxal con la isoniazida y la hidralazina. (47)



Se ha observado que en ambas interacciones es muy variable la respuesta individual, se cree que puede existir un factor genético determinante. La penicilamina también induce deficiencia de piridoxina. En este caso así mismo se debe a la combinación de este fármaco con el grupo aldehídico de la vitamina.

Posiblemente el alcohol influya en la disminución de -- las reservas de esta vitamina en el organismo, ya que se han observado bajos niveles en el 50% de los alcohólicos crónicos (35) (44) (45).

El cloranfenicol aumenta los requerimientos de piridoxi na y puede causar neuropatía periférica. (13)

Vitamina B₁₂ : Cobalaminas

Pueden ocurrir deficiencia y bajos niveles en sangre se cundariamente al tratamiento con una variedad de fármacos. Al gunos actúan causando malabsorción y otros tienen un modo de acción diferente. La deficiencia de ácido fólico y de la misma vitamina B₁₂ pueden llevar a una malabsorción de ésta últi ma a causa de un daño en la función de la mucosa ileal.

El tratamiento de soriasis con metotrexato puede disminu ir la actividad del folato. En esta situación se han encontrado concentraciones bajas de cobalamina posiblemente por -- malabsorción de ésta a causa de la atrofia de la mucosa secun daria a la deficiencia de folato o como un efecto tóxico di-- recto del metotrexato mismo.

La colestiramina causa también malabsorción y se piensa que es debida a una interferencia con la formación del comple jo B₁₂ - factor intrínseco. Un mecanismo similar puede ocu--- rrir con la neomicina y aquí los cambios estructurales en la

mucosa intestinal son probablemente importantes.

La colchicina daña la absorción cuando se toma por varios días, la condición es reversible si se retira el fármaco. Es incierto el mecanismo por el cual el aminosalicilato de sodio (PAS) interfiere selectivamente con la absorción de ésta vitamina, pero probablemente se debe a la inhibición de algún sistema de enzimas dependiente del folato en la mucosa del intestino. La deficiencia de B_{12} asociada con una alta ingestión de alcohol se acompaña por cambios morfológicos en el íleo. (44)

El tratamiento crónico con cloruro de potasio de liberación lenta lleva también a una deficiencia, posiblemente a causa de una acidificación del contenido ileal. Una baja concentración en suero de la vitamina se observa en pacientes diabéticos que toman el agente hipoglicémico metformin, el cual provoca malabsorción en el 30% de pacientes en terapia a largo plazo. Una malabsorción similar se presenta con penformina, pero sin la misma reducción en niveles en suero. Por otro lado se ha recomendado la evaluación de vitamina B_{12} en suero anualmente en todos los pacientes con tratamiento prolongado de biguanida, ya que afecta su absorción probablemente por un mecanismo competitivo, al igual que la metil dopa.

La cimetidina inhibe la secreción del factor intrínseco provocando deficiencia con el uso a largo plazo. El alopurinol al inducir esteatorrea baja los niveles de la vitamina en suero. (8)

El nitroprusiato de sodio, un agente antihipertensivo, baja las concentraciones de la vitamina y de metilcobalamina en plasma cuando es usado durante cirugía. No se ha determinado la forma exacta por lo que ocurre esto, sin embargo, el cianuro liberado del fármaco lleva a un aumento en la formación de cianocobalamina a expensas de otras cobalaminas.

Se reducen los niveles en plasma de la vitamina con contraceptivos orales en mujeres europeas y africanas, esto parece deberse al efecto del estrógeno en la síntesis y liberación en el hígado de las proteínas que enlazan y transportan B₁₂ en plasma. (19)

Los fármacos anticonvulsivos fenobarbital, fenilhidantoína y fensuximida inhiben el transporte de la vitamina y el cloranfenicol aumenta sus requerimientos al antagonizar su acción. Los alcohólicos crónicos presentan concentraciones reducidas en hígado de la vitamina. (13)

Acido Fólico : Ptercilglutámico

Por su similitud en estructura química al ácido fólico, algunos fármacos actúan como antagonistas de esta vitamina, lo hacen inhibiendo la dihidrofolato reductasa, la cual convierte folato y dihidrofolato a tetrahidrofolato activo y sus derivados. Hay por lo tanto una deficiencia de ácido fólico activo. Fármacos con esta acción incluyen: metotrexato, triamte

rene (diurético), pentamidina, isetionato, antiprotozoal y pirimetamina (antimalarial). El uso prolongado de este último puede causar anemia megaloblástica, la cual es sensible a la terapia con ácido fólico.

Los fármacos anticonvulsivos (fenitoína, primidona y fenobarbitona) afectan la absorción de esta vitamina, bajando los niveles de folato en suero, glóbulos rojos y fluido cerebrospinal. Hay trastornos en la utilización de folato en células por un mecanismo aún no determinado, posiblemente, inhiben conjugasas intestinales.

Los contraceptivos orales bajan las concentraciones de folato en suero y glóbulos rojos.

Parece ser que la malabsorción es el mecanismo responsable de los bajos niveles de folato durante el tratamiento con metil dopa y colestiramina posiblemente debido a formaciones complejas entre los fármacos y los precursores de folato en el intestino. (30)

La sulfasalazina afecta la absorción de ácido fólico. La deficiencia de esta vitamina es común en pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino de moderada a severa y la absorción de ácido fólico parece además disminuir por este agente antiinflamatorio. Esto provoca un dilema terapéutico con respecto a la reposición de la vitamina en pacientes en terapia crónica de sulfasalazina, especialmente aquellos con enfermedad de Crohn's, la cual tiende a afectar el íleon, el sitio donde la vitamina B₁₂ se absorbe totalmente, por lo tanto

pacientes con esta enfermedad no sólo pueden presentar deficiencia de ácido fólico sino además de B₁₂. En general las sulfas reducen la síntesis intestinal, la absorción y los niveles séricos de folatos, antagonizan también la respuesta a la administración de folatos y por lo tanto aumentan sus requerimientos. (27)

El cloranfenicol antagoniza la acción de los folatos. - Por otro lado se han observado deficiencias de esta vitamina en alcohólicos crónicos y en pacientes tratados con quimioterapia para el cáncer. (20)

Vitamina C : Acido Ascórbico

Los corticosteroides pueden inducir una enfermedad parecida al escorbuto con hemorragias en la piel, la cual mejora con la interrupción del esteroide o la administración de vitamina C. Puede ser que esos pacientes estén al borde de una deficiencia y el desorden sea precipitado por los esteroides.

La depresión de ácido ascórbico de leucocitos es además observada con el tratamiento de tetraciclina y en enfermedad crónica del hígado debida a alcoholismo o cirrosis biliar primaria. (18)

Los contraceptivos orales reducen las concentraciones en plasma de la vitamina. Aquí también el componente estrógeno parece ser el responsable. Los fumadores tienen niveles --

más bajos de ácido ascórbico que los no fumadores. Varios fármacos aumentan la excreción urinaria de vitamina C, notablemente aspirina. Lo mismo sucede con los barbitúricos y la indometacina, posiblemente se deba a una baja en la captación de los tejidos. Las concentraciones de ascorbato en el plasma pueden además ser bajas en quienes utilizan salicilatos en forma rutinaria. (14)

Vitamina A : Retinol

La malabsorción de caroteno (un precursor de la vitamina A) ocurre cuando la parafina líquida (aceite mineral) se usa como laxante y los niveles en plasma se pueden reducir al 50%. El alopurinol al inducir esteatorrea baja los niveles de retinol en suero. Niveles altos de glucocorticoides antagonizan la vitamina A de tejidos por varios mecanismos incluyendo que se favorezca su excreción.

Pacientes alcohólicos con hígado dañado pueden tener concentraciones más bajas que lo normal de vitamina A en plasma (y zinc) y ratas deficientes en zinc tienen baja vitamina A en plasma, aunque las reservas en hígado de la vitamina sean normales. Parece que el zinc es necesario para la movilización de la vitamina. La deficiencia de zinc en el hígado está asociada con una baja concentración de la proteína de transporte en suero para la vitamina y el zinc puede estar implicado en la ceguera nocturna de pacientes con enfermedad del hígado. (19) (44)

La elevación asintomática de las concentraciones de vitamina A en el cuerpo se ha reportado en pacientes que toman contraceptivos orales combinados. Esto es debido a una elevación en el nivel de proteína unida al retinol, inducida por el componente estrógeno. No cambian los niveles de 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. Ya que el DDT (dicloro difenil tricloroetano) produce metabolitos estrogénicos, la exposición puede elevar la concentración de la vitamina en suero.

Los siguientes fármacos causan malabsorción de todas -- las vitaminas liposolubles ya que alteran la mucosa intestinal o precipitan ácidos biliares: neomicina, kanamicina, colchicina y colestina. Los surfactantes pueden aumentar la absorción de vitamina A y otros derivados del ácido retinoico. (27)

Vitamina E

Una disminución significativa en los niveles en suero de esta vitamina se ha reportado en niños con hipercolesterolemia familiar tratados con colestiramina por 1-2 1/2 años. También se aumentan los niveles séricos de esta vitamina con los contraceptivos orales. (19) (14) (13)

Vitamina D

Los fármacos anticonvulsivos feneturida, primidona, fenitoína y fenobarbitona junto con la glutéimida interfieren con el metabolismo de esta vitamina, porque causan una inducción de enzimas microsomales hepáticas. Se han encontrado bajos niveles en suero junto con una vida media reducida de 25-hidroxicolecalciferol. Así mismo el metotrexato inhibe la 25-hidroxilación de la vitamina D. (19)

La fenolftaleína, laxante, puede producir un tránsito intestinal rápido y diarrea. Su empleo habitual se acompaña de deficiencia de esta vitamina. Los barbitúricos y los corticosteroides aumentan los requerimientos de vitamina D. 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 flora. (14) (13)

Vitamina K

Los fármacos anticoagulantes tales como dicumarol y fenindiona y compuestos relacionados actúan competitivamente con la vitamina K in vivo, por reducción de la síntesis hepática de los factores de coagulación. Este efecto es provocado por interferencia en el transporte de la vitamina a su sitio de acción, mas bien que por inhibición directa de la síntesis de proteína.

Hay una gran variabilidad entre pacientes en su respuesta a anticoagulantes y la dosificación debe ser controlada -- clínicamente para buscar evidencia de sangrado y por valoración regular del tiempo de protrombina o algún índice similar. Puede observarse una sensibilidad aumentada donde hay ingestión o utilización baja de vitamina K.

Algunos nuevos antibióticos que contienen un N-metilgltio tetrazole se han asociado con el desarrollo de hipoprotrombemia reversible por vitamina K, estas incluyen: cefamandole, latamoxef y cefoperazona. (14)

Los recién nacidos tienen una hipoprotrombinemia debida a deficiencia de esta vitamina. Esto se resuelve en pocos -- días cuando se presenta la colonización en el intestino con -- bacterias que la sintetizan. Se puede presentar un defecto de coagulación y sangrado en niños recién nacidos de madres epilépticas que toman barbitúricos o fenitoína. El tránsito --- transplacentar del anticonvulsivo puede llevar a una disminución de los factores de coagulación, probablemente de una manera análoga a la producida por anticoagulantes. (13)

Los salicilatos antagonizan la acción de la vitamina K. Los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia presentan deficiencias de esta vitamina. (20)

Obsérvense en la Tabla 1, ejemplos de vitaminas cuya -- utilización puede verse afectada durante la terapia con fármacos.

Tabla 1. Ejemplos de vitaminas cuya utilización puede verse afectada durante la terapia con fármacos.

Clase terapéutica	Fármaco	Vitamina afectada
Laxantes	aceite mineral	tiamina, Vit A
	fibra	riboflavina
	fenolftaleína	vitamina D
Antiácidos	hidróxido de aluminio	tiamina
Contraceptivos orales	estrógenos	riboflavina, Vit B ₁₂ , ac. fólico, Vit C, A y E, piridoxina.
Antituberculosos	isoniazida	niacina, piridoxal
Antihipertensivos	hidralazina	piridoxal
	metildopa	Vit B ₁₂ , ac. fólico.
	nitroprusiato de sodio	Vit B ₁₂
Antiartrítico	penicilamina	piridoxal
Antineoplásico	metotrexato	Vit B ₁₂ , ac. fólico, Vit D
Antilipémico	colestiramina	Vit B ₁₂ , ac. fólico, Vit E
Antibióticos	neomicina	Vit B ₁₂ , A, E, D
	tetraciclina	Vit C
	cefamandole	Vit K
Anticonvulsivos	fenobarbital	Ac. fólico, Vit B ₁₂ , Vit D

Tabla 1. Continuación...

Clase terapéutica	Fármaco	Vitamina afectada
Anticonvulsivos	fensuximida	Vit B ₁₂
	fenitoína	ac. fólico, Vit D
Agente hipoglicémico	metformin	Vit B ₁₂
Diurético	triamterene	Acido fólico
Antimalarial	pirimetamina	Acido fólico
Antiinflamatorios	sulfasalazina	Acido fólico
	indometacina	Vit C
	colchicina	Vit B ₁₂ , Vit A, Vit E Vit D
Anticoagulantes	dicumarol	Vit K
	fenindiona	Vit K
Analgésicos	salicilatos	Vit C, Vit K
Agente antigota	alopurinol	Vit B ₁₂ , Vit A

3.1.5 Interacciones que afectan a los minerales

Sodio : Na

El vómito severo y persistente debido a fármacos puede llevar a deficiencia de sal y agua e hipotensión. Es común -- que tales disturbios sigan a la pérdida de electrólitos en -- diarrea debido al uso repetido de agentes catárticos.

La terapia con diuréticos es probablemente la causa más común de deficiencia inducida por fármacos de sal y agua y el tratamiento intensivo a largo plazo puede llevar a contrac--- ción del fluido extracelular con o sin hiponatremia. 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. (S)

La insuficiencia adrenocortical puede seguir al uso pro-- longado de heparina llevando a una excesiva natriuresis e -- hipocaldosteronismo. Cuando la secreción de aldosterona se midió, se encontró reducida al 40% del valor original dentro de pocos días. La aminoglutetimida se ha usado para controlar pa-- cientes con síndrome de Cushing, reduce la secreción de corti-- sol y aldosterona por el adrenal y tal reducción puede provo-- car una desproporción de electrólitos con deficiencia de so-- dio.

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. Se ha reportado hipernatremia fatal con el uso de eméticos salinos.

Algunos antiácidos que contienen grandes cantidades de sodio, suficientes para interferir seriamente con cualquier régimen terapéutico, requieren restricción de sal. (19) En el cuadro 2 se observa el contenido de sodio de algunos medicamentos.

Los corticosteroides adrenales tienen la propiedad de retener sodio particularmente la aldosterona, desoxicorticosterona, fludrocortisona y cortisona y pueden provocar además ganancia de peso, edema, hipertensión e hipernatremia. Los agentes más nuevos prednisona, dexametasona, betametasona y triamcinolona son menos potentes en este respecto. Lo anterior puede deberse a una producción incrementada de kalicreína por el riñón. (19)

Los esteroides gonadales (testosterona, estrógenos, progesterona) incluyendo aquellos de los contraceptivos orales, influyen en el metabolismo de sal y agua. La testosterona en altas dosis causa retención de sal y agua en hombres y mujeres. La progesterona en dosis fisiológicas tiene un efecto bifásico. Inicialmente hay diuresis de sodio, la cual es seguida por retención. A niveles más altos el efecto diurético predomina. No está aún claro si la terapia a largo plazo de progesterona causa diuresis de sodio o retención. Se ha observa-

do un aumento en la actividad de la renina en plasma y en el ritmo de secreción de aldosterona. Este segundo efecto puede deberse a natriuresis y depleción de sodio. Los estrógenos -- provocan ganancia de peso y ocasionalmente edema, debido a retención de sal y agua por el riñón y a expansión del volumen del fluido extracelular. En personas normales tales efectos -- son transitorios, pero en pacientes con cirrosis y ascitis e insuficiencia cardiaca congestiva puede seguir retención masiva y prolongada de sal y agua.

Cuadro 2. Contenido de sodio de algunos medicamentos
(14)

Producto	Dosis promedio	Contenido de sodio (mg)
Alka-Seltzer	2 tabletas	1064
Bisodol polvo	1 paquete	1540
Kaopectate	15 ml	135
Melox suspensión	15 ml	18
Leche de magnesia	30 ml	36
Metamucil	1 paquete	250
Sal hepática	1 cucharadita	1000

La prolactina tiene una poderosa influencia en el balance de sal y agua y su administración conduce a una reducción en la excreción renal de agua, sodio y potasio y a un aumento en plasma de la concentración de sodio. Puede ser que el edema y la ganancia de peso observadas durante la terapia con reserpina, cloropromazina y metildopa, sean secundarios a su -- efecto conocido de secreción estimulante de prolactina endógna.

La fenilbutazona y oxifenbutazona causan un grado de retención de sal y agua que puede provocar ganancia de peso y - edema en el 30% de los casos. 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 plasma.

El regaliz y sus derivados (carbenoxolona de sodio) usados en el tratamiento de úlcera péptica producen retención de sodio y agua a causa de un aumento de la acción de aldosterona sobre el túbulo renal. Ahí parece existir además un efecto directo en la corteza adrenal llevando a una producción elevada de corticosteroides. (8)

La diazóxida, un derivado de tiazida usado en el tratamiento de hipertensión e hipoglicemia, causa retención marcada de sal y agua en ambos pacientes: hipertensos y normoten--sos. Sus efectos sobre el metabolismo de sal y agua son lo -- opuesto a los efectos de sus congéneres diuréticos y antagonizan las acciones renales de las tiazidas. Sin embargo su efec

to antihipertensivo no es antagonizado y puede en realidad -- ser aumentado por la administración concomitante de un diurético de tiazida.

