



INTERACCIONES FÁRMACO- ALIMENTO

Introducción y conceptos básicos

Mar Blanco Rogel

Julio 2021

¿QUÉ ES UNA INTERACCIÓN?

“Proceso por el cual se produce la modificación del efecto de un determinado fármaco, causado por la presencia de sustancias que son administradas de forma simultánea”

CLASIFICACIÓN:



Fisicoquímicas
Farmacocinéticas
Farmacodinámicas
Afectación del estado
nutricional



CLASIFICACIÓN

En base al mecanismo

I. Farmacodinámicas

II. Farmacocinéticas



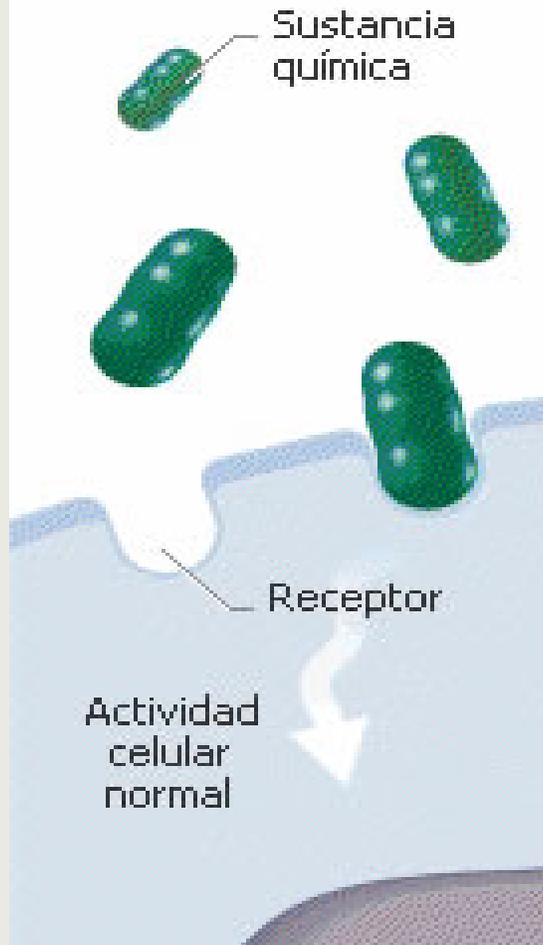
INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

- Influencia de un fármaco sobre otro en los **receptores** u **órganos** en los que actúa.
- Son **previsibles**. Relacionado con sus efectos terapéuticos y adversos.
- Fenómenos de **sinergia, potenciación, agonismo parcial, antagonismo**, hipersensibilización o desensibilización de receptores.