Se ha observado hipoosmolaridad con hiponatremia ocasionalmente en bebedores de cerveza. El mecanismo espera su elucidación, pero el exceso de agua o la insuficiencia (a causa de la producción osmolar baja) para producir una orina suficientemente diluida para excretar la ingestión alta de fluido se han presentado como posibilidades. (19)

Diuréticos orales (tiazidas, spironolactona, furosemida y ácido etacrínico) reducen la eliminación de agua libre cuando se dan 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 contracción resultante del volumen del líquido extracelular. Esto lleva a un aumento en la reabsorción de sodio y agua del túbulo renal proximal, resultando un 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 substancias puede llevar a hiponatremia severa. (28)

Algunos fármacos orales hipoglicémicos (clorpropamida, tolbutamida, biguanidas) además tienen una acción antidiurética en diabetes insípida, debido probablemente a una potencia-

ción del efecto de ADH (hormona antidiurética), aunque es de interés que la glibenclamida puede agravar la poliuria en esta condición debido a una inhibición competitiva de la acción de ADH en el riñón. Se ha provocado hiponatremia debida a una secreción inapropiada de ADH en pacientes con diabetes mellitus por clorpropamida, sin embargo, parece poco probable que este fármaco tenga un efecto en la liberación de la hormona. Se presentó un síndrome de diabetes insípida con poliuria en un caso de envenenamiento fatal con este medicamento probablemente como resultado de edema cerebral.

La carbamazepina es usada como anticonvulsivo y en el tratamiento de neuralgia trigeminal, tiene una acción parecida a la vasopresina y puede controlar la poliuria en pacientes con diabetes insípida, sin embargo se ha observado durante su administración intoxicación de agua con hiponatremia, así como aumento en los niveles en suero y orina de vasopresina Arginina, particularmente si los niveles del fármaco están en el rango tóxico.

Es bajo el riesgo de hiponatremia en niños, presumiblemente a causa de la dosis más pequeña requerida para un buen control de la epilepsia.

Se presentó coma asociada con hiponatremia en un paciente con leucemia aguda tratado con vincristina, posiblemente otra vez a causa de secreción inapropiada de ADH. En este síndrome hay retención de agua, expansión del fluido del cuerpo con inhibición de la secreción de aldosterona y una excreción inapropiada de sodio. (19)

En el tratamiento de varias enfermedades es preciso restringir la ingestión de sodio, así por ejemplo, en la hipertensión, el síndrome nefrótico, la ascitis y la cirrosis. El empleo de penicilina, carbenicilina o metilciclina sódicas -- puede quebrantar la restricción de sodio por su elevado contenido de esta substancia, también están contraindicados para estos enfermos el alka-seltzer y el melox y ciertos laxantes como el metanucil.(14)

La colchicina aumenta la excreción fecal de sodio y la neomicina disminuye su absorción intestinal. (13)

Potasio : K

Los glucósidos cardiacos (digitalis y compuestos relacionados) en grandes dosis interfieren con el transporte activo de sodio y potasio y pueden promover reducción intracelular de potasio.

La terapia con litio lleva a un déficit intracelular de potasio debido a una acumulación del primero dentro de la célula. El potasio del plasma puede ser elevado.

El tratamiento de la anemia megaloblástica con vitamina B₁₂, puede precipitar una caída brusca en los niveles de potasio en plasma a causa de su ingreso en las células.

Las hormonas insulina y glucagón promueven el traslado de potasio al compartimiento intracelular y puede presentarse

hipokalemia severa, aún letal en pacientes diabéticos con ceoacidosis, en quienes está ya disminuída. (19)

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 de potasio en músculo.

El abuso crónico de purgantes es una causa importante de deficiencia de potasio, pero puede ser difícil de confirmar si es subréptica. La pérdida de sodio en caso de diarrea puede conducir a un aldosteronismo secundario y agravar las pérdidas de potasio del intestino y el riñón. Además ciertos laxantes pueden aumentar la secreción colónica del catión. Se reportó tetania, debido posiblemente a una combinación de hipokalemia e hiperventilación, en un paciente quien ingirió -- grandes cantidades de Senna (laxante natural). No hubo diarrea, pero además se había tomado un diurético. (14)

Fuede presentarse hipokalemia en forma secundaria al daño renal tubular inducido por medicamentos a causa de las pérdidas de potasio resultantes. Entre estos fármacos se encuentran: streptomocina, kanamicina, bacitracina, polimixinas, -- neomicina, tetraciclinas, anfotericina, salicilatos, sulfonamidas, mercaptopurinas, lisol y ácido maleico y los metales pesados plomo, cadmio, mercurio, uranio, bismuto y oro.

La administración de suplementos de potasio a pacientes en terapia a largo plazo con diuréticos, pueden no aumentar el ingreso celular del catión posiblemente a causa de una de-

ficiencia intracelular concomitante de magnesio (provocada - además por el diurético) llevando a una activación insuficiente de la ATP-asa de sodio y potasio. La infusión de sales de magnesio aumentará la concentración celular de potasio. (27)

Extractos de raíz de regaliz (que contiene ácido glicirrízico) y el compuesto relacionado carbenoxolona de sodio, - causan un incremento en la excreción de potasio el cual puede progresar a miopatía hipokalémica y mioglobinuria. Estos cambios parecen producirse a causa de la retención de sodio y -- agua seguida de un aumento en la acción de la aldosterona en el túbulo renal y no por cualquier efecto intrínseco en potasio. Sin embargo se ha observado una reducción en la actividad de la renina del plasma y la excreción de aldosterona urinaria en sujetos normales que toman cantidades pequeñas de regaliz diariamente por menos de una semana. (19)

La terapia a largo plazo con corticosteroides sintéticos se acompaña ocasionalmente por alcalosis hipokalémica.

Una administración excesiva de sales de potasio oralmente o parenteralmente para corregir hipokalemia, puede provocar una hiperkalemia seria. Un ejemplo poco común de este tipo es la hiperkalemia debida a terapia masiva con benzil penicilina de potasio. Se puede presentar una situación similar - con la transfusión de grandes cantidades de sangre almacenada la cual puede tener una concentración en plasma del ion arriba de lo normal.

Durante la terapia con captopril se ha presentado hiperkalemia severa asociada con insuficiencia renal reversible.

La glucosa oral puede inducir una elevación rápida en el potasio del plasma en diabéticos que dependen de la insulina, los cuales han carecido de ésta por 14 a 26 horas. Esto contrasta con la caída normalmente vista después de ingerir glucosa. El mecanismo es incierto.

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 de la renina liberada e hipoaldosteronismo secundario o como un efecto directo en la síntesis de prostaglandinas.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos pueden provocar hiperkalemia ya que inhiben la prostaglandin sintetasa (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. Entre los fármacos que provocan lo anterior se encuentran: Aspirina, ibuprofen, fenoprofen, naproxen, tolmetina, ácido mefenámico y piroxicam. (58)

(28)

Un aumento en el potasio del plasma de 0.2 a 0.5 mEq -- por litro es comúnmente observado en pacientes que ingieren bloqueadores beta-adrenérgicos. En la mayoría de los casos al discontinuarse la terapia se corrige la hiperkalemia. Entre tales bloqueadores se encuentran: propranolol, metoprolol, acetolol, nadolol, pindolol, tímolol, labetalol y atenolol.

La hiperkalemia severa es rara (7 mEq por litro) excepto en casos de insuficiencia renal avanzada. Sin embargo un grado medio de hiperkalemia es común en pacientes con diabetes mellitus, los cuales son especialmente vulnerables a los fármacos que tienden a incrementar el potasio en plasma y por lo tanto deberán ser examinados frecuentemente para medir sus niveles de potasio. Además de los fármacos prescritos pueden contribuir a la tendencia a hiperkalemia la dieta del paciente, las preparaciones vendidas al por mayor y los suplementos dietéticos.

El FAS (paraaminosalicílico), capreomicina, carbenicilina, pueden provocar hipopotasemia. Los vómitos producidos por diversos medicamentos son causa de pérdida digestiva de potasio. La administración de resinas de intercambio catiónico -- por vía digestiva, de forma incorrecta, puede ocasionar hipokalemia a veces intensa. (8)

Calcio : Ca

Los fosfatos de sodio y potasio en forma oral pueden inducir hipocalcemia, el mecanismo no está completamente claro, pero es probable que implique precipitación de hidroxapatita en hueso y otros tejidos ya que la excreción renal de calcio se reduce. Recientes estudios indican que la magnitud del -- efecto del fosfato en el calcio del plasma está relacionado a la concentración pretratamiento del fosfato y el calcio del plasma, a la proporción de aumento del fósforo del plasma y a su umbral renal teórico. (19)

La calcitonina, hormona hipocalcémica, puede ser de utilidad en el tratamiento de la hipercalcemia, pero puede producirse hipocalcemia durante la terapia. Es raro que sea severa o persistente.

Los estrógenos tienen una acción hipocalcémica en la mujer postmenopáusica en las cuales los niveles de calcio en suero y orina tienden a ser ligeramente elevados. El efecto es pequeño pero real y no está relacionado a cambios en la concentración de proteína en plasma. Este efecto se ha usado para tratar la hipercalcemia del hiperparatiroidismo primario.

Se puede presentar hipocalcemia durante el tratamiento de leucemia aguda con quimioterapia (especialmente usando adriamicina y citarabina). (20) El ibuprofen puede causar reducción en el calcio ionizado en pacientes con artritis reumatoide.

La terapia con anticonvulsivos puede ocasionar hipocalcemia en 20-30% de pacientes epilépticos. (25)

La elevación de la fosfatasa alcalina en suero ocurre concurrentemente en una proporción similar de casos y puede provocar rraquitismo subclínico u osteomalacia. La hipocalcemia resulta de alteraciones en el metabolismo de vitamina D efectuados por inducción de enzimas microsomales hepáticas por los fármacos anticonvulsivos.

El fluoruro forma una sal insoluble con calcio y la ingestión excesiva del halógeno puede provocar hipocalcemia y

tetania. El ion citrato actúa de manera similar y una transfusión rápida en grandes cantidades de sangre anticoagulada con solución de dextrosa-citrato puede causar intoxicación de citrato y una caída seria en el nivel de calcio ionizado.

La hipocalcemia, tetania y alcalosis pueden complicar el abuso crónico de purgantes. Es oscura la causa de la disminución en la concentración de calcio en plasma, pero podría relacionarse a la esteatorrea moderada que se presenta. Insuficiencia en la absorción adecuada de vitamina D puede ocurrir durante la terapia con parafina líquida, neomicina y colestiramina y es posible que se presente una hipocalcemia secundaria. Se ha reportado hipocalcemia después de tratamiento con metil dopa, debido a una inducción de síndrome de malabsorción reversible. (19)

La ingestión prolongada y excesiva de calcio puede causar una alta concentración del calcio del plasma, particularmente si es tomado como leche y esto se acompaña por administración concomitante de un antiácido para el tratamiento de úlcera péptica (síndrome de leche álcali).

Se ha reconocido hipercalcemia como una complicación -- del uso de resina de intercambio catiónico para controlar la hipercalcemia en pacientes en hemodiálisis y en urémicos que no son regularmente dializados. Los niveles del calcio se normalizan retirando la resina y se atribuye a la absorción excesiva de calcio por la resina a pesar de la uremia. (28)

El uso de carbonato de calcio oral en pacientes con insuficiencia renal crónica que sufren hemodiálisis, puede en forma similar precipitar hipercalcemia. La condición es rápidamente reversible si se descontinúa el fármaco y parece deberse a una absorción intestinal pasiva del catión, la cual no depende de la vitamina D.

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. Puede presentarse sobredosis con automedicación, con una variedad de preparaciones de la vitamina o durante el tratamiento de hipocalcemia o en otras condiciones. En sarcoidosis, se puede presentar hipercalcemia sin ingestión excesiva de vitamina D a causa de una sensibilidad aumentada a las cantidades fisiológicas de la vitamina. (8)

El tamoxifen puede inducir hipercalcemia sintomática en pacientes con metástasis esquelética difundida, particularmente en aquellos que tienen un aumento ligero de calcio en suero antes de la terapia. Sin embargo esta complicación parece rara.

Los pacientes maniaco-depresivos en terapia a largo plazo con litio, muestran hiperparatiroidismo primario con niveles elevados además de calcio. Los diuréticos de tiazida tales como clorotiazida, hidroclorotiazida y bendrofluzida pueden causar hipocalciuria probablemente porque aumentan la absorción renal tubular.

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 hormona paratiroidea.

Durante la terapia con varios diuréticos de nontiazida, notablemente frusemida, ácido etacrínico y triamterene puede producirse un aumento en el aclaramiento de calcio e hipercalcemia significativa, debida a una disminución en la reabsorción tubular. Cuando estos cambios en la excreción de calcio acompañan a la administración de acetazolamida, existe una reducción marcada en el citrato urinario y riesgo de formación de cálculos. (14)

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 medicamentos afectan el metabolismo del calcio más que otros tales como la feneturida y primidona. La fenitoína y fenobarbitona son menos potentes en este respecto. Parece que el efecto de los anticonvulsivos es inducir las enzimas microsomales hepáticas y ocasionar un estado de deficiencia de vitamina D por causar un aumento en la interrupción de la vitamina a los metabolitos inactivos.

Ciertamente el nivel promedio en plasma de 25-hidroxico localciferol, el principal metabolito activo circulante de co

lecalciferol (vitamina D_3) en un grupo de pacientes epilépticos fue casi de un tercio que en los adultos normales y adolescentes escolares. El periodo biológico de vitamina D_3 se reduce en raquitismo inducido por anticonvulsivos y hay acumulación de más metabolitos polares. (19)

La osteomalacia se reportó en asociación con la administración a largo plazo del hipnótico glutemidina, un agente estructuralmente similar a la fenobarbitona. Aquí como con los anticonvulsivos hay evidencia de inducción pronunciada de enzimas microsomales hepáticas y una disminución en plasma de la vida media de la vitamina D_3 , lo cual presumiblemente indica un mecanismo de acción similar al de los anticonvulsivos además se encontraron elevaciones reversibles de las concentraciones en suero de gama-glutamyl transpeptidasa, 5-nucleotidasa y leucinaaminopeptidasa. El agente se ha usado para tratar la hipercalcemia del envenenamiento por vitamina D_2 por inducción de enzimas hepáticas.

El abuso crónico de laxantes puede llevar a osteomalacia espinal debida a pérdidas excesivas de calcio (y presumiblemente de vitamina D) en las heces. (14)

Varios estudios han registrado bajos niveles de calcio en suero en alcohólicos crónicos. (44)

Fósforo : P

La hiperfosforemia suele ser consecuencia de la prescripción de dosis excesivas de fósforo, empleado en el tratamiento de la hipercalcemia del hiperparatiroidismo primario, de transfusiones de sangre conservada o de dosis exageradas de vitamina D administradas a los pacientes afectados de insuficiencia renal crónica. (8)

Las tetraciclinas y el difosfonato, empleado en la terapéutica de la enfermedad de Paget, pueden causar hiperfosforemia. Se han descrito también casos de hiperfosforemia secundaria a neuropatía úrica en pacientes afectados de linfoma de Burkitt tras la terapéutica con citostáticos.

Los alcalinos que contienen hidróxido de aluminio impiden la absorción intestinal de fósforo y desencadenan hipofosfatemia. La alimentación parenteral con soluciones pobres en fósforo producirá a la larga hipofosfatemia. (14)

Las infusiones de glucosa, la insulina y la adrenalina producen hipofosforemia por paso del fósforo al interior de las células, también los estrógenos, andrógenos, ACTH y corticosteroides producen descensos del fósforo sérico. Los diuréticos tiazídicos causan pérdida renal de fósforo. La hiperfosfatemia suele observarse en todas las circunstancias anteriores y también en la intoxicación por vitamina D.

Puede provocarse deficiencia de fosfato en pacientes - hemodializados y podría presentarse osteodistrofia, debido a una restricción dietética de fosfato, al uso de fármacos que enlazan fosfato y a la eliminación del fosfato por el - procedimiento de diálisis. (13)

Se han reportado pérdidas urinarias elevadas de fosfato en alcohólicos crónicos, así como bajos niveles en suero de fósforo inorgánico. (45)

Cobre: Cu

La penicilamina, antagonista del metal pesado, es usada para reducir la cantidad de cobre presente en el cuerpo en la enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular). Este fármaco se emplea además en desórdenes en los cuales - el metabolismo del cobre es normal, tales como enfermedad - reumatoide, escleroderma, fibrosis pulmonaria y cistinuria y en tales desórdenes se puede inducir deficiencia de cobre la cual puede estar relacionada con la disminución en la -- sensibilidad gustativa frecuentemente encontrada en estos - pacientes. (9)

La terapia oral de zinc ha provocado deficiencia de cobre con concentraciones bajas de éste último en plasma y cabello y anemia hipocrómica macrocítica. Se piensa que el mecanismo es provocado por un efecto del sulfato de zinc en - la absorción y transporte de cobre.

El tiamazole forma complejos con el cobre (y zinc) y - esto puede llevar a una pérdida del gusto y además interferir con los procesos enzimáticos.

Se pueden elevar los niveles de cobre en suero después de la administración de sulfato de cobre como emético.

Se ha observado elevación del metal en suero en mujeres que toman contraceptivos 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. (19) (13)

Los antiácidos consumidos en altas dosis y por largos períodos pueden provocar deficiencia de cobre ya que disminuyen su biodisponibilidad. La penicilina favorece la excreción renal de cobre. (59) (15)

Zinc : Zn

La terapia con diuréticos llevará a un incremento en la excreción urinaria de zinc, pero los niveles del metal en suero permanecen normales. Sin embargo, puede presentarse deficiencia en el hígado con la terapia de diuréticos a largo plazo. (19)

Los corticosteroides aumentan la excreción urinaria y disminuyen los niveles séricos de zinc. La tetraciclina ---

(quelante de cationes divalentes) inhibe la absorción intestinal del metal. El uso de contraceptivos orales provoca depleción en los valores plasmáticos de zinc, y la penicilina favorece la excreción renal de este último. (13) (14)

La administración crónica de penicilamina (quelante de metales pesados) inducirá depleción de zinc. Se han reportado pérdidas urinarias elevadas del metal en alcohólicos crónicos, así como concentraciones bajas en plasma, eritrocitos e hígado. (44) (45) (27)

Magnesio : Mg

Se ha reportado una posible malabsorción de magnesio con metaldopa. La terapia con diuréticos (particularmente - si es prolongada) con mercuriales, cloruro de amonio o benzotiadiazinas (clorotiazida e hidroclorotiazida) provocarán anomalías incluyendo disminución intracelular. (19) (14)

Se ha observado hipomagnesemia durante la terapia con anticonvulsivos. Otras causas de hipomagnesemia incluyen al alcoholismo crónico, donde se presentan pérdidas urinarias excesivas de magnesio en asociación con una ingestión inadecuada y en quimioterapia contra el cáncer. (44) (45)

La hipermagnesemia puede acompañar al uso de sulfato de magnesio como laxante si se presenta deshidratación o como resultado de la ingestión prolongada de antiácidos que -

contengan magnesio. Los niveles del metal pueden ser elevados por la terapia a largo plazo con litio. (8)

Las tetraciclinas inhiben la absorción intestinal de magnesio. La gentamicina aumenta las pérdidas urinarias de magnesio y puede producir hipomagnesemia, ésta también se puede provocar con el uso de polistireno de sodio (resina de intercambio catiónico). (13)

Hierro : Fe

Es común la deficiencia de hierro en alcohólicos crónicos, tanto por la pobreza de la dieta como por las hemorragias del tubo digestivo que sufren estos pacientes. (25)

Los antiácidos, atropina y neomicina disminuyen la absorción intestinal de hierro, las tetraciclinas inhiben su absorción y el cloranfenicol aumenta su nivel sérico. (13)

La colestiramina, gemfibrozil y clofibrato (sequestrantes de sales biliares) pueden causar depleción de hierro, así como la administración crónica de penicilamina (antiartrítico) y asparina. (29)

En la tabla 2 se dan ejemplos de minerales afectados durante la terapia con fármacos.

Tabla 2. Ejemplos de minerales cuya utilización puede verse afectada durante la terapia con fármacos.

Clase terapéutica	Fármaco	Mineral afectado
Antihipertensivos	captopril	sodio, potasio
	metildopa	calcio, magnesio
	diazóxida	sodio
	propranolol	potasio
Anticoagulantes	heparina	sodio
Antiemético	sulfato de sodio	sodio
Antiácidos	hidróxido de aluminio	fósforo
	carbonato de calcio	sodio, cobre, hierro
		calcio
Antiinflamatorios	prednisona	sodio
	fenilbutazona	sodio
	indometacina	sodio, potasio
	ibuprofen	potasio, calcio
Contraceptivos orales		sodio, calcio, cobre
	estrógenos	fósforo, zinc
Agente antiúlcera	ac. glicirricico	sodio, potasio
Diuréticos	furosemida	sodio, calcio, zinc
	tiazidas	sodio, calcio, zinc fósforo, magnesio

Tabla 2. Continuación...

Clase terapéutica	Fármaco	Mineral afectado
Antituberculosos	capreomicina	potasio
Anticonvulsivos	carbamazepina	sodio, calcio, magnesio
	primidona	calcio
Antibióticos	penicilina	sodio, cobre, zinc
	neomicina	potasio, calcio, hierro
	tetraciclinas	potasio, fósforo, zinc, magnesio, hierro
Laxantes	senna	potasio
	aceite mineral	calcio
Analgésicos	salicilatos	potasio

3.1.6 Recomendaciones dietéticas para el uso de fármacos que alteran la utilización de nutrientes.

Los fármacos influyen generalmente en la utilización de los nutrientes a través de sus efectos en la absorción, metabolismo y excreción de los mismos. Las siguientes tablas incluyen sugerencias dietéticas para el uso de algunos fármacos específicos. (25)

Tabla 1. Sugerencias dietéticas para fármacos que alteran la absorción de nutrientes.

Clase terapéutica	Fármaco	Sugerencias dietéticas
Anticácido	hidróxido de aluminio	Restringir fósforo dietético, incluir fibra, ingerir líquido después del medicamento.
Laxante	bisacodil	Tomarlo con estómago vacío, con un mínimo de 250 ml de agua y por lo menos 1 hr después de la leche. Ejercicio.
Antihiperlipémico	colestiramina	Hidratar el fármaco con agua, leche o jugo, incluir fibra dietética, incrementar la ingestión de líquidos.

Tabla 3. Continuación...

Clase terapéutica	Fármaco	Sugerencias dietéticas
Agente antigota	colchicina	Tomar con alimentos y muchos líquidos. Evitar alcohol. Consumir bebidas y alimentos alcalinos.
laxante	aceite <u>mi</u> neral	Tómese por lo menos 2 h después del alimento y mezclarlo con jugo de naranja. No se tomen <u>vi</u> taminas liposolubles.
Antiinflamatorio	sulfasalacina	Ingerirla con agua y -- después de los alimentos. Tomar alimentos <u>ri</u> cos en folacina. Ingerir muchos líquidos.

Tabla 4. Sugerencias dietéticas para fármacos que alteran el metabolismo de nutrientes. (26)

Clase terapéutica	Fármaco	Sugerencias dietéticas
Antihipertensivo	hidralacina	Tómese con alimentos <u>ba</u> jos en sodio y sin <u>alco</u> hol. Evitar simpaticomi <u>m</u> éticos.
Antituberculoso	isoniazida	Evite alcohol y <u>alimen</u> tos ricos en aminopreso <u>res</u> .
Antineoplásico	metotrexato	Evitar lácteos, ingerir alimentos alcalinos, 2 litros de agua/día y <u>na</u> da de alcohol. Evitar suplementos con PABA y folacina.
Antiartrítico	penicilamina	Tómese con estómago <u>va</u> cío, dieta baja en me <u>tion</u> ina y cobre, muchos líquidos. No <u>complemen</u> tos minerales.
Sedante	fenobarbital	Tomarlo con agua, <u>inge</u> rir alimentos ricos en Vit D. No alcohol. <u>Vigi</u> lar concentraciones de Ca, folacina y Vit D en suero.

Tabla 4. Continuación...

Clase terapéutica	Fármaco	Sugerencias dietéticas
Antimalarial	pirimetamina	Ingerir con alimentos, suplementos de ac. fóli <u>co</u> . Evitar PABA.
Diurético	triamterene	Tómese con alimentos, ingesta adecuada de lí <u>quidos</u> y sodio. No consumir alimentos o suple <u>mentos</u> con potasio.
Anticonvulsivo	fenitoína	Tómese con los alimen <u>tos</u> , no ingerir alcohol.

Tabla 5. Sugerencias dietéticas para fármacos que alteran la excreción de nutrientes. (10)

Clase terapéutica	Fármaco	Sugerencias dietéticas
Analgésico	aspirina	Tómese con alimentos, muchos líquidos, nada de alcohol, consumir - alimentos ricos en ácido ascórbico.
Diuréticos	furosemida	Dieta alta en potasio y magnesio y baja en sodio. Nada de alcohol ni orozuz.
	tiazidas	Tómese después de las comidas. Dietas bajas en sodio y ricas en potasio y magnesio. No ingerir alcohol ni orozuz.

Tabla 6. Sugerencias dietéticas para fármacos que producen alteraciones en fluidos y electrólitos. (28)

Clase terapéutica	Fármaco	Sugerencias dietéticas
Antihipertensivo	clonidina	Dieta baja en sodio, <u>na</u> da de alcohol. Reducción y control del peso <u>corp</u> oral.
Contraceptivos orales	estrógenos	Consumir con o después de los alimentos. Dieta baja en sodio. Control del peso corporal. <u>Vigi</u> lar las concentraciones séricas de calcio.
Analgésico	indometacina	Consumir con alimentos. Dieta baja en sodio y <u>ri</u> ca en hierro. Evitar el alcohol.
Antiinflamatorio	fenilbutazona	Ingerir con alimentos, dieta baja en sodio, evitar el alcohol.
Antihiperkalémico	sulfonato polistireno de sodio	Mézclese con alimentos o agua. Dieta baja en sodio.

Tabla 7. Suplementación recomendada de vitaminas o minerales durante la terapia con fármacos. (29)

Clase terapéutica	Fármaco	Suplementación diaria
Antibiótico	tetraciclina	Calcio 0.3-1.5 g
Anticonvulsivos	fenitofina	Vit D 400-800 UI Vit K 1-5 mg Acido fólico 0.4-1.0 mg
	primidona	Vit K 1-5 mg
Antiinflamatorios	sulfasalazina	Acido fólico 0.4-1.0 mg
	aspirina	Acido fólico 0.4-1.0 mg Ac. ascórbico 50-100 mg Hierro 20-50 mg
Antilipémicos	colestiramina	Vit A 2000-5000 UI
	colestipol	Vit D 200-800 UI Vit K 2-25 mg Acido fólico 0.4-1.0 mg
Antituberculosos	isoniazida	Vit B ₆ 10-50 UI
	rifampin	Niacina 15-25 UI Vit D 400-800 UI
Diuréticos	triamterene	Acido fólico 0.4-1.0 mg
Agentes gastro-intestinales	antiácidos	Acido fólico 0.4-0.8 mg
	aceite mineral	Vit A 5000-10,000 UI Vit D 400-800 UI
Antihipertensivo	hidralazina	Vit E ₂ 25-100 UI

3.2 Otras intericciones que afectan el estado nutricional,

3.2.1 Obesidad

El sobrepeso producido por aumento de los depósitos -- grasos y consiguiente hiperplasia de las células adiposas -- tiene una etiología no bien conocida, aunque el factor fundamental es siempre una ingesta calórica superior a las necesidades del organismo. La influencia del hipotálamo sobre un hipotético "centro del hambre" o sobre los niveles de inulina y la lipogénesis, independientemente de la ingesta -- calórica, son los factores patogénicos que hay que considerar. (8)

Cierto número de preparados farmacéuticos se utilizan en clínica para modificar el apetito, probablemente por su acción sobre los centros hipotalámicos. Así pues, es evidente la influencia de los fármacos que ejercen su efecto a nivel del sistema central sobre la regulación de los depósitos grasos. La clorpromacina produce un aumento 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 y es menos intenso cuando se utilizan otras fenotiazinas o la butirofenona. También la amitriptilina, antidepresivo, induce obesidad cuando se utiliza de forma prolongada, habiéndose demostrado en estudios bien controlados -- que el efecto es debido al fármaco y no a la repercusión -- del estado metabólico. Parece ser que en este último grupo

de pacientes existe una avidez especial por la ingestión de hidratos de carbono y se ha demostrado una respuesta más -- brillante a la liberación de hormona del crecimiento frente a la hipoglucemia. También el carbonato de litio produce un aumento de peso; su efecto es más notable cuando se administra junto a la butirofenona.

Aunque resulta difícil establecer una relación directa entre obesidad y fármaco, dado que además existe generalmente una circunstancia patológica, los datos de los que se -- disponen parecen confirmar que el sobrepeso es producido -- por el medicamento. (14)

La reserpina produce un aumento del apetito, aunque su mecanismo fisiológico no es bien conocido. La nialamida (inhibidor de la monoaminooxidasa) produce un considerable aumento de la ingesta. Este efecto al menos experimentalmente se obtiene también tras la administración de tolbutamida como consecuencia de la hipoglucemia provocada. También el antiserotonínico ciproheptadina produce un aumento del apetito como consecuencia de la menor utilización periférica de glucosa, lo cual estimula en consecuencia el centro del hambre. Las sulfonilureas (hipoglucemiantes) mejoran el apetito, debido quizás a que incrementan la síntesis o libera---ción de insulina. Los corticosteroides, particularmente en grandes dosis provocan un apetito voraz. Uno de los peli---gros de estos medicamentos consiste en el eventual aumento de peso del paciente, por lo que se le deberá dar asesoría dietética. Otros fármacos que pueden incrementar el apetito

son los contraceptivos orales y los benzodiazepinas.

En la siguiente tabla se dan ejemplos de fármacos que pueden provocar aumento de peso.

Tabla 8. Fármacos que pueden provocar aumento de peso	
Clase terapéutica	Fármaco
Psicotrópicos	clorpromacina
	amitriptilina
	carbonato de litio
Antihipertensivo	reserpina
Inhibidor MAO	nialamida
Hipoglucemiante	tolbutamida
Antiinflamatorio	prednisona

1.2.2 Anorexia

Desde hace tiempo se conoce el efecto inhibitor del -- apetito que poseen las anfetaminas y ello ha sido utilizado en el tratamiento de la obesidad. En el animal de experimentación, la administración de un análogo de la anfetamina - (clerhidrato de fermetracina) aumenta la frecuencia y amplitud de la actividad eléctrica de los centros hipotalámicos de la saciedad. La observación y la experimentación clínicas sugieren que la anorexia inducida por las anfetaminas - se produce por estimulación hipotalámica de los centros mencionados. La feniluramina posee un efecto inhibitor del apetito, probablemente al aumentar la utilización de la 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. (8)

La hormona tiroidea puede producir pérdida de peso -- tras su administración como consecuencia del hipertiroidismo inducido. Se ha confirmado que la utilización de esta -- hormona en los obesos, sustituye la obesidad por una tirotoxicosis.

Los medicamentos 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 eso se deben ingerir siempre con los alimentos. Los analgésicos pueden deprimir el apetito; los alcaloides opiáceos, en especial la morfina, pertenecen a esta categoría.

Los preparados a base de grandes dosis de estrógenos, también provocan anorexia y suelen ser origen de inapetencia en mujeres que los consumen.

Niveles tóxicos de algunos fármacos, tales como digoxina y teofilina pueden causar náusea, reduciendo por lo tanto la ingestión de alimento. Los agentes antineoplásicos -- pueden causar una pérdida del apetito secundaria a su profunda inducción de náusea y vómito. (14)

Un fármaco puede tener efectos diferentes sobre el aptito en circunstancias distintas. Por ejemplo, como ya se mencionaron, los tranquilizantes tales como fenotiazinas o benzodiazepinas a menudo causan un marcado incremento en el apetito cuando se administran a pacientes sicóticos, pero -- pueden tener el efecto opuesto cuando se dan a pacientes ancianos.

Otros fármacos que pueden disminuir el apetito son: alcohol, hidróxido de aluminio, agentes antihipertensivos, digitalis, colchicina, penicilamina, furosemida, hidralazina, isoniazida, metotrexato, aceite mineral, pirimetamina, espironolactona, sulfasalazina, tiazidas. (44)

En la tabla 9 se agrupan fármacos que pueden provocar anorexia.

Tabla 9. Fármacos que pueden provocar anorexia	
Clase terapéutica	Fármaco
Antiinflamatorios	indometacina
	colchicina
	sulfasalazina
Analgésico	morfina
Antiácido	hidróxido de aluminio
Antiartrítico	penicilamina
Diuréticos	furosemida
	tiazidas
Antihipertensivo	hidralazina
Antituberculoso	isoniazida
Antineoplásico	metotrexato
Laxante	aceite mineral

3.2.3 Alteración del sabor

Hay fármacos que afectan el sabor de los alimentos causando sensaciones gustativas desagradables. A este grupo pertenecen la penicilina, colestina, lincomicina, antineoplásicos, captopril, clofibrato, griseofulvina, litio, metrenidazol, penicilamina, fenitoína, yoduro de potasio y medicamentos que contienen bromuros.

3.2.4 Interacciones entre nutrientes

En la tabla 10 se describe un número considerable de interacciones entre los componentes de la dieta que se producen espontáneamente, o bien debido al procesamiento industrial o a la preparación hogareña. Dichas interacciones pueden modificar notablemente la calidad nutricional de las dietas, al afectar la cantidad real de cada nutriente que se halla disponible para su absorción. Aunque de estas interacciones, sólo un número relativamente pequeño han demostrado ser de relevancia en la nutrición humana, bajo condiciones de dietas reales, el estudio de estas interacciones es de suma importancia, dado que las recomendaciones sobre nivel de ingesta no siempre consideran los efectos de interacciones entre diversos componentes de la dieta, quedando esa tarea en manos de dietistas y nutriólogos. Dicha importancia, tal vez sea aún mayor en el caso de los países en vías de desarrollo, debido a que se presentan prácticas alimentarias sumamente heterogéneas, muchas de ellas causando interacciones desfavorables en cuanto a la utilización de nutrientes esenciales. (13)

Virtualmente cualquier nutriente, incluyendo aquellos esenciales, puede causar efectos nutricionalmente indeseables si es ingerido en cantidad suficientemente alta. Tales efectos pueden ocasionalmente depender de la toxicidad inherente al nutriente en exceso, pero a menudo está relacionada con sus efectos sobre la utilización de otros nutrientes. Las interacciones ocurren más a menudo a nivel del lu-

men intestinal, pero también pueden suscitarse durante la utilización o el almacenamiento de nutrientes.