FARMACODINAMIA: AGONISTA/ANTAGONISTA



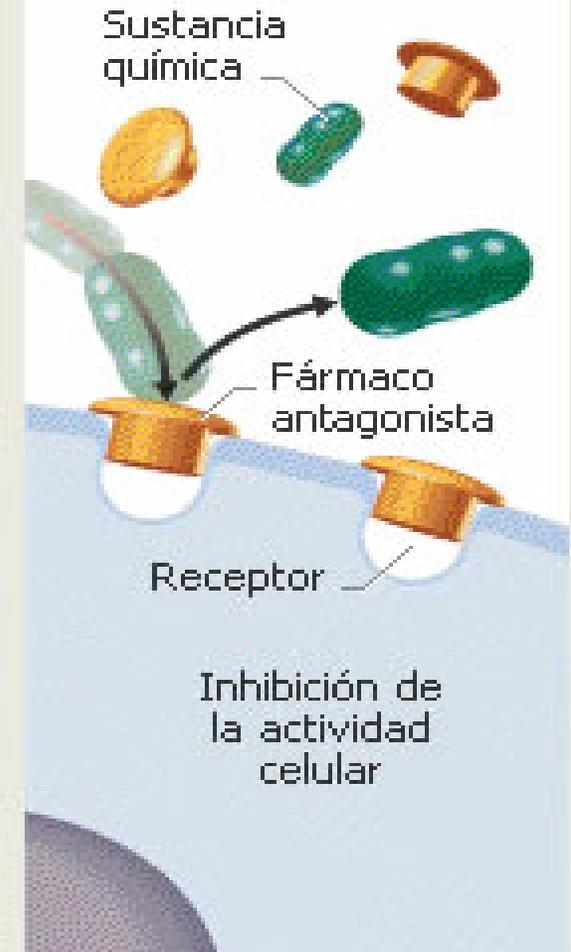
**Antes de tomar
el medicamento**



Fármaco agonista



Fármaco antagonista





INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

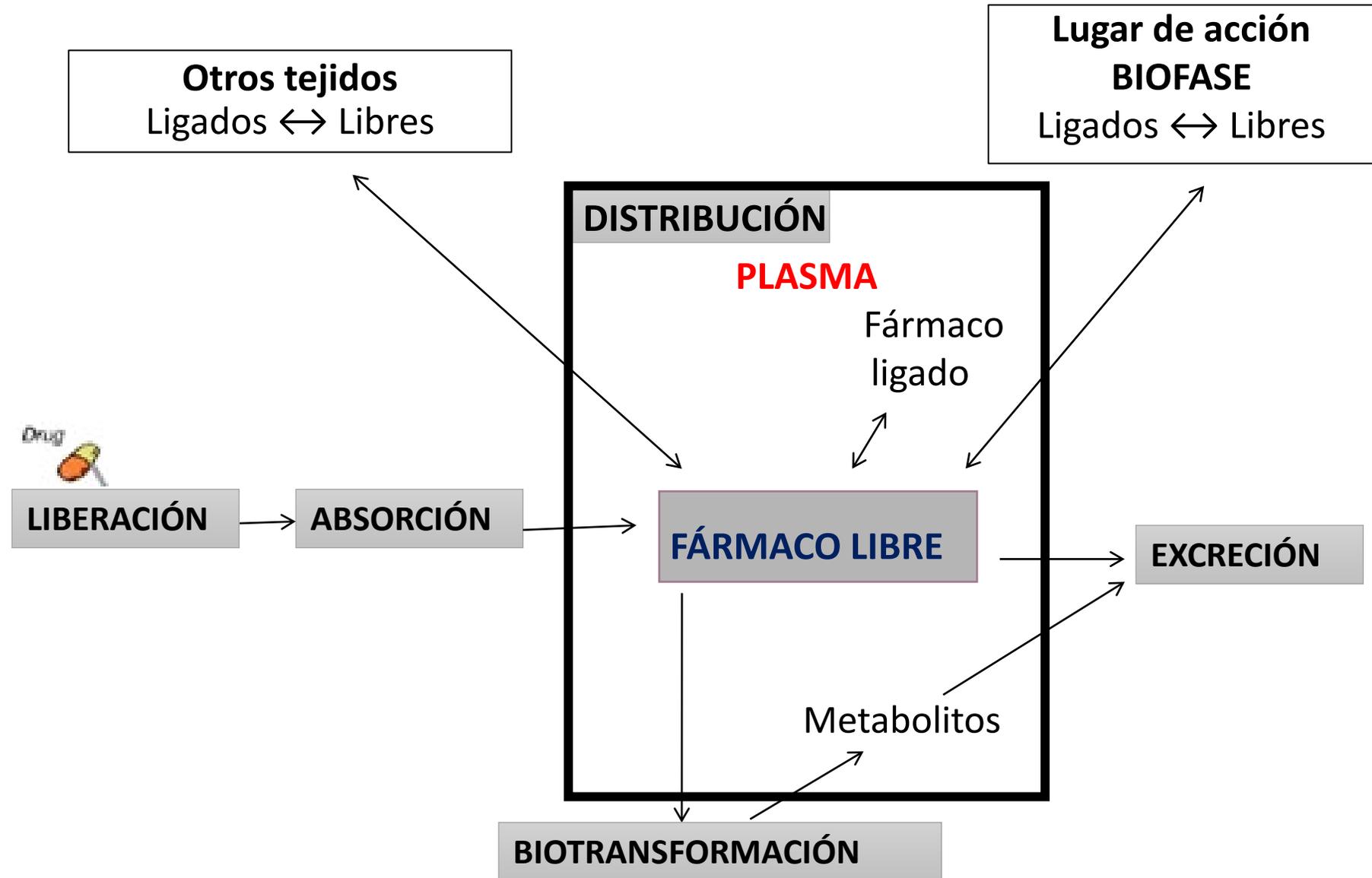
- Influencia de un fármaco/nutriente sobre los procesos metabólicos de otros fármacos/nutrientes.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN

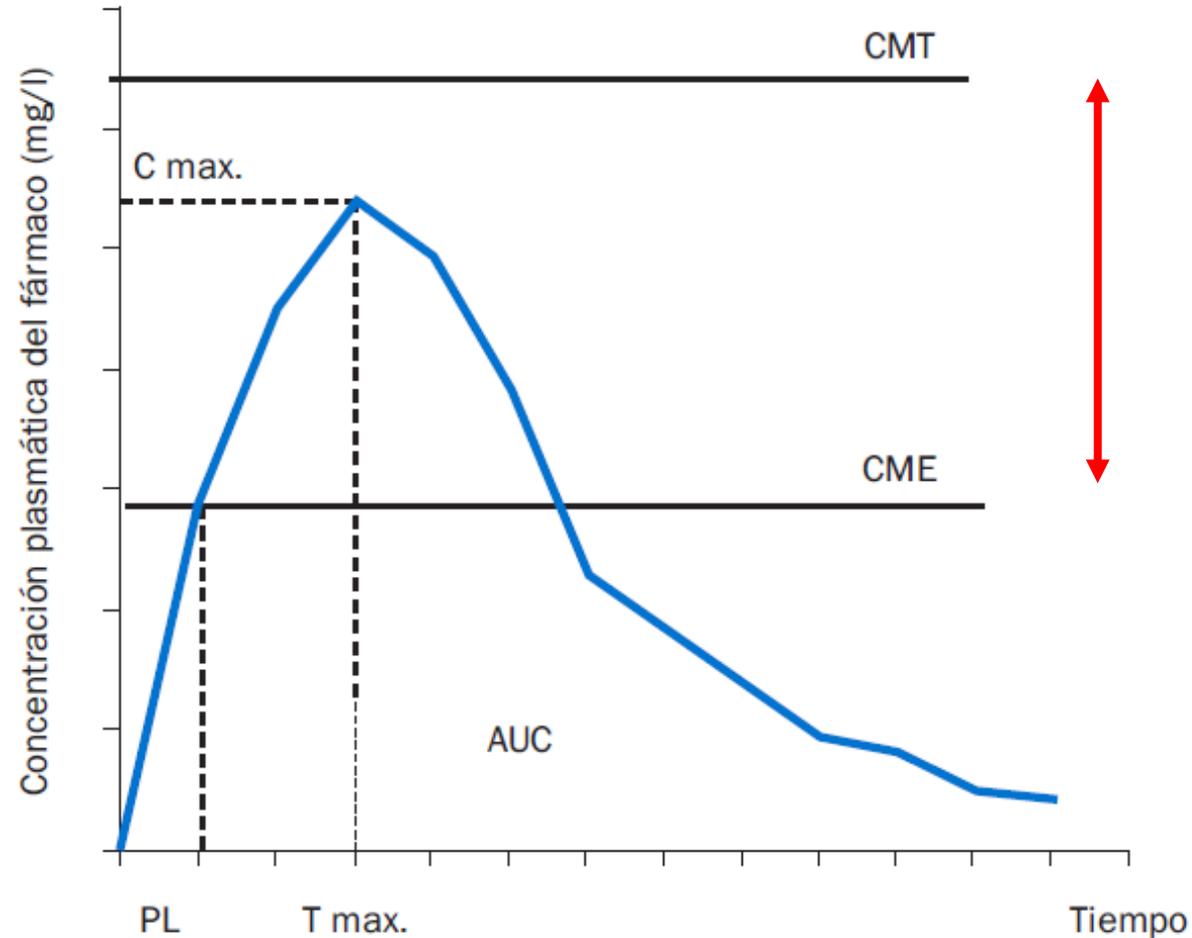
- Es útil la **monitorización terapéutica** en fármacos de estrecho margen terapéutico.



CINÉTICA DE FÁRMACOS



CURVAS DE NIVELES PLASMÁTICOS





ABSORCIÓN

Las interacciones pueden afectar a la **biodisponibilidad** en magnitud y velocidad de un determinado medicamento

1. pH gastrointestinal
2. Formación de compuestos no absorbibles
3. Alteración motilidad intestinal
4. Toxicidad gastrointestinal





DISTRIBUCIÓN

Los medicamentos se transportan en forma libre (activo y capaz de atravesar barrera) o unido a proteínas plasmáticas.

La afinidad a las proteínas es una característica individual de cada fármaco.





METABOLISMO

Transformar las sustancias que ya no son necesarias al organismo o que son tóxicas, para poder eliminarlas



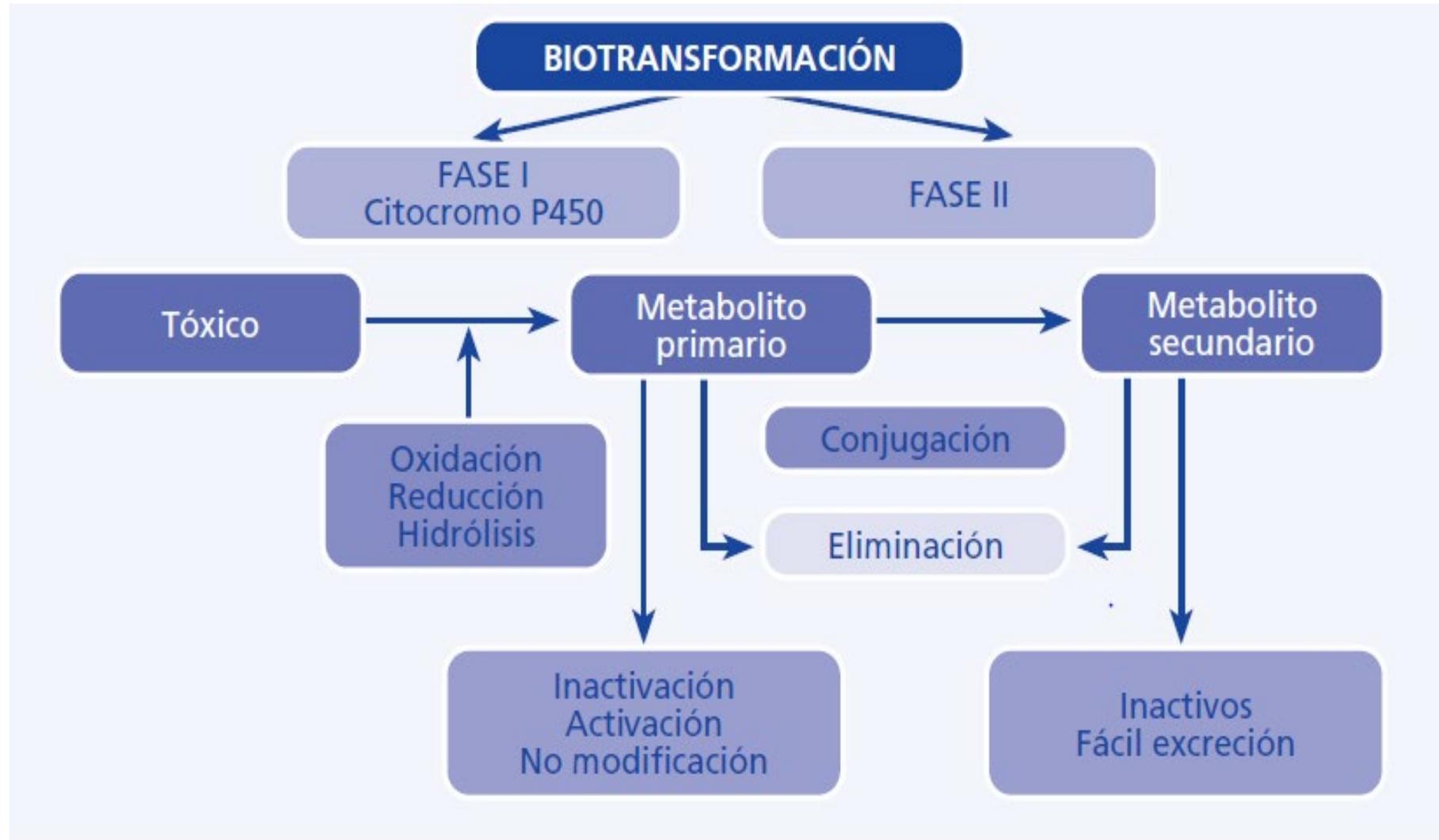


Figura 2. Reacciones de biotransformación de fármacos. Modificada de www.ugr.es

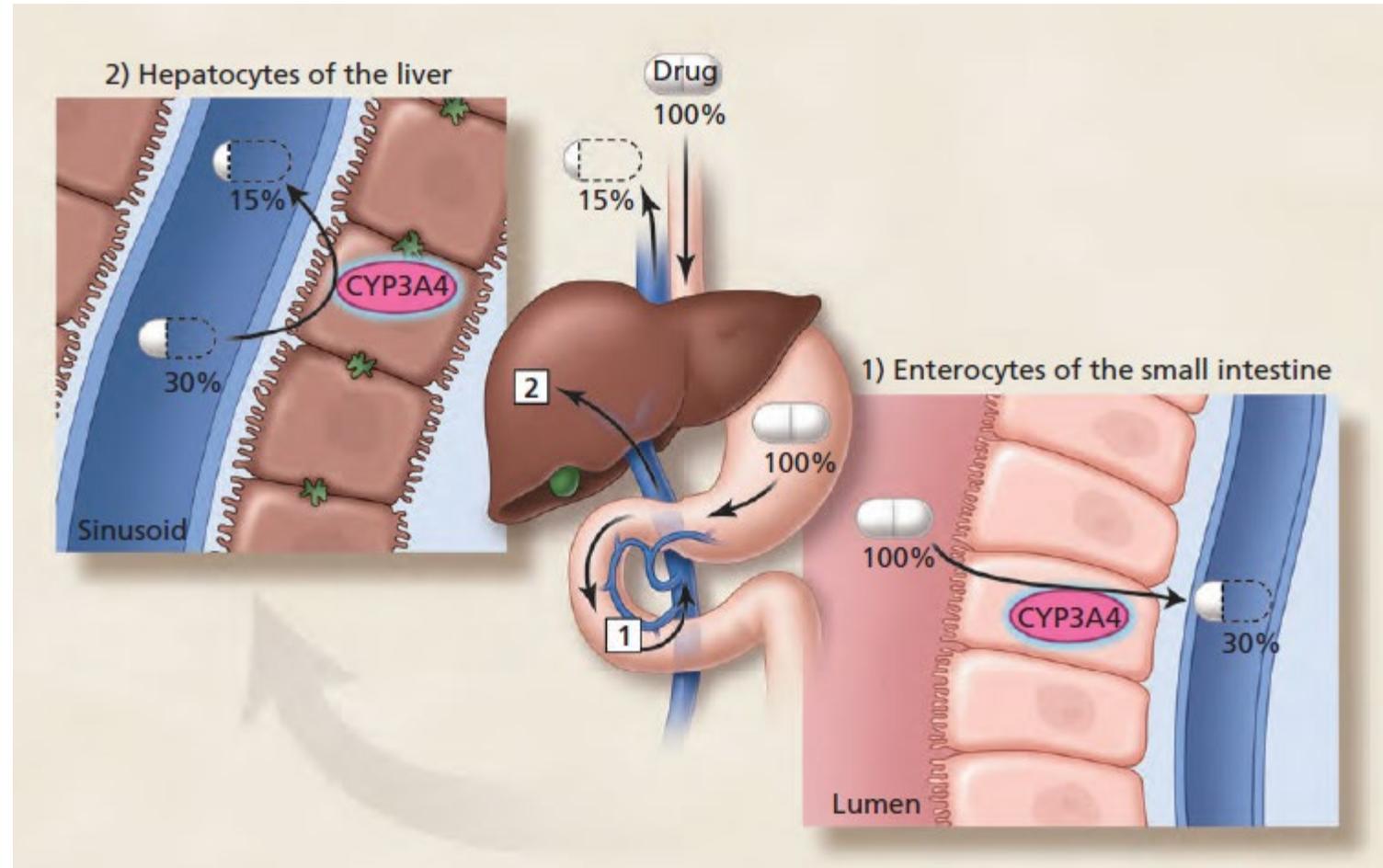




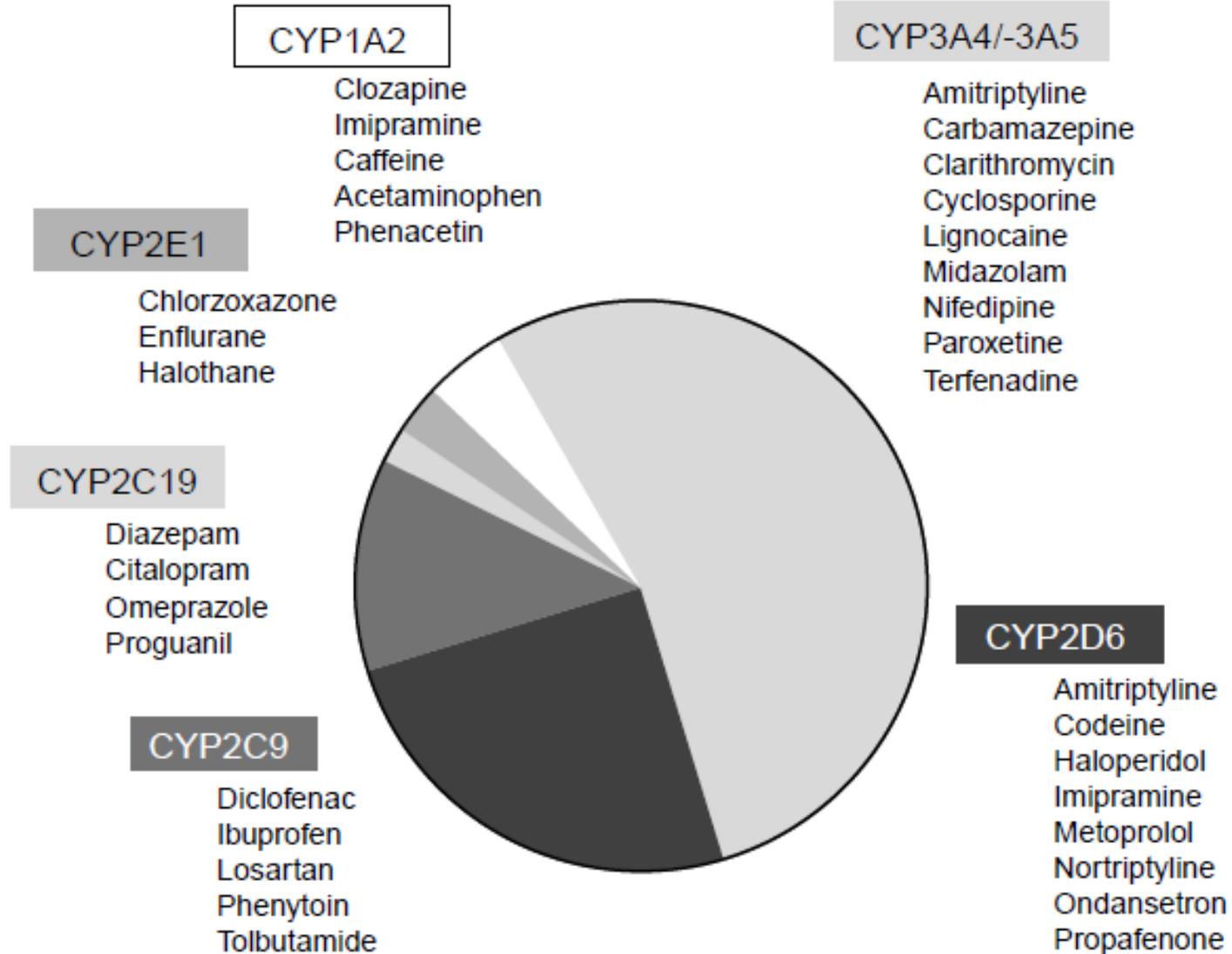
FASES DEL METABOLISMO DE FÁRMACOS

FASE I	FASE II
Reacciones de oxidación, reducción e hidrolisis	Reacciones de conjugación
<p>Enzimas:</p> <p>Oxigenasas</p> <ul style="list-style-type: none"> -Citocromo P450 : CYP -Monooxigenasas con flavina (FMO) -Hidrolasas epóxido (mEH, sEH) <p>Reductasas</p> <ul