Las dietas de consumo tradicional de los países en desarrollo, que corrientemente incluyen cereales no refinados y otras fuentes de fibra, pueden inhibir la biodisponibilidad de nutrientes minerales, contribuyendo así a deficiencias específicas. Las interacciones entre nutrientes también pueden afectar al estado nutricional, particularmente en grupos de población tales como el de personas de edad avanzada, quienes además reciben medicación prolongada y cuya ingesta de alimentos no es muy adecuada.

Tabla 10. Interacciones que afectan la biodisponibilidad de nutrimentos. (13)

Nutrimento	Acción de	Efecto sobre el nutrimento
Vitamina A	Proteína	<p>La deficiencia de proteína <u>disminuye</u> la absorción intestinal de vitamina A.</p> <p>Dietas con bajo o elevado contenido de proteína inhiben la <u>actividad</u> de dioxigenasa de caroteno</p> <p>Deficiencia de proteína <u>disminuye</u> la capacidad de liberar retinol de las reservas hepáticas.</p>

Tabla 10. Continuación...

Nutrimento	Acción de	Efecto sobre el nutrimento
Vitamina A	Proteína	<p>Proteínas deficientes en lisina disminuyen los niveles plasmáticos de retinol.</p> <p>La calidad de la proteína dietética afecta el ritmo de depleción de reservas hepáticas de <u>vitamina A</u>: las dietas a base de frijol y maíz causan depleción más lenta que dietas basadas en caseína, aún cuando provean mayor cantidad de proteína.</p>
	Grasas	<p>Aumentos en el contenido de grasa en la dieta estimulan la absorción de carotenos.</p> <p>Grasas poliinsaturadas inhiben la absorción y metabolismo de <u>carotenos</u>.</p>
	Vit E	<p>La suplementación con Vit E a dosis moderadas protege contra los efectos tóxicos y teratogénicos de la <u>vitamina A</u>.</p> <p>La suplementación con Vit E aumenta el almacenamiento hepático de <u>Vit A</u>.</p>

Tabla 10. Continuación...

Nutrimento	Acción de	Efecto sobre el nutrimento
Vitamina A	Vit E	<p>Los suplementos con vitamina E mejoran los niveles plasmáticos de Vit A en niños con deficiencia de esta vitamina.</p> <p>La deficiencia de Vit E acelera la depleción de las reservas en hígado de Vit A.</p>
	Zinc	<p>La suplementación con zinc mejora los resultados de pruebas de adaptación a la obscuridad.</p>
Vitamina B ₆	Proteína	<p>Los niveles de ingesta de proteína se correlaciona inversamente con los niveles plasmáticos de fosfato de piridoxal y excreción urinaria de ac. 4-piridóxico.</p> <p>Dietas basadas en la composición aminoacídica de proteína de maiz causar una caída en los niveles plasmáticos de B₆.</p>
	Fibra dietética	<p>La ingestión de 15 g de fibra -- por día durante 18 días causa baja en los niveles plasmáticos de B₆, así como aumento en su excreción fecal.</p>

Tabla 10. Continuación...

Nutrimiento	Acción de	Efecto sobre el nutriente
Vitamina E	Vit C	La Vit C actúa sinérgicamente en el sistema antioxidante intracelular al regenerar el tocoferol reducido.
Hierro	Proteína	La adición de proteína a la dieta (carne vacuna, rescado, aves) aumenta la absorción de hierro no hemínico.
	Aminoácidos	Mezclas de aminoácidos favorecen la absorción de Fe. Cisteína es de los más activos.
	Ac. orgánicos	Dietas de pH relativamente ácido o con alto contenido de ac. láctico facilitan la absorción de Fe.
	Fosfatos	El fosfato de calcio disminuye la absorción de Fe, pero el fosfato inorgánico carece de efecto
Zinc		Los suplementos de Zn inhiben la absorción de Fe.
		La absorción de Fe de un suplemento de Zn y Fe disminuye progresivamente a medida que aumenta la razón Zn : Fe .

Tabla 10. Continuación...

Nutrimento	Acción de	Efecto sobre el nutrimento
Hierro	Vitamina C	Favorece la absorción intestinal de Fe no hemínico al ligarlo y mantenerlo soluble al pH intestinal.
		Facilita la movilización de Fe al inhibir la degradación de ferritina por enzimas lisosomales. Su deficiencia causa acumulación de Fe-hemosiderina.
	Vit A	La deficiencia de Vit A inhibe la utilización de Fe y acelera la aparición de anemia.
		La deficiencia de Fe se asocia epidemiológicamente con deficiencia de Vit A.
		Ratas deficientes en Vit A presentan acumulación de Fe en hígado y bazo.
		La suplementación con Vit A mejorará los indicadores hematológicos en poblaciones.
	Té, café	La administración simultánea de té disminuyó la absorción de Fe de 10.4 a 3.3%. Esta acción se

Tabla 10. Continuación...

Nutrimento	Acción de	Efecto sobre el nutrimento
Hierro	Té, café	<p>deberá a la formación de tanatos de Fe en la luz intestinal.</p> <p>Una taza de té disminuye significativamente la absorción de Fe.</p>
	Polifenoles	<p>Ligan e insolubilizan al Fe. Vegetales con alto contenido en polifenoles pueden tener hierro de baja biodisponibilidad.</p>
Zinc	Proteína	<p>Favorece la absorción de Zn al disminuir la acción inhibidora de fitatos.</p> <p>Proteína a base de soya causa menor ganancia de peso y menores niveles de Zn plasmático en niños en recuperación nutricional.</p>
	Aminoácidos	<p>La presencia de diversos aminoácidos aumenta la absorción de Zn posiblemente al facilitar la liberación del mineral del complejo Ca-Zn-fitatos.</p> <p>La histidina inhibe la absorción de Zn, con el que forma complejos insolubles, esto se evita con otros aminoácidos.</p>

Tabla 10. Continuación

Nutrimento	Acción de	Efecto sobre el nutrimento
Zinc	Folatos	<p>Suplementos con folatos aumentan pérdidas fecales de Zn.</p> <p>La absorción de Zn disminuye en mujeres embarazadas que reciben suplementos de Fe y folatos.</p>
	Hierro	<p>La ingestión de Fe no hemínico - disminuye la absorción de Zn.</p> <p>Una razón de Fe:Zn de 2:1 o mayor inhibe la curva plasmática - en respuesta a 25 mg de Zn oral. Suplementos minerales pueden alcanzar razones Fe-Zn de hasta -- 30 :1 y su aporte real de Zn es por tanto muy bajo.</p>
	Estaño	<p>50 mg de estaño oral disminuye - la absorción aparente de Zn en sujetos sanos.</p>
	Calcio	<p>En animales de experimentación el Ca dietético inhibe la absorción intestinal de Zn, posiblemente debido a la formación de - complejos Ca-Zn-fitatos.</p>

Tabla 10. Continuación...

Nutrimento	Acción de	Efectos sobre el nutrimento
Zinc	Calcio	<p>El calcio prolonga la acción de fitatos en la dieta al disminuir su degradación intestinal por <u>fi</u>tasas.</p> <p>Como evidencia indirecta de la acción antagonista de Ca sobre la absorción de Zn, se ha informado que la leche disminuye la absorción de Zn.</p>
Cobre	Vit C	<p>1.5 g/día de Vit C durante 64 días causa un descenso significativo en ceruloplasmina sérica y tiene un efecto similar, aunque en menor grado, sobre el nivel sérico de cobre. (Fig. 10)</p>
	Zinc	<p>Suplementos de Zn pueden desarrollar deficiencia de cobre.</p>
	Fibra dietética	<p>La adición de 14 g de hemicelulosa a la dieta de adolescentes <u>sa</u>nos aumenta significativamente las pérdidas fecales de Cu.</p>
Magnesio	Calcio	<p>La utilización de Mg disminuye cuando aumenta la ingesta de Ca.</p>

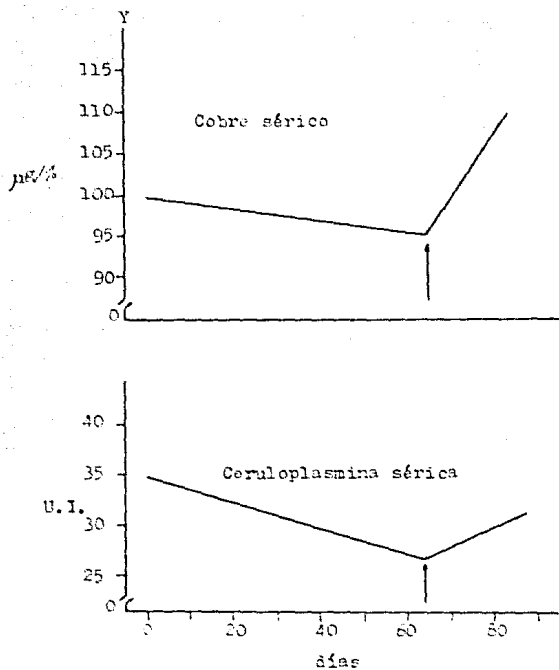


Fig. 10 Influencia de la suplementación de ácido ascórbico sobre la ceruloplasmina y el cobre séricos en adultos jóvenes. Cada sujeto recibió 500 mg de ácido ascórbico 3 veces al día por 64 días. La interrupción de la suplementación de ácido ascórbico se indica mediante una flecha.

(25)

3.2.5 Interacciones entre nutrientes y fibra dietética

El contenido de fibra en la dieta ha sido foco de gran interés en la última década, atribuyéndosele tanto efectos beneficiosos como adversos. Entre los primeros cabe mencionar los datos epidemiológicos que correlacionan inversamente el consumo de fibra, con la incidencia de cáncer del tracto gastrointestinal, así como los estudios que demuestran las ventajas de dietas altas en fibra con el manejo de pacientes con diabetes o hipercolesterolemia. Los efectos adversos de la fibra dietética se relacionan con sus efectos inhibidores sobre la absorción de nutrientes esenciales más notablemente de minerales. Dicho efecto se debe principalmente a la disminución de la cantidad de mineral disponible para ser absorbido a nivel del lumen intestinal. Sin embargo los efectos de fibra dietética sobre el tubo digestivo son aún más complejos, e incluyen la modificación de actividades fisiológicas tales como secreción hormonal y motilidad. (13)

La dieta habitual de los países pobres contiene, en general, mayor cantidad de fibra que la dieta de los países industrializados. Aún cuando se ha hecho énfasis en el rol protector de una dieta rica en fibra sobre ciertos tipos de cáncer en el intestino, la gran cantidad de fibra dietética predominante en los países pobres aparece como una desventaja, dado que algunos de los mayores problemas nutricionales a nivel de estas poblaciones ocurren por deficiencias de nu

trimentos cuya absorción es antagonizada por la fibra dietética. Un ejemplo es el del hierro, cuyo nivel de ingesta en dichas poblaciones no es necesariamente deficitario "per se" sino que lo es en función de su baja biodisponibilidad, debido en buena parte a la presencia en la dieta de factores inhibidores de su absorción.

Es importante señalar también que el contenido natural de fibra en los alimentos puede ser significativamente afectado por su procesamiento industrial. Así, una extracción de 70% en la refinación de harina de trigo elimina más del 65% de su contenido de fitatos. Las técnicas de procesamiento pueden afectar también indirectamente los efectos de la fibra dietética al afectar los niveles del nutriente cuya absorción es inhibida por fibra. Tal es el caso del zinc en dietas a base de soya: su biodisponibilidad es significativamente más alta cuando el cereal es preparado por precipitación ácida que cuando lo es a partir de neutralización.

Otros ejemplos de la acción de la fibra dietética se observan en la tabla 11.

Tabla 11. Efectos de fibra dietética sobre la función gastrointestinal. (13)

Función	Efectos de la fibra dietética
Tránsito intestinal	<p>Incrementa el ritmo de llenado gástrico.</p> <p>Fibras insolubles aumentan el tiempo de tránsito intestinal.</p> <p>Fibras viscosas disminuyen el tiempo de tránsito intestinal en ratas.</p>
Secreción hormonal	<p>La adición de fibra aumenta la secreción de gastrina.</p>
Actividad enzimática	<p>Disminuyen la actividad de enzimas pancreáticas, tal vez afecten el pH óptimo o la interacción enzima-sustrato.</p> <p>Disminuyen la actividad de fosfatasa alcalina, de disacaridasas y de lactasa.</p>
Digestión-absorción	<p>En segmento intestinal de rata, la absorción de azúcares y aminoácidos es inversamente — proporcional a la concentración intraluminal de fibra viscosa.</p> <p>Estimulan la producción de mucina intestinal.</p>
Metabolismo	<p>El consumo prolongado disminuye los niveles de glucosa plasmática y los requerimientos — de insulina de diabéticos.</p> <p>Suplementos insolubles de fibra por 30 días mejoran el test de tolerancia a la glucosa.</p>

3.3 Alteraciones en el metabolismo de fármacos provocadas por alimentos e nutrientes.

Como es sabido, la respuesta farmacológica de un medicamento está en relación con su concentración a nivel de receptores celulares. Dicha concentración puede modificarse por otra sustancia que sea capaz de influir en los siguientes rasgos:

- a) absorción gastrointestinal
- b) combinación con las proteínas plasmáticas
- c) biotransformación o metabolismo
- d) excreción renal
- e) equilibrio electrolítico y ácido-base
- f) interacción a nivel de los receptores

Las interacciones son del tipo farmacocinético, salvo la última que es de carácter farmacodinámico. (41)

Componentes esenciales de la dieta normal (carbohidratos, proteínas, lípidos, minerales, vitaminas) pueden afectar la eficacia y seguridad de un medicamento cuando existe un exceso o una deficiencia. Tales interacciones con alimentos e nutrientes tienen importancia clínica para ciertos fármacos usados comúnmente. Las investigaciones clínicas de los efectos de la nutrición sobre el ritmo del metabolismo de fármacos en humanos se ha estudiado sólo recientemente.

Claramente se ha establecido que hay una considerable variación entre individuos en su ritmo del metabolismo de fármacos. La respuesta de la KFO a influencias ambientales tales como el efecto inductor del fenobarbital se sabe que dependen de factores hereditarios. No obstante, el medio ambiente además ejerce una influencia crucial en los procesos del metabolismo químico en humanos. Tal vez la influencia ambiental más conocida sobre el ritmo del metabolismo de fármacos es el humo de los cigarrillos (diferente a la exposición por otros medicamentos). Aún entre sujetos que no fuman y no ingieren otros fármacos, hay una variación apreciable en el metabolismo de xenobióticos. Esto sugiere que factores ambientales tales como la dieta, bien pueden responder de las variaciones entre individuos en el ritmo del metabolismo de fármacos.

Además pueden presentarse variaciones dietéticas en diferentes enfermedades y el papel de la dieta merece una seria consideración en el estudio del metabolismo de medicamentos, así como en la administración de muchos fármacos en pacientes con varias enfermedades. La nutrición puede además influir en las biotransformaciones de hormonas esteroideas endógenas, la mayoría de las cuales son metabolizadas en el hígado. Hay evidencia de que la 16-alfa y 2-hidroxiclaciones de estrógenos en el hígado dependen del citocromo P-450. Este último cataliza el metabolismo oxidativo de un amplio rango de sustancias exógenas tales como fármacos, contaminantes ambientales y carcinógenos. Cambios en la actividad de este sistema, pueden alterar la respuesta del huésped a tales químicos. La nutrición puede influenciar nota-

blemente en la actividad de este sistema metabólico tan importante en humanos. (4)

3.3.1 Efecto de los carbohidratos

Los alimentos ricos en carbohidratos pueden reducir la absorción de digoxina y disminuir el ritmo de absorción del acetaminofén. 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. (25)

Un consumo excesivo de sacarosa tiende a disminuir la actividad sexual y este efecto puede ser acentuado si se ingieren además 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 un contenido alto en azúcar bajan la resistencia del cuerpo a las dosis tóxicas de los fármacos. (41)

En un estudio "in vitro" sobre la disponibilidad de in acetatcina en presencia de algunos componentes de la dieta, se observó que la sacarosa y la glicina incrementan la solubilidad del fármaco a diferentes concentraciones.

En otro experimento para establecer la influencia de los carbohidratos dietéticos en el metabolismo de los fármacos, 4 sujetos consumieron una dieta bien balanceada (15%

de proteínas, 50% de carbohidratos y 35% de grasas) durante dos semanas y después se les suministró un suplemento de -- carbohidratos a su régimen. El ritmo de eliminación del -- plasma de 2 fármacos suministrados durante 10 días (antipirina y teofilina) disminuyó en los sujetos a quienes se les añadieron 200 g de sacarosa diariamente.

Se ha observado que un consumo alto de carbohidratos - en animales, disminuye el contenido de citocromo P-450 microsomal. Se sabe además, que los carbohidratos inhiben la síntesis de cierto número de enzimas en el hígado. El así llamado "efecto glucosa", se ha probado para la gama-amino-levulinato sintetasa, la enzima limitante del ritmo en la biosíntesis de hem en el hígado. Ya que una mayor porción - de hem recién formado en el hígado es usado para la síntesis de citocromo P-450, es posible que el efecto glucosa en la gama-aminolevulinato sintetasa y el efecto de los carbohidratos para reducir el contenido del citocromo P-450 en el hígado estén de alguna manera estrechamente interrelacionados. (4)

Animales alimentados con sacarosa son más susceptibles a la toxicidad de bencilpenicilina. Por otro lado, "in vitro" se ha encontrado una disminución en el metabolismo microsomal de anilina, p-nitroanisol y hexobarbital con dietas altas en sacarosa, glucosa o fructosa. (11)

En otro estudio, ratas alimentadas con dieta libre de proteínas y alta en carbohidratos, metabolizaban dimetilnitrosamina a la mitad del ritmo de animales alimentados con dieta comercial.

En otro experimento se utilizaron ratas alimentadas -- con proteína (caseína), grasa (mezcla de aceites de olivo y maíz) y carbohidrato (sacarosa) para determinar el efecto -- de la dieta en la actividad de la MPO del hígado. La actividad se determinó evaluando el ritmo del metabolismo de 8 -- hidrocarburos volátiles: benceno, tolueno, estireno, clorofor-mo, tetracloruro de carbono, 1,2 dicloroetano, 1,1 dicloro etileno y tricloroetileno. Contrariamente a la creencia general, en este experimento se encontró que es el carbohidrato y no la proteína o la grasa, el que regula el metabolismo de estos hidrocarburos: una dieta deficiente en carbohidratos intensifica notablemente su metabolismo. Se comprobó además, que el consumo de carbohidratos ejerce una influencia notable en la hepatotoxicidad del tetracloruro de carbono, el cual necesita ser activado metabólicamente para -- volverse citotóxico. Dietas ricas en carbohidrato se reportan como agentes altamente protectores contra el daño hepático inducido por el tetracloruro de carbono, se concluye que esto probablemente se deba a que aminora la transformación de este último a sus intermediarios altamente tóxicos.

(45)

3.1.3 Efecto de las proteínas

El uso de suplementos de aminoácidos como remedios naturales para tratar enfermedades mentales u otros desórdenes, puede no ser adecuado para pacientes medicados. A pesar del atractivo del triptófano para tratar la depresión o disturbios del sueño, no todos los pacientes responden en -

forma similar. Se ha reportado un deterioro en el estado mental cuando se da triptófano en combinación con inhibidores de la MAO. (29)

Se puede afectar el tratamiento de los pacientes que ingieren el antiparkinsoniano levodopa o el agente antihipertensivo metildopa con aminoácidos dietéticos, ya que se sabe inhiben competitivamente estos fármacos. Es razonable asumir que se puede presentar una interacción similar en aquellos pacientes que además ingieren suplementos de proteínas o aminoácidos cuando son tratados con estos medicamentos. Dietas altas en proteínas inhiben la absorción de estos fármacos.

El uso de suplementos de proteínas por pacientes que ingieren teofilina (dilatador bronquial) puede provocar que se altere la eficacia del fármaco. En este caso el estudio indica que una dieta alta en proteínas en niños y adultos disminuye la vida media de teofilina en plasma, se cree que se debe a un aumento del metabolismo del fármaco. (29)

Se estudió en ratas y hamsters el efecto del indol y el L-triptófano en la actividad de la dimetilnitrosamina di metilasa y del citocromo P-450, observándose que ambos aumentan la concentración de la enzima y el citocromo en ratas. (23)

Recientemente algunos investigadores encontraron que ciertos efectos que aparecen rápidamente después de la administración oral de fármacos pueden provocarse en el primer

paso de su metabolismo en la mucosa intestinal. Por ejemplo la sulfatación y glucuronidación de la salicilazida (analgésico no narcótico) parece que ocurre en este sitio. Se sabe que la sulfatación depende de la disponibilidad de derivados del sulfato de aminoácidos dietéticos que contienen sulfuro. Es posible que el sulfato sea liberado dentro del intestino por la acción de sulfatasas intestinales. (27)

Son las proteínas el factor dietético más importante en el metabolismo de fármacos. Una dieta alta en proteínas y baja en carbohidratos incrementa el ritmo del metabolismo de los medicamentos, mientras que una dieta baja en proteínas y alta en carbohidratos lo aminora. Se acepta en forma general que el efecto de las proteínas en el metabolismo de fármacos es mediado por el citocromo P-450. Deficiencias de aminoácidos esenciales pueden disminuir la actividad de la MFO.

El efecto farmacodinámico de la mayoría de los medicamentos depende de una absorción y eliminación eficiente. Se puede afectar la excreción biliar y renal por cambios dietéticos. Una dieta alta en proteínas puede disminuir la excreción biliar. Un consumo elevado de proteínas aumentará la formación y secreción de ácidos biliares lo cual puede provocar una reabsorción elevada de fármacos que sufren excreción biliar como la espirolactona, digoxina, rifampina, estilbestrol, glutetimida, cloranfenicol, indometacina y morfina. (27)

Las proteínas afectan además el pH urinario y por eso influyen en la reabsorción y excreción de fármacos por el riñón. Una dieta balanceada de proteínas produce un pH urinario de aproximadamente 5.9, mientras que una dieta baja en proteínas generalmente provoca un pH de cerca de 7.5. La orina alcalina puede llevar a una actividad antibacterial baja de antibióticos aminoglucósidos. (27)

Entre los xenobióticos que aumentan su toxicidad con una dieta deficiente en proteínas se encuentran: malation, dieldrin, estriquina, pentobarbital, zoxacolina, fenacetina y paracetamol. Con respecto a la toxicidad de estos últimos, el glutatión conjuga a estos agentes enzimático o no enzimáticamente, como parte de su detoxificación. Durante la deficiencia de proteína los niveles de glutatión se reducen y esto aumentará la sensibilidad del hígado a estos medicamentos.

Un consumo bajo en proteínas en lactovegetarianos asiáticos que viven en Inglaterra, probablemente explique la --eliminación reducida de antipirina que se reporta como característica de estos sujetos comparada con los asiáticos no vegetarianos. (11)

La cocción a altas temperaturas puede producir cambios en los alimentos, especialmente cuando las condiciones predisponen a la formación de productos de combustión incompleta. Un ejemplo es la producción de mutagénicos productos de la pirólisis de varios aminoácidos cuando la carne es asada.

Los pirolisatos de triptófano se activan por las fracciones microsomales del hígado y se vuelven mutagénicos. - Las carnes asadas al carbón además, provocan la formación de hidrocarburos policíclicos aromáticos, similares a los encontrados en el humo de cigarrillos. Por lo tanto es investigada la posibilidad de que la alimentación con carnes asadas al carbón en sujetos normales pueda acelerar el metabolismo de fármacos tales como la antipirina, teofilina y fenacetina, ya que es acelerado su metabolismo en fumadores comparado con los no fumadores porque están expuestos a tales hidrocarburos policíclicos.

Cambios dietéticos que alteran la flora intestinal, pueden además alterar el ritmo del metabolismo de varios medicamentos 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. - Dependiendo del consumo dietético del paciente, el resultado final de los cambios en la flora puede provocar un aumento del metabolismo del fármaco con disminución de los niveles en suero o una reducción de su metabolismo con posibles niveles tóxicos. (27)

3.3.3 Efecto de los lípidos

La composición de la dieta puede afectar las proteínas de enlace de fármacos. Un alimento alto en grasa puede provocar un incremento sustancial en los niveles de ácidos grasos libres en el plasma, los cuales en movimiento 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. Así con alimentos altos en grasa, un fármaco estrechamente unido a la albúmina sería desplazado lo suficiente como para incrementar la potencia farmacológica y toxicológica del mismo. (27)

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

Grandes cantidades de aceites y grasas causan congestión y hemorragia de capilares venosos, deshidratación, hemólisis y cambios degenerativos en algunos órganos. Además interfieren con la digestión gastrointestinal y alteran la absorción y distribución de fármacos solubles en lípidos en el cuerpo. (41)

La membrana microsomal es aproximadamente 35% lípidos, de los cuales el 85% son fosfolípidos. La composición de --

los beta-acil ácidos grasos puede influir en gran medida en la estabilidad de la membrana y la interacción entre los lípidos y la fracción hidrofóbica de las proteínas unidas a la membrana. La reconstitución de reductasa purificada y citocromo P-450 específicamente requieren de fosfatidilcolina para recobrar la actividad óptima del metabolismo de fármacos. La alteración en la composición de fosfolípidos de la membrana por tratamiento con fosfolipasa c o extracción con iso-octano disminuye el metabolismo de hexobarbital y etil--morfina. La composición de la membrana puede alterarse por variaciones en los lípidos dietéticos, especialmente el grado de ácidos grasos esenciales o insaturados.

Algunos investigadores además notaron, que cierto grado de insaturación se requiere en los lípidos dietéticos para permitir una inducción óptima en la actividad de la MFO. Ni el aceite de coco, ni el de olivo, ni los ácidos grasos saturados pudieron reemplazar al ácido linoléico en la dieta. Resultados similares obtuvieron otros investigadores -- cuando compararon dietas con 7% de grasa (de carne o aceite de linaza). Las grasas insaturadas permitieron un incremento mayor en el citocromo P-450, así como en el metabolismo de hexobarbital y aminopirina.

Desafortunadamente a niveles dietéticos altos de ácido linoléico, el citocromo P-450 y la actividad de la MFO se inhiben. Así permanece sin respuesta el punto hasta el cual los cambios dietéticos sutiles en los lípidos insaturados -- pudieran afectar el metabolismo de xenobióticos. (11)

3.1.4 Efecto de las vitaminas

Cuando las vitaminas se usan en forma indiscriminada - como suplementos dietéticos, pueden presentarse una gran variedad de interacciones indeseables para la disponibilidad de los fármacos. Tales suplementos son muy usados por el público quienes los consideran inofensivos y por lo tanto muchas veces los consumen en grandes cantidades, sin la asesoría de un médico o un dietista. (28)

Se ha demostrado que las vitaminas hidrosolubles y las liposolubles tienen efecto en el sistema MFO en animales de experimentación. Deficiencias de vitamina B disminuyen isoenzimas específicas del sistema citocromo P-450, también como de glucuronil transferasa.

El efecto directo de la deficiencia de riboflavina es de interés prioritario ya que la NADPH citocromo P-450 reductasa es una flavoproteína. Durante deficiencia de esta vitamina, la pérdida de la actividad de la reductasa se comparó por disminución del metabolismo de acetanilida, aminopirina y etilmorfina. (18)

En un estudio para examinar el efecto de dietas deficientes en tiamina, riboflavina, piridoxina y otras vitaminas B en el sistema hepático del metabolismo de xenobióticos, se encontraron los siguientes resultados: la deficiencia de riboflavina disminuyó la hidroxilación de pentobarbital y roxanolamina, deficiencias de riboflavina y tiamina -

provocaron una disminución similar en la N-desmetilación de la aminopirina. Deficiencias de riboflavina reducen la -- hidroxilación de anilina, mientras que la deficiencia de -- tiamina y piridoxina la incrementan. Todas las vitaminas B provocan una depleción en la actividad de UDP-glucuronil--- transferasa en forma similar, pero no de una manera idítiva (11).

Otros investigadores reportaron que la deficiencia de riboflavina incrementa los niveles de citocromo P-450. La - actividad de la reductasa y la arilhidrocarburo hidroxilasa disminuyeron en un 33 y 50% respectivamente.

La eliminación en plasma de acetaminofén se incrementó en animales deficientes de tiamina, caracterizado por un au- mento en los metabolitos de conjugación glucuronida y sulfa- to. La deficiencia de tiamina dietética aumenta la activi- dad de reductasa y NFO. A la inversa, altas dosis de tiami- na disminuyen el citocromo P-450 y las reacciones de la NFO de hidroxilación.

En conejillos de indias la deficiencia de vitamina C - produce un cambio progresivo en los componentes microsoma- les de la NFO. La vitamina C se ha examinado más a fondo -- por su efecto en el metabolismo de xenobióticos. Su defi- --- ciencia en conejillos de indias se nota por ser más sensi- ble al pentobarbital y procaina. Además se ha reportado un incremento al triple, en la vida media del plasma de varios derivados de anilina. También se estableció una relación es

trecha entre la extensión de parálisis por zoxazolamina y la reducción en el metabolismo microsomal de este fármaco en animales deficientes de la vitamina.

Algunos investigadores concluyeron que las reacciones de hidroxilación fueron mucho más sensibles que las de desmetilación a la deficiencia de vitamina C. Aunque existen reportes contrarios, el citocromo P-450 y la reductasa disminuyen durante la depleción de esta vitamina por 21 días. Las actividades enzimáticas que más fácilmente se reducen son las relacionadas con anilina hidroxilada, hexobarbital y zoxazolamina. También se notó depleción en glutatión S-- aril-transferasa.

Otros investigadores evaluaron el papel de la hemooxigenasa en la disminución del citocromo P-450. La depleción de vitamina C no alteró la degradación del hem, pero la hemooxigenasa se incrementó. Además se encontró una reducción del 15% en fosfolípidos microsomales así como una depleción en citocromo P-450 reductasa. (11)

La disminución del suministro de vitamina A, produce una reducción en el citocromo P-450 en una variedad de actividades de la MFO sugiriendo un efecto generalizado de deficiencia de retinol en el metabolismo de xenobióticos. Estos efectos ocurren antes de la aparición de otros síntomas de deficiencia de vitamina A. Se ha demostrado que ratas deficientes en retinol disminuyen los niveles de citocromo P-450, así como una baja en el metabolismo de etilmorfina y anilina. En conejillos de indias disminuyeron también aril-

hidrocarburohidroxilasa, anilina hidroxilasa y 7 etoxicumarindictilasa.

Deficiencias de vitamina E disminuyen la actividad de MPO. Se reportan disminuciones específicas en reacciones de N-desmetilación. Ni citocromo P-450 ni reductasa se alteraron. La actividad de MPO en animales deficientes de vitamina E se provocó por pentobarbital ó 3 metilcolantreno al mismo grado que en los animales control. La suplementación con vitamina E retorna la actividad a valores control dentro de 24-48 horas.

Pacientes tratados por acné con tetraciclina y dosis diaria de vitamina A, pueden presentar un incremento en su presión intracaneal. El mecanismo fundamental de esta interacción es desconocido. Además, los pacientes que ingieren isotretinoína (derivado retinoide) para el mismo padecimiento, deben evitar también cualquier suplemento que contenga vitamina A para no sufrir efectos tóxicos aditivos. (25)

Por otro lado, se ha reportado que la hipervitaminosis A puede incrementar la hepatotoxicidad del alcohol. La hipercalcemia inducida por vitamina D puede aumentar el efecto de la digoxina y provocar arritmias cardíacas. (29)

La folacina o sus derivados pueden alterar la respuesta al metotrexato y puede disminuir la acción anticonvulsiva de la fenitoína. La piridoxina invierte el efecto antiparkinsoniano de la levodopa y grandes dosis de esta vitamina reducen los niveles de fenitoína.

Varios estudios animales han mostrado que la deficiencia de ácido ascórbico tiene como consecuencia una reducción en el metabolismo de varios fármacos, y esto puede corregirse a niveles normales si al animal escorbútico se le da la vitamina por un periodo de 6 a 10 días. (22)

Fue reportada una posible interacción entre ácido ascórbico y clorhidrato de flufenazina en un paciente maniaco depresivo quien además presentaba niveles bajos de la vitamina en plasma. Durante los 13 días que recibió la reposición de ácido ascórbico, los niveles en plasma de flufenazina en estado de equilibrio declinaron un 25%. Esta reducción se asoció con una intensificación del comportamiento maniaco, el cual necesitó un aumento en flufenazina e iniciación de tratamiento con carbonato de litio. El mecanismo por el cual grandes dosis de ácido ascórbico pueden alterar la acción de este fármaco, es en parte debido a la diarrea inducida por la vitamina. (22)

Se reportó un caso de una mujer de 60 años, la cual recibía warfarina a una dosis de 5 mg/día y respondía bien al tratamiento del anticoagulante. Sin embargo con la iniciación de suplementos dietéticos Osmolite diariamente, el tiempo de protrombina de la paciente bajó a niveles control dentro de la primera semana. El examen de la fórmula de Osmolite reveló que contenía grandes cantidades de vitamina K el requerimiento diario de esta vitamina, no está bien establecido y un mínimo estimado es de 0.03 microgramos por kilogramo de peso. Durante una semana con Osmolite, la paciente recibió más de 10 mg de vitamina K. Dada como una sola -

dosis, esta cantidad de vitamina K invertiría cualquier anticoagulación previa e interferiría potencialmente con una anticoagulación futura de warfarina. El personal de salud -- debería estar conciente de que los suplementos dietéticos -- son aún otra fuente de substancias que pueden interferir -- con la anticoagulación de warfarina de sodio. (38)

La ingestión de megadosis de vitamina E, además de un régimen terapéutico de warfarina, se asoció con niveles extraordinariamente disminuidos de los efectos de coagulación que dependen de la vitamina K y evidencia clínica de sangrado. Los médicos deben prevenir a sus pacientes tratados con warfarina, de que una alta ingestión de vitamina E, incrementará su riesgo de hemorragia seria. (43)

La ingestión de grandes dosis de vitamina D por pacientes que reciben digitalis, puede ser peligroso. La hipercalcemia inducida por la vitamina incrementará los efectos tóxicos del fármaco y la interacción puede ser fatal. (29)

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

Grandes dosis de vitamina C incrementan la excreción -- de bases débiles tales como la antipirina, atropina y quinidina y por eso las inhiben, y disminuyen la excreción de -- ácidos débiles tales como barbituratos, salicilatos y sulfonamidas y por eso las potencializan. Además la vitamina C --

inhibe los anticoagulantes orales, pero el mecanismo es obscuro. (41)

3.3.5 Efecto de los minerales

A causa de las alteraciones complejas que ocurren en el metabolismo celular durante deficiencias minerales, se ha reportado muy poca información con respecto a sus efectos en el metabolismo y eliminación de xenobióticos. (10)

La deficiencia de hierro (hematocritos reducidos al -- 35% de los controles) no produce cambios en los niveles de citocromo P-450, pero sí en la actividad de la KPO. En un caso, la deficiencia de hierro durante 40 días, aumentó el metabolismo de anilina in vitro y en vivo en un 30%. No se notaron cambios en el citocromo P-450, pero sí un aumento aparente en la reductasa. También se ha reportado una disminución en la actividad de aminopirina-N-desmetilasa cuando existe deficiencia de hierro. Por otro lado el uso concurrente de hierro y penicilamina puede disminuir la efectividad del fármaco al disminuir su absorción. (29)

La deficiencia de cobre, la cual podría afectar el metabolismo de hierro, también disminuye el metabolismo de varios fármacos un 60%, aumenta la actividad de aril hidrocarburo hidroxilasa, provoca una reducción en la actividad de la anilina hidroxilasa y un incremento en la benzopireno -- hidroxilasa. El mecanismo de hexobarbital y roxazolamina en

vivo fue más bajo. (10) (11)

La depleción de zinc en ratas altera el metabolismo de medicamentos. La N-desmetilación de la aminopirina, la oxidación del pentobarbital y el citocromo P-450 disminuyen y el tiempo de sueño del pentobarbital se incrementa en animas deficientes de zinc, pero responden a la resuplementación del mineral y retorna incluso la actividad de la MFO a valores normales.

El magnesio, el cual se requiere para la actividad in vitro de la MFO, se examinó por su efecto en vivo en el metabolismo de fármacos. Ratas deficientes en magnesio metabolizan ciertos xenobióticos más lentamente, tanto en vivo como in vitro, incluyendo aminopirina y anilina, sin embargo la oxidación del pentobarbital y el tiempo de sueño no se afectaron. Las actividades del citocromo P-450 y la NADPH--citocromo c reductasa, disminuyeron de 25-30%. (11)

Aún cuando las interacciones de minerales (especialmente calcio) con tetraciclina, son bien conocidas, los pacientes que son tratados con suplementos de calcio, magnesio, zinc o hierro, necesitan ser asesorados con respecto al tiempo de administración del fármaco y el suplemento. Tales interacciones no implican que la dosis del medicamento deba eliminarse (o que la leche y sus derivados deban excluirse de la dieta), solo que deben ingerirse ambos a diferente hora. Como los minerales forman complejos con la tetraciclina, ambos son pobremente absorbidos. Para los pacientes que

necesitan hierro a causa de su anemia y que además se les ha recetado tetraciclina, algunos investigadores sugieren que el fármaco es mejor absorbido si se consume por lo menos 3 horas antes o después de la ingesta de un alimento rico en hierro. (35) (36)

La absorción de fármacos a través de la membrana epitelial puede ser afectada por una alteración del gradiente osmótico con un alimento alto en sal. La biotransformación de medicamentos también se altera por la dieta, el cloruro de sodio produce varios grados de degeneración hepática cuando se ingiere por animales de experimentación en dosis letales y cuando se consume en grandes cantidades por el hombre puede afectar la detoxificación de medicamentos. Se necesitan más estudios para determinar hasta que punto la extrapolación de estudios animales al hombre puede ser válida. La toxicidad de fármacos puede incrementarse por dietas que contengan altas concentraciones de sal. (41)

Se sabe que muchas condiciones tóxicas incrementan los requerimientos dietéticos de ciertas vitaminas y minerales. La protección proporcionada por la vitamina E y el selenio en varios traumas de tipo oxidativo no sólo ha llevado a un mayor entendimiento de los mecanismos fundamentales de la toxicidad, sino además aclara el papel de los micronutrientes y vitaminas en los mecanismos de defensa moleculares. Algunos investigadores notaron que ratas alimentadas con dieta deficiente de selenio fueron sensibilizadas al paraquat. En consistencia con estos hallazgos otros investigadores observaron que la toxicidad de paraquat fue mayor en

ratas deficientes de selenio, lo cual se evidenció por una disminución del tiempo de supervivencia, aumento en el peso del pulmón, incremento en la actividad de varias enzimas de este último (superóxido dismutasa y GSH reductasa) y un incremento en los productos del ácido tiobarbitúrico. Por otro lado en forma similar se presentaron datos que sugieren que los efectos tóxicos del oxígeno aumentan en ratas deficientes de selenio y se concluyó que los factores nutricionales contribuyen a la susceptibilidad del pulmón a daños inducidos por oxidantes. (52)

La cantidad de electrólitos dietéticos y elementos traza, puede influir en la excreción de fármacos. Por ejemplo la depleción o exceso de sodio puede afectar la excreción de litio, ya que ambos se reabsorben de manera similar en los túbulos proximales. Por otro lado la depleción de sodio (secundario a la restricción dietética, pérdidas de sudor, terapia diurética o a un aumento en la ingestión de potasio) causa un incremento en la reabsorción de litio y puede llevar a niveles tóxicos en suero. Lo opuesto es también verdadero: consumo excesivo de sodio incrementa la eliminación renal de litio y puede provocar niveles subterapéuticos de éste. (27) El zinc puede agravar los efectos secundarios de la hidralazina. (28)

3.3.6 Otras interacciones que afectan el metabolismo de -- fármacos.

Durante la inanición, el metabolismo celular cambia -- hacia el catabolismo. Para suministrar energía, la provi--- sión de glucógeno se agota rápidamente, los ácidos grasos - también son oxidados y los aminoácidos se degradan para pro-- porcionar glucosa vía gluconeogénesis. Eventualmente las en-- zimas celulares, de HFO y de conjugación, debe suponerse -- que se pierden. Además debe limitarse la disponibilidad de cofactores intracelulares (NADPH, PAPS, UDPGA y GSH). Sin - embargo existen muchos reportes contrarios con respecto al metabolismo de fármacos en humanos durante la inanición. For ejemplo pacientes con sobrepeso que ayunaron de 7 a 10 días no alteraron su eliminación de tolbutamida o antipirina, -- mientras que la malnutrición proteínico-calórica en niños - causó una disminución en la eliminación de clorfenicol.

Otros factores tales como las uniones a proteínas del plasma, se pueden alterar durante la inanición y por lo tan-- to afectar la disponibilidad del fármaco. Sin embargo aún - en estudios animales, no todos los resultados han estado de acuerdo. Se han notado deficiencias en especies y sobre to-- do entre sexos. En general la inanición disminuye las acti-- vidades enzimáticas que dependen del sexo, tales como la N-- desmetilación de aminopirina, pero no afecta la actividad de las que no dependen de él, tales como la O-desmetilación de p-nitroanisol o p-hidroxilación de anilina. En un estu--

En el caso de la inanición se observó que en los machos disminuyó el metabolismo de hexobarbital, aminocirina y etilmorfina, mientras que en las hembras se incrementó el metabolismo de aminopirina, hexobarbital y p-nitroanisol. La hidroxilación de la anilina se incrementó para ambos sexos. Desafortunadamente otros autores han reportado algunas diferencias con estos resultados. (10)

Por otro lado, se ha reportado incrementos en la N y O desulfuilación en ratos macho después de 3 días de ayuno, - aún después de sólo 1 día de ayuno se reportó un aumento en el daño al hígado, y en el metabolismo de varios hidrocarburos clorinados, incluyendo CCl_4 y 1,1 dicloroetileno.

La restricción de alimentos (50% del control) durante 7 semanas provocó un doble incremento en la actividad de las enzimas generadoras de NADPH (enzima málica, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y 6-fosfogluconato deshidrogenasa) y un ligero aumento en glucuronil transferasa. Es curioso notar que los niveles de UDPGA disminuyen sólo de 10 a 20% en 3 días de inanición. Sin embargo en presencia de alcohol, los niveles de UDPGA bajan más de 30% inicialmente y más de 60% después de 70 horas. La glucuronidación de acetaminofén aumentó por ayuno solo, pero disminuyó en presencia de alcohol. Es muy probable que el metabolismo de alcohol incremente el ratio NADH : NAD intracelular, el cual reduce la conversión de UDP-glucosa a UDP-ácido glucurónico y baje los niveles de UDPGA para la glucuronidación. Así por lo tanto, se necesitan muchos trabajos más, para identificar los meca-

nismos por los cuales las actividades de MFO y de las enzimas conjugadas son alteradas selectivamente.

Se sabe que las plantas y sus productos contienen varios tóxicos y/o factores potencialmente perjudiciales para la salud que pueden ser incorporados subsecuentemente en alimentos para animales. Tales sustancias incluyen antivitaminas, inhibidores de enzimas, sustancias estrogénicas, proteínas y péptidos tóxicos. Algunos de estos componentes pueden estimular las enzimas microsomales involucradas en el metabolismo de fármacos en el hígado, lo cual puede llevar a una reducción considerable en la toxicidad aguda de sustancias metabolizadas por las mismas enzimas. Es además concebible un incremento en la toxicidad aguda, si los metabolitos formados en el hígado son más tóxicos que el compuesto del que provienen. (52)

El safrol (4 alil-1,2-metilenedioxibenceno) otro constituyente natural de las plantas, el cual se ha usado como condimento, induce además el sistema MFO. Se han reportado incrementos en el citocromo P-450, etilmorfina-N-dimetilasa, nitrorreductasa, arilhidrocarburo hidroxilasa y bifenilhidroxilasa. El safrol además aumentó la hidroxilación de N-acetil 2 aminofluoreno. El safrol es metabolizado en un derivado epóxido, esto posiblemente explica su acción clasificada como un hepatocarcinógeno débil. (11)

Varios flavonoides además incrementan el metabolismo de xenobióticos, incluyendo la flavona sintética 7,8-berra-

flavona. Los flavonoides aumentan el metabolismo de benzopirano, roxatolamina y antipirina. Las catequinas más lipofílicas son mejores agentes inductores, mientras que las que contienen grupos poli-hidroxil pierden este efecto.

La mezcla de agentes neurolépticos con café o té, precipitan algunos fármacos (flufenazina y haloperidol), dificultan su absorción e impiden por lo tanto sus efectos terapéuticos. Pacientes que consumen grandes cantidades de café u otra bebida que contenga xantina, mientras son tratados con teofilina, pueden correr el riesgo de aumentar los efectos secundarios que aparentemente resultan de las acciones metabólicas similares de estos compuestos. (28)

Otro reporte acerca del potencial de interacciones entre consumo excesivo de alimentos y medicamentos se ilustra con la incapacidad de algunos pacientes para anticoagular adecuadamente a causa de sus hábitos dietéticos.

En un caso un paciente consumió por lo menos una libra de brócoli diario durante varios años. Una vez que el brócoli se eliminó de su dieta, el tiempo de protrombina fue terapéuticamente prolongado.

Se sabe que el orozuz (regaliz) provoca retención de sodio con edema e hipertensión. A un paciente que consumió 1.8 Kg de dulces de orozuz por semana, le provocó, además, una hipokalemia importante. A causa de estos efectos, la ingestión de grandes cantidades de orozuz natural o extracto

de orozuz que contienen ácido salicílico, puede complicar el tratamiento en pacientes que reciben agentes antihipertensivos. La hipocalcemia puede además ser peligrosa en pacientes tratados con digitalis a causa del uso concomitante con orozuz, lo cual provocaría intoxicación por el medicamento.

Pacientes tratados con inhibidores de monoaminoxidasa deberían ser advertidos para evitar extractos de levadura - ya que el uso de éstos, con un alto aminopresor (especialmente tiramina) puede provocar hipertensión importante, por lo cual sería conveniente que seiera una lista de alimentos, bebidas o suplementos que contienen aminas presoras a - pacientes que utilizan inhibidores de monoaminoxidasa. (28)

La ingestión de alimentos puede inhibir el vaciado gástrico por uno o más mecanismos e influir en la absorción de medicamentos en un punto variable, dependiendo si los compuestos son ácidos, básicos o neutros y si son lábiles a los ácidos y/o sensibles a la acción de enzimas gástricas. Interacciones físicas tales como absorción y adsorción entre alimentos y fármacos pueden además influir en la disponibilidad de éstos últimos y consecuentemente en su actividad biológica. En la tabla 12 se observan ejemplos de alimentos que afectan en el estómago, la absorción de varios fármacos. (27) (52)

Los niveles de albúmina pueden disminuir por una ingestión inadecuada de alimentos por varios desórdenes que provocan malnutrición o por reducción en la síntesis de albúmina, como en cirrosis avanzada.

Tabla 12. Efecto de alimentos en el estómago en la absorción de fármacos. (27)

Fármacos con absorción <u>re</u> trasada o disminuida por alimento en el estómago	Fármacos con absorción <u>au</u> mentada por alimentos en el estómago
acetaminofén	carbamazepina
aspirina	clorotiazida
ampicilina	diazepam
cefaclor	dicumarol
captopril	eritromicina estolate
cimetidina	griseofulvina
digoxina	hetacilina
furosemida	hidralazina
metronidazol	litio
isoniazida	metoprolol
metildopa	nitrofurantoina
quinidina	propoxifena
sulfonamidas	propranolol
tetraciclina	espironolactona

Quando hay disminuci3n en el enlace de f3rmacos, a causa de una baja en los niveles de alb3mina, esto puede llevar a un aumento en la concentraci3n del f3rmaco libre y alterar su farmacocin3tica.

Se han observado reacciones adversas de fenito3ina en m3s del 11% de los pacientes con concentraciones bajas de alb3mina en suero y s3lo en el 1.3% de los pacientes con niveles normales de alb3mina. Se pueden presentar efectos adversos debidos a un aumento en los niveles del f3rmaco libre con warfarina, barbituratos, varias benzodiazepinas, clorpropamida, clorpromazina, digoxina y fenilbutazona.

La acidificaci3n de la orina puede alterar la farmacocin3tica de muchos medicamentos. Cuando la orina es acidificada, los f3rmacos 3cidos (por ejemplo fenobarbital, acetazolamida, sulfatiacol, fenilbutazona, salicilatos) son reabsorbidos m3s r3pidamente de los t3bulos, resultando niveles m3s altos en sangre y efectos del f3rmaco exagerados. Los f3rmacos b3sicos (por ejemplo amitriptilina, nortriptilina, desipramina, imipramina, metanfetanina, meperidina, quinidina, quinina, cloroquina) pueden ser excretados m3s r3pidamente de la orina 3cida y los efectos terap3uticos pueden ser m3s antiguos. Los alimentos que producen orina alcalina tendr3n el efecto opuesto en los f3rmacos que son 3cidos o b3sicos d3biles.

En la siguiente tabla se ejemplifican alimentos que influyen en el pH de la orina y en la excreci3n de f3rmacos.

Tabla 13. Alimentos que influyen en el pH de la orina y en la excreción de fármacos. (27)

Alimentos que acidifican la orina (pueden aumentar la eliminación de bases débiles o disminuir la eliminación de ácidos débiles)

Alimentos que alcalinizan la orina (pueden aumentar la eliminación de ácidos débiles o disminuir la eliminación de bases débiles)

pan
vegetales: maíz, trigo,
 lenteja
tocino
pescado
aves
huevo
queso
frutas: arándano, ciruelas
mantequilla de cacahuete
mariscos

leche
vegetales: todos excepto: ma
 íz, trigo, lentejas
almendra
castañas
coco
frutas: todas excepto arándano
 ro y ciruelas

La ingestión de PABA (ácido paraaminobenzoico) para varios males definidos o imaginarios, puede causar efectos adversos en pacientes que toman metotrexato o pirimetamina -- (antimalarial). Aún cuando el mecanismo de acción no está -- establecido, ni la magnitud de la interacción, el uso concomitante de PABA con pirimetamina, interfiere en la acción -- del fármaco contra la toxoplasmosis. Por otro lado, en un -- estudio in vitro, se observó que PABA desplaza al metotre-- xato del enlace de proteínas del plasma, un efecto que pue-- de causar un aumento en la concentración del fármaco libre. Sin embargo, a causa de la carencia de estudios clínicos, -- los efectos potenciales adversos que surgen del consumo concomitante de metotrexato y PABA no son conocidos. Hasta que lo anterior se establezca, los productores de metotrexato -- advierten contra ingerir este medicamento junto con PABA. (25)

Por otro lado, alimentos comerciales que contienen -- harina de alfalfa, así como dietas que contienen coles de -- brucas y otros vegetales, pueden aumentar el metabolismo oxidativo de xenobióticos en el intestino delgado y en el -- hígado cuando se alimenta a ratas. Las coles de brucas -- además incrementan la hidroxilación de benpropireno y de --- hexobarbital y la O-desalquilación de fenacetina y 7-etoxi-- cumarina en el intestino. Ciertos indoles encontrados en coles de brucas y coliflor son potentes inductores de la -- actividad de KPO en el hígado y el intestino. (4) El bróco-- li, nabos tiernos, lechuga y col (ricos en vitamina K) pue-- den inhibir la respuesta hipoprotrombinémica a anticoagulan-- tes orales como la warfarina. (26)

3.4 Interacciones nutrimento-fármaco en personas de edad avanzada.

Los ancianos son los mayores usuarios de los fármacos ya que necesitan prescripciones específicas para el control de enfermedades crónicas y porque hacen uso excesivo de medicamentos vendidos al por mayor. Los fármacos que se requieren pueden suspenderse a causa de que el individuo sufra efectos secundarios o porque el medicamento sea inefectivo. Pueden provocarse reacciones adversas del fármaco en los ancianos a causa de uso excesivo, de mal empleo, del metabolismo o eliminación lenta del medicamento secundarios - al envejecimiento o enfermedades crónicas relacionadas con la edad, ingestión de alcohol, incompatibilidades medicamento-alimento o interacciones fármaco-nutrimento. La regulación del consumo del fármaco en relación al consumo de alimento es un factor importante en la eficiencia terapéutica en los ancianos. (13)

Las personas de edad avanzada toman como mínimo un 50% del total de fármacos consumidos. Las personas que viven in dependientemente pueden tomar 3 ó más medicamentos. En cuidados a largo plazo, fácilmente los pacientes geriátricos - pueden tomar más de 10 fármacos.

El mal uso de los fármacos por los ancianos, incluyendo que no tomen el medicamento prescrito, se explica generalmente por descuido. Sin embargo, tanto los ancianos como los jóvenes pueden suspender el medicamento a causa de que

no produzca los efectos esperados. Se explican comúnmente - las reacciones adversas o no esperadas de los fármacos en - los ancianos por cambios relacionados con la edad en la dis- posición del medicamento. Se sabe que el envejecimiento re- trasa el metabolismo hepático y también disminuye el ritmo de eliminación de ciertos fármacos. Además los ancianos -- practican comúnmente la automedicación para aliviar los sín- tomas de sus enfermedades o por otros problemas de salud -- que con razón o sin ella son atribuidos al envejecimiento.

Algunos investigadores encontraron que en una muestra de 124 pacientes de más de 60 años, los fármacos de uso más común fueron: analgésicos (66.6%); agentes cardiovasculares (33.6%); laxantes (30.6%); vitaminas (29.3%); antiácidos -- (26.4%) y agentes contra la ansiedad (22.3%). En este esta- do particular, el 89% de la muestra tomaban 2 ó más fárma- cos y los medicamentos vendidos al por mayor respondieron por el 40% del total de medicamentos usados. En otro estu- dio sobre 441 ancianos, se encontró que la mayoría tomaba - frecuentemente: agentes cardiovasculares usados por el 61% sedantes y tranquilizantes (16.6%); antiarrítmicos (12.1%); medicamentos gastrointestinales (11.4%). En esta población el 61% consumía fármacos vendidos al por mayor de los cua- les el 31% tomaban analgésicos y el 7.1% laxantes.

Las interacciones nutriente-fármaco pueden servir de base para decidir suspender el medicamento en los ancianos, a pesar de continuar las necesidades terapéuticas. (54)

Los alimentos o sus componentes son los principales -- factores que influyen en la absorción, metabolismo y excreción de un medicamento. Otros factores que afectan el metabolismo del fármaco incluyen: factores genéticos, efectos -- del alcohol, cambios en la función del hígado y, el más importante, el envejecimiento. El ritmo del metabolismo de un fármaco es más lento en los ancianos que en los jóvenes.

La evaluación de los cambios observados en el ritmo -- del metabolismo de un fármaco en los ancianos se complica, además, por los efectos recíprocos de fumar. En los jóvenes fumar incrementa el ritmo del metabolismo de algunos medicamentos (por ejemplo teofilina y propranolol) mientras que -- en los ancianos disminuye.

Teóricamente cuando el número de medicamentos usados -- por un individuo aumenta, el potencial para el desarrollo -- de reacciones tóxicas también se incrementa a causa de que hay mayor riesgo de reacciones resultantes de interacciones entre fármacos. Numerosos estudios indican que reacciones -- entre medicamentos son particularmente comunes en este grupo de edad. Las causas más importantes de lo anterior son:

- a) la cronicidad y multiplicidad de sus enfermedades, lo -- cual aumenta el riesgo de que ingieran varios medicamentos por periodos largos.
- b) el mal empleo de los medicamentos debido a: falta de instrucción, confusión mental, consejos mal empleados, decisión personal, problemas económicos (es más barato tomar medicamentos que ir al médico).
- c) Retraso en el metabolismo y excreción del fármaco.

- d) Riesgo de fármacos que se venden al por mayor.
- e) Ingerir un medicamento por otro.
- f) Consumo de alcohol y drogas.
- g) Interacciones fármaco-nutriente.

Se sabe que algunos medicamentos deben tomarse en ayunas y que otros deben ingerirse con los alimentos. Estos -- conceptos venerables han sido modernizados por numerosos estudios en humanos, los cuales han demostrado en forma más -- precisa los efectos de los alimentos sobre la biodisponibilidad de los fármacos. Desafortunadamente existen muy pocos estudios de estos efectos en los ancianos, ya que la mayoría se han observado en jóvenes y utilizando sólo un fármaco.

Recientemente se ha relacionado que los medicamentos dados durante alimentación enteral, pueden no ser bien absorbidos. Se han hecho observaciones de que el tubo utilizado en este tipo de alimentación, puede favorecer el bloqueo cuando el fármaco se introduce por él durante el curso de -- la infusión de la fórmula. (54)

Se realizó un estudio in vitro para observar la compatibilidad del medicamento y sus aditivos con productos de -- alimentación enteral. El estudio evaluó la compatibilidad -- de Encre, Encre ilus y Osmolite con antibióticos, agentes gastrointestinales, antidiabéticos, antisépticos urinarios, medicinas para la tos y ciertos aditivos de fármacos. Se -- descubrió que varios medicamentos contra la tos formulados como elixir, forman masas gelatinosas capaces de obstruir --

el tubo. Estos productos incluyen Dimetane Elixir, Dimetapp Elixir, Robitusin y Sudafed. Fue de importancia también en medicina geriátrica la incompatibilidad entre soluciones de Mellaril y Terazine concentrado con alimentación enteral. Similarmente Mandelamine, Suspensión Forte, Peosol Elixir y Lanoxin Elixir mostraron incompatibilidad después de que el fármaco y la fórmula estuvieron en contacto por algún tiempo. Los investigadores notaron que los productos que dan -- más problemas fueron los jarabes con pH bajo (menor de 4).

Se ha reportado también una inhibición en la absorción de fenitoína por continua alimentación con tubo nasogástrico. Diez pacientes de neurocirugía que recibieron suspen--- sión de fenitoína en dosis de 300 mg/día con coadministra--- ción continua de alimentación nasogástrica, tuvieron una -- concentración inferior de fenitoína en suero de 2.59 microgramos/ml. Cuando se discontinuó la administración nasogástrica, la concentración promedio del fármaco se elevó a --- 10.22 microgramos/ml en 7 días.

Es de inquietud particular observar que con el aumento del uso de alimentación enteral (no sólo para el apoyo nu--- tricional de pacientes de neurocirugía, sino además para -- los casos de nutrición de otra clase de pacientes geriátricos, incluyendo aquellos con ataques) disminuyó el control de los ataques en forma significativa.

Cierto número de fármacos son mejor absorbidos cuando se dan con los alimentos, porque con el estómago lleno, la liberación del fármaco al sitio de absorción en el intesti

no delgado es retardado. Así los fármacos pobremente solubles, los cuales están en dosis sólidas, ocupan el estómago por un período más largo y es más probable que se disuelvan completamente, la disolución de un fármaco, desde luego se requiere antes de la absorción. La griseofulvina es mejor absorbida cuando se toma con o inmediatamente después del alimento. Su absorción es específicamente promovida por las grasas. Los ancianos con principios de diabetes del adulto o enfermedades vasculares periféricas, los cuales ingieren el fármaco para el tratamiento de infecciones de hongos de los miembros inferiores, algunas veces no responden bien al tratamiento a causa de que disminuye la biodisponibilidad del medicamento cuando se encuentran en dietas severamente restringidas, bajas en grasas. (54)

Aunque los experimentos actuales en ancianos son pocos hay evidencia de estudios en sujetos jóvenes, que soportan la observación clínica de que los cambios en la hora de alimentación relativos al tiempo del fármaco, pueden afectar - marcadamente la respuesta de éste. La responsabilidad del - nutriólogo clínico es cuidar los servicios médicos y farmacéuticos concientes de la importancia de estos cambios, de tal manera, que si es necesario, modificar el tiempo de administración del medicamento para optimizar su biodisponibilidad.

En las siguientes tablas, se observan otros ejemplos - de efectos de los alimentos en la biodisponibilidad de medicamentos.

Tabla 14. Fármacos cuya biodisponibilidad es retrasada o reducida por la ingestión de alimento o alimentación enteral, en ancianos.

cefalexina, suspensión	metildopa, tab
cimetidina, tab	penicilina G, susp
digoxina, tab	penicilina V, susp
doxicilina, cap	fenitoína, cusp
ésterato de eritromicina	rifampina, cap
isoniazida, tab	tetraciclina, cap
levodopa, tab/cap	

Tabla 15. Fármacos cuya biodisponibilidad es incrementada por la ingestión de alimentos en ancianos.

clorotiazida	metoprolol
propranolol	griseofulvina
nitrofurantoina	

Una práctica muy necesaria, que hasta ahora no ha sido adecuadamente dirigida, es la extensión a la cual la malnutrición o el agotamiento de nutrientes inducidos por fármacos ocurre actualmente en práctica geriátrica. La depleción de nutrimentos provocado por fármacos en los ancianos es -- multifactorial. La incidencia de tipos particulares de agotamiento de nutrientes inducidos por fármacos es influenciada por la forma en la que los ancianos utilizan el fármaco.

El uso prolongado de diuréticos bajos en potasio en el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardiaca congestiva en los ancianos, explica muy bien la alta incidencia de fármacos que inducen hipokalemia e hiponatremia - en este grupo de edad. Esto se agrava, además, debido a que el paciente geriátrico ingiere bajas concentraciones de potasio en su dieta, y además que consume otros medicamentos que contribuyen al agotamiento de potasio, incluyendo laxantes. (19)

La gran sensibilidad de los ancianos a la intoxicación por agua e hiponatremia cuando ingieren diuréticos, se explica por una exagerada liberación de hormonas antidiuréticas con hipovolemia y un defecto relacionado con la edad en la conservación renal de sodio y una ingestión baja de éste.

Aunque la incidencia de tuberculosis ha sido reducida en forma drástica en años recientes, son ahora los ancianos el grupo más grande de pacientes con tuberculosis activa. - En este grupo de edad, la mayoría de los casos describen -- reactivación de infecciones latentes. Los ancianos son par-

ticularmente susceptibles a neuropatías periféricas con el uso a largo plazo de isoniazida, primer fármaco de opción para pacientes ancianos tuberculosos, lo cual es resultado de una deficiencia de vitamina B₆ inducida por el fármaco. (54) En la tabla 16, se observan otros ejemplos de depleción de nutrientes.

1.4.1 Implicaciones nutricionales y farmacológicas del uso y abuso de fármacos vendidos al por mayor en ancianos

Los fármacos vendidos al por mayor que comúnmente consumen los ancianos incluyen vitaminas, minerales, analgésicos no narcóticos, antiácidos y laxantes. La dosis farmacológica de vitaminas no sólo impone el riesgo de una toxicidad inherente, sino además puede reducir los niveles en sangre de ciertos medicamentos y de aquí reducir los efectos terapéuticos deseados. Altas dosis de ácido fólico o de vitamina B₆ cuando se consumen por pacientes que reciben fenitoina y/o fenobarbital por convulsiones, pueden reducir los niveles en sangre de los fármacos y por lo tanto su eficiencia terapéutica. (54)

La aspirina sin recubrimiento puede causar deficiencia de hierro en los ancianos por inducir pérdidas de sangre -- por el tracto gastrointestinal, lo cual se debe a erosiones en la mucosa, que causan hemorragia capilar y además por -- una prolongación del tiempo de sangrado, lo que se presenta con una alta ingestión de aspirina en ciertos individuos.

Tabla 16. Deficiencias nutricionales que comúnmente ocurren en ancianos inducidas por medicamentos. (54)

Clase terapéutica	Fármaco	Nutriente agotado
Antiácidos	hidróxido de aluminio	fosfato, calcio, vitamina D
	bicarbonato de sodio	folato
Antibióticos	tetraciclina	calcio, Vit K
Analgésicos	aspirina	hierro
	indometacina	
Antiinflamatorios	colchicina	grasa, Vit B ₁₂
	sulfasalazina	folato
Antihipertensivos	hidralazina	vitamina B ₆
Anticonvulsivos	fenitoína	folato, Vit D
Hipercolesterolémicos	colestiramina	grasa, Vit A y K
	colestipol	vitamina B ₁₂
Anticoagulantes	warfarina	vitamina K
Diaréticos	furosemida	potasio, calcio, zinc
	ac. etacrínico	magnesio
Laxantes	bisacodil	potasio, grasa, calcio
	senna	
Antineoplásicos	metotrexato	folato

Se puede presentar malabsorción de vitaminas liposolubles con ingestión excesiva de aceite mineral y/o emulsiones del mismo, los cuales se distribuyen popularmente en -- instalaciones de asistencia geriátrica.

Se resume en la siguiente tabla, los efectos adversos de este tipo de fármacos muy utilizados por los ancianos.

Tabla 17. Efectos adversos del uso de medicamentos vendidos al por mayor en personas de edad avanzada.

Absorción reducida de fármacos
 Deficiencias nutricionales inducidas por fármacos
 Hipervitaminosis
 Sobrecarga de minerales
 Reacciones de incompatibilidad aguda

En los ancianos los efectos imprevisibles de fármacos, particularmente disminución de eficiencia y toxicidad, se atribuyen comúnmente a los efectos de la edad. Se sabe que el envejecimiento altera la absorción, disposición y metabolismo de fármacos. Tales cambios se relacionan a cambios -- por la edad en la composición del cuerpo, a la disminución del ritmo del metabolismo en el envejecimiento del hígado y a que con la edad disminuye la función renal.

Las personas de edad avanzada no toleran los contenidos intestinales voluminosos, de modo que al aumentar la fibra en su alimentación, sobreviene una especie de indigestión ácida y un malestar que merman el apetito. El empleo de Metamucil y en general de sustancias que incrementen el residuo, debe considerarse con cautela en este grupo de edad. (14)

El estreñimiento es también causa común de inapetencia entre los ancianos de ahí que cualquier medicamento que tienda a producir estreñimiento, puede considerarse como causante de anorexia. La codeína, morfina y otros analgésicos (incluso la aspirina) pertenecen a este grupo.

Lo mismo se puede decir de los preparados de hierro, si es preciso recurrir a analgésicos potentes, se recomienda administrar dosis periódicas de leche de magnesio para evitar en lo posible el estreñimiento.

Los esteroides gonadales, influyen en los niveles de aminoácidos del plasma. La testosterona conduce a un incremento en los aminoácidos totales en ancianos de ambos sexos los adultos jóvenes no son afectados en forma similar. (19)

Los nutriólogos tienen que estar conscientes de que en los ancianos, la composición de la dieta y la hora de la alimentación, pueden tener profundas implicaciones terapéuticas y las deficiencias nutricionales inducidas por fármacos, pueden ser evitadas, si existe un conocimiento del

riesgo por la ingestión de medicamentos vendidos al por mayor.

Los dietistas deberían seguir las siguientes recomendaciones :

- 1) Familiarizarse con los fármacos que están tomando sus pacientes ancianos, y averiguar si el medicamento tiene interacciones importantes con los alimentos o con nutrientes específicos.
- 2) Planear la alimentación o la hora de alimentación de los pacientes después de consultar con el farmacéutico clínico, para evitar la interferencia del alimento o fórmula con la absorción de los medicamentos y optimizar la biodisponibilidad de los mismos.
- 3) Evitar cambios en la dieta que puedan alterar el ritmo del metabolismo de un fármaco a no ser que los niveles cambiados del mismo, puedan ser controlados y el médico haya sido informado.
- 4) Proponer o alentar al médico a cargo del paciente geriátrico para controlar y comprobar el estado nutricional del paciente.
- 5) Desanimar a los pacientes ancianos de la automedicación y enfatizar, que es siempre importante para ellos platicar con su farmacéutico sobre el riesgo concerniente al uso de medicamentos vendidos al por mayor. (54)

4. DISCUSION

Las interacciones fármaco-nutriente como se observa a lo largo de esta recopilación, pueden provocar de leves a graves trastornos sobre la nutrición, sobre todo en los pacientes de alto riesgo, en los cuales se presentan principalmente este tipo de interacciones, como es el caso de los pacientes geriátricos. En estos pacientes se puede alterar la utilización tanto de nutrientes como de fármacos en el organismo, a causa del uso y abuso de la polifarmacia, ya sea por prescripción médica o por automedicación.

De lo anterior se deduce la importancia de realizar -- más estudios sobre interacciones fármaco-nutriente en personas de edad avanzada, ya que la mayoría de los estudios -- se han observado en adultos jóvenes y utilizando sólo un -- fármaco. Es importante también desalentar a los ancianos so bre la autprescripción, ya que los fármacos vendidos al -- por mayor, sobre todo si se consumen en grandes cantidades y por largos periodos, pueden provocar interacciones inde-- seables para la nutrición y el tratamiento terapéutico.

Por otro lado suele ser muy difícil predicir la res--- puesta del paciente a la polifarmacia, ya que los fármacos pueden actuar en más de un sitio o por más de un mecanismo. En varios estudios llevados a cabo en el Reino Unido y en -- Estados Unidos se ha comprobado que el paciente de hospital recibe un mínimo de cinco fármacos. La incidencia de inter-- acciones aumenta con el número de fármacos empleados.

Las interacciones entre medicamentos son bien conocidas, e inclusive, desde el punto de vista legal, actualmente es obligatorio que todos los medicamentos en sus instrucciones y propaganda mencionen las posibles interacciones para que el médico pueda evitarlas. Asimismo es necesario que se mencionen las interacciones fármaco-nutriente para poderlas evitar y se optimice la utilización de ambos compuestos en el organismo.

Entre los fármacos estudiados que presentan mayor incidencia de interacciones indeseables para la óptima utilización de nutrientes se encuentran: diuréticos, contraceptivos orales, laxantes, antiácidos, antibióticos, agentes --- hipoglucémicos, inhibidores de la MAO, antihipertensivos, - antiinflamatorios y analgésicos. Obsérvese sobre todo que - varios de ellos se venden al por mayor y sin receta médica aquí en México (como laxantes, antiácidos, antibióticos, -- analgésicos) y que otros son ampliamente usados por largos periodos (como los contraceptivos orales).

Es muy importante la labor del Químico-Farmacéutico--- Biólogo para la evaluación de las interacciones fármaco-nutriente "in vitro" e "in vivo", principalmente para conocer con detalle los mecanismos implicados en tales interacciones. Por lo anterior es necesario que se incluyan este - tipo de interacciones en el temario de las asignaturas de - Bioquímica de Alimentos y Farmacología de la carrera de -- Químico-Farmacéutico-Biólogo.

5. CONCLUSIONES

La utilización de nutrimentos por el organismo, es el principal factor para mantener una buena salud, sin embargo una dieta que contenga una amplia variedad de alimentos, no soluciona todos los problemas de salud. A lo largo de la vida, cuando los procesos metabólicos fallan y se altera por lo tanto el balance celular, son necesarias las propiedades químicas de los fármacos para restaurar la salud. Es en este punto donde es vital la importancia de las interacciones entre fármacos y nutrimentos, los cuales pueden afectar la disponibilidad y actividad de ambos.

Las deficiencias nutricionales no siempre pueden ser el resultado de un consumo dietético inadecuado de nutrientes específicos, sino que pueden resultar de interacciones con fármacos y otros xenobióticos. Por otro lado, los nutrientes y los no nutrientes de la dieta pueden afectar la actividad terapéutica y la toxicidad de fármacos.

La frecuencia de los efectos adversos originados por incompatibilidades entre alimentos y medicamentos en diferentes estados del ciclo de vida (niñez, adolescencia, edad adulta y vejez) no está bien documentada por lo cual son necesarios más estudios para clarificar este punto.

Los individuos difieren ampliamente en sus preferencias dietéticas a menudo variando la composición de la die-

ta como resultado de la disponibilidad del alimento, creencias religiosas, modas populares y dietas para reducir de peso. Además los alimentos pueden sufrir alteraciones durante su procesamiento y preparación en casa, los cuales pueden alterar el contenido de la dieta.

Cuando los nutrimentos y/o los alimentos de la dieta alteran la utilización de medicamentos o cuando los fármacos inducen deficiencias nutricionales, ambos efectos plantean un riesgo para el paciente. Para reducir este peligro es necesario que las personas que ingieren fármacos sean asesoradas acerca de las interacciones potenciales entre fármacos y nutrimentos.

Para minimizar los peligros y maximizar la efectividad de un medicamento, todas las personas relacionadas con la Nutrición y Farmacología, necesitan ser informadas sobre estas interacciones, lo cual plantea una tarea difícil, pero necesaria.

En un Centro Médico Regional de Focately, en Estados Unidos, representantes de los servicios dietéticos y de farmacia, han desarrollado un método de fichas para cada medicamento y así ayudar a los pacientes en su proceso de enseñanza sobre estas interacciones. Comentan que es prematuro evaluar qué clase de impacto tendrá el programa en el uso de los medicamentos por los pacientes o en su modificación de la dieta. Sin embargo, el esfuerzo está dando recompensas ya que por lo menos se está expandiendo el conocimiento sobre este tema. (21)

En otros 5 estados de Estados Unidos: Illionois, Iowa, Michigan, Minnesota y Wisconsin, se determinaron las características de los programas de asesoramiento sobre interacciones fármaco-nutriente proporcionados a pacientes hospitalizados, observándose los siguientes resultados:

- a) Un promedio de 64% de hospitales proporciona asesoramiento sobre estas interacciones.
- b) Menos del 50% de hospitales requiere una orden médica para realizarlo.
- c) Más del 50% requiere un dietista para proporcionar el -- asesoramiento.
- d) Muchos hospitales indicaron que la mayor dificultad para implementar asesoramiento sobre interacciones fármaco-nutriente es determinar cuáles pacientes están recibiendo fármacos para los cuales es necesario tal asesoramiento. El proceso es difícil porque en la mayoría de las instituciones, el dietista no tiene acceso directo a la descripción de los medicamentos de cada paciente.
- e) Los medicamentos citados más frecuentemente como los fármacos para los cuales el asesoramiento es muy necesario fueron: inhibidores de monoaminaoxidasa, diuréticos, anticoagulantes, tetraciclinas, hipoglucémicos orales, insulina, antihipertensivos, antibióticos y corticosteroides. (32)

Son necesarios los esfuerzos combinados de tecnólogos en alimentos, nutriólogos, toxicólogos, médicos, enfermeras farmacéuticas y dietistas para evitar en lo posible que se presenten en los usuarios de medicamentos interacciones fárm

maco-nutrimiento. Aunque este problema probablemente nunca - será completamente erradicado, así como la respuesta de los pacientes ante los medicamentos no siempre será 100% predecible, nadie debería nunca preparar, prescribir o consumir medicamentos sin un adecuado conocimiento de este tema. Cada fármaco debería ser evaluado individualmente en cuanto a sus posibles interacciones con alimentos o nutrimentos.

Los datos de laboratorio son necesarios también para - verificar los posibles cambios en el estado nutricional del paciente. Una dieta nutritiva, sin embargo, hace una importante contribución a la salud del usuario de medicamentos y reduce el riesgo de desórdenes nutricionales y/o eficacia al terada del medicamento.

Muchos de los mecanismos por los cuales se presentan - estas interacciones, son aún oscuros y son necesarias investigaciones adicionales para clarificarlos y prevenirlos. La ignorancia o apatía sobre este tema, no debe ser tolerada, ya que cada día existe un mayor consumo de fármacos y - muchos de ellos se ingieren en grandes cantidades y además en muchos casos, sin prescripción médica.

Deben tomarse en consideración todas estas inquietudes aquí en México, sin embargo, con el simple conocimiento de los reportes de este tema, se está dando un paso hacia adelante en la prevención de las interacciones entre fármacos y nutrimentos.

6. REFERENCIAS

1. Albanese A. Joseph, Thomas Band. Drug interactions: Basic principles and clinical problems. Ed. Mc Graw-Hill 1978, págs 3-15.
2. Alarcón O.M. Efecto de la hipervitaminosis A aguda sobre las concentraciones séricas de Na, K, Mg, Fe, Zn, Cu en ratas. Archivos Latinoamericanos de Nutrición Vol XXXVII No. 2 junio 1987.
3. Alarcón O.M. Efecto de la hipervitaminosis D sobre la actividad de algunas enzimas en hígado de ratas. Archivos Latinoamericanos de Nutrición Vol. XXXVI No. 1 marzo 1986.
4. Anderson E. Karl, M.D., Allan H. Conney, PhD. Nutritional influences on chemical biotransformations in humans Nutrition Reviews Vol 40, No 6 June 1982: 161-169.
5. Anderson L.A., M.V. Dibble. Nutrición y Dieta de Cooper Nueva Ed. Interamericana 17^a Ed 1988, págs 175-212
6. Amataya Kul Kosin, Bárbara A.U. Oral contraceptives: effect of long-term use on liver vitamin A storage assessed by the relative dose response test. Am. J. Clin. Nut. 1989; 49: 845-848.
7. Avram Goldstein. Farmacología Ed. Limusa Mex 1979, págs. 267-347
8. Bada J.I., J.A. Salvá. Reacciones adversas de los medicamentos y enfermedades iatrógenas. Ed. Toray Barcelona 1980, págs. 613-637.

9. Badui Dergal Salvador. Química de los alimentos
Ed. Alhambra Mexicana 1981, págs. 351-371.
10. Bidlack R. Wayne, Hamilton Christine. The effect of nutritional factors on hepatic drug and toxicant metabolism. J.Am.Diet.Ass. August 84 Vol 84 No 8: 892-897.
11. Bidlack R. Wayne. Toxicant and the role of nutrients
Food Technology Vol 36 No 10 oct 1982: 106-113.
12. Bowman W. C., Rand M.J. Farmacología
Ed. JIMS Barcelona 1970 págs. 463-506.
13. Caballero Benjamín. Interacciones entre los componentes de la dieta. Archivos Latinoamericanos de Nutrición.
Vol. XXXVIII No 3 sept 1988.
14. Casanueva M. Esther. Relaciones entre medicamentos y nutrientes. Cuadernos de Nutrición No 6 nov-dic 1985:
17-32.
15. Clinical Nutrition Cases. Conditioned Copper deficiency due to antacids. Nut. Rev. Vol 42 No 9 sept 84: 319-321
16. Colburn A. Wayne. Food increases the bioavailability of isotretinoin. J.Clin.Pharm., 1983; 23: 534-539.
17. Colburn W.A., PhD. Effect of meals on the kinetics of tretinate. J. Clin. Pharm. 1985; 25: 583-589.
18. Cantaléo Franco, Epifanio D'Arrigo. Short-term effects of moderate alcohol consumption on lipid metabolism and energy balance in normal men. Metabolism, Vol 38 No 2 feb 1989: 166-171.

19. Davis B. W. Textbook of adverse drug reactions.
3^a edición Oxford University Press 1985, págs. 352-421.
20. Dreinen Samuel. Nutritional deficiencies in patients receiving cancer chemotherapy. Postgraduate medicine
Vol 87 No 1 Jan 1990: 160-170.
21. Driver S. Faul, Helton Cecilia. Drug-food interaction information: a file card for patient education.
Hospital Pharmacy Vol 21 sept 86: 876-878.
22. Dysken V.M.,MD, Gumming R. Drug interaction between ascorbic acid and fluphenazine. JAMA may 11, 1979
Vol 241 No 19: 2008.
23. Evarts P. Ritva and Mostafa H.M. Effects of indole and tryptophan on cytochrome P-450, dimethyl-nitrosamine de methylasa and arylhydrocarbon hydroxylasa activities.
Biochemical Pharm Vol 30: 517-522 1981.
24. Feitelberg Steven, Sol Epstein. Deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholism. Metabolism Vol 36
No 4 April 1987: 322-326.
25. Fineley E.Elizabeth and Florian L. Influence of ascorbic acid supplementation on copper status in young adult men. Am.J.Clin.Nut. 1983: 37: 553-556.
26. Primpong A.N. Jean A. Iapp. Effect of moderate alcohol intake in fixed or variable on concentration of serum lipids and liver enzymes in healthy young men.
Am. J. Clin. Nut. 1989: 50: 987-991.
27. Garabedian-Ruffalo M. Susan. Drug and nutrient interactions. Am.Fam.Physician 33: 165-174 feb 1986.

25. Hamilton Smith C. Dietary concerns associated with the use of medications. J. Am. Diet. Ass. August 1984 Vol 84 No 8: 901-914.
29. Hamilton Smith C., Wayne A. Food and drug interactions Food Technology Vol 36 No 10 oct 1982: 99-103.
30. Hayes J.R. Nutrient interaction with drug and other xenobiotics. J.Am.Diet.Ass. mar 85 Vol 85 No 3: 335-339.
31. Jacobs D.B., G.R. Hayes. Effect of chlorpropamide on glucose transport in rat adipocytes in the absence of changes in insulin binding and receptor-associated tyrosine kinase activity. Metab. Vol 36 No 6 jun 87:548-554
32. Jones M. Cindy, MS and Jacqueline E. Reddick. Drug-nutrient interaction counseling programs in upper Midwestern hospitals: 1986 survey results. J. Am. Diet Ass. feb 1989 Vol 89 No 2: 243-245.
33. Kalpagam P.,PhD. Effect of food on bioavailability of rifampicina. J.Clin.Pharm 1983; 23: 433-437.
34. Kempin J. Sanford,MD. Warfarine resistance caused by broccoli. N. Engl J. Med. 308: 1229 1981.
35. Kershenovich David. El alcohol, las enfermedades hepáticas y la nutrición. Cuad. de Nut. 9 jul-agos-sept 1983.
36. Kalpatrick I.E. Hepatic metabolic alterations in rats treated with endotoxin and aspirin. Metabolism Vol 38 No 1 jan 1989: 73-77.
37. Kulkarni P. Linde. Precipitation of antipsychotic drugs in interaction with coffee or tea. The Lancet november 24, 1979: 1130-1131.

38. Lader Ellis, Lee Yang. Warfarin dosage and vit K in Osmolite. Ann.Int.Med. Vol 93 No 2 aug 1980: 373-374.
39. Litter Manual. Farmacología Experimental y Clínica. Ed. El Ateneo agosto 1986, págs. 1-39.
40. Laurent C., Kavassin E. The effect of propranolol on free fatty acid mobilization and resting metabolic rate Metabolism Vol 38 No 5 may 1989: 439-444.
41. Martin W. Eric. Drug interactions Index 1978-1979 J.B. Lippincott Company, Philadelphia Toronto:6-8;37-39
42. Mc Laren S. Donald. La Nutrición y sus trastornos. Ed. Manual Moderno 1981, págs. 264-270.
43. Mc Namara P. Food increases the bioavailability of acritretin. J.Clin.Pharm. 1988; 28: 1051-1055.
44. Morgan Y. Marsha. Alcohol and nutrition. British Medical Bulletin 1982 Vol 38 No 1: 21-29.
45. Morgan Y.M., Levine J. Alcohol and Nutrition. 1988 Proc. Nut. Society Vol 47 No 2 jul: 85-95.
46. Nakajima Tamie, Yutaka Koyama. Dietary modification of metabolism and toxicity of chemical substances with special reference to carbohydrate. Bioch. Pharm. Vol 31 No 6 : 1005-1011, 1982.
47. Naranjo Plutarco. Manual de Farmacosología. Ed. La Prensa Médica Mexicana. 1968, págs. 146-153.
48. Nutrition Reviews. Vit K, Vit E and the coumarin drugs. Vol 40 No 6 june 1982: 180-182.

49. Onaye T. Stanley. Heavy metal-nutrient interactions. Food Technology Vol 36 oct 1982 No 10: 96-98.
50. Rakshit Ashok. Effect of food on the bioavailability of pentopril, and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in healthy subjects. J.Clin.Pharm. 1985;25: 424-428.
51. Ramos Aliaga R. Effect of cocaine intake on the development of fatty liver in rats fed a low-protein diet. Arch. Lat. de Nutrición Vol XXXVII No 2 jun 1987.
52. Reddy A.K. Impact of nutritional factors on toxicological testing procedures. Food Technology Vol 36 No 10 oct 1982: 104-105.
53. Roe A.D. Effect of fiber supplements on the apparent absorption of pharmacological doses of Riboflavin. J. Am. Diet. Ass. feb 1988 Vol 88 No 2: 211-213.
54. Roe A.D. Therapeutic effect of drug-nutrient interactions in the elderly. Jour. Am. Diet. Ass. feb 85 No 2: 174-181.
55. Sachan S. Dileep, Sail K. Alterations of NADPH-generating and drug-metabolizing enzymes by feed restriction in male rats. J. Nutr. Vol 112: 2301-2306, 1982.
56. Said M. Hamid, Reyadh. Biotin transport in the human intestine: inhibition by anticonvulsant drugs. Am. J. Clin. Nut. 1989: 49: 127-131.

57. Sato Aki, Tamie Nakajima. Interaction between ethanol and carbohydrate on the metabolism rat liver of aromatic and chlorinated hydrocarbons. Toxicology and applied Pharmacology 63: 242-249, 1983.
58. Schwartz B. Allan, M.D. Hyperkalemia due to drugs in diabetic patients. Am. Fam. Physician jan 1989 Vol 39 No 1: 225-231.
59. Turnlund R. Judith. Copper nutriture, bioavailability and the influence of dietary factors. J. Am. Diet. Ass. march 1988 Vol 88 No 3: 303-306.
60. White Abraham, Handler Philip. Principios de Bioquímica. Ed. Mc. Graw-Hill. 1977, págs. 1002-1017.