style="list-style-type: none"> -Deshidrogenasas de alcohol -Deshidrogenasas de aldehído -Oxido reductasa de NADPH-Quinona (NQO). 	<p>Enzimas :</p> <p>Transferasas</p> <ul style="list-style-type: none"> -Sulfotransferasas (SULT) -UDP-glucuroniltrasnferasas (UGT) -Glutation-S-transferasas (GST) -N-acetiltransferasas (NAT) -Metiltransferasas (MT)
<p><i>Añade sustituyentes a la molécula (-OH, -COO, -SH, -O-, NH₂) ó se liberan grupos funcionales.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ ionización e hidrosolubilidad. -Inactivar ó activar (profármaco) -Activar más un producto (benéfico o tóxico). 	<p><i>Convertir metabolitos procedentes de la fase I en productos finales.</i></p> <p>Facilitar la excreción</p> <ul style="list-style-type: none"> -Aumentar peso molecular. -Incrementar más la hidrosolubilidad. <p>Por lo general inactivando el fármaco.</p>

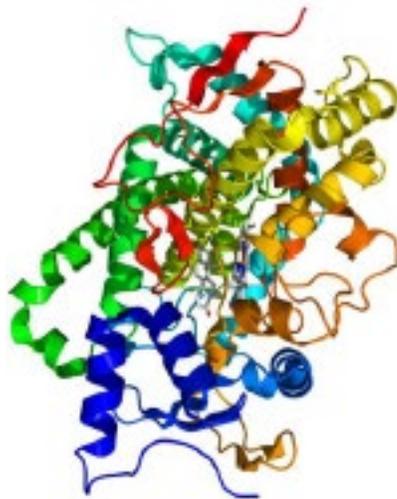
EFECTO PRIMER PASO



Algunos fármacos se metabolizan antes de llegar a la circulación sistémica, al atravesar la pared intestinal e hígado.



Citocromo P450



- Complejo enzimático encargado del metabolismo oxidativo.
- En hígado e intestino, principalmente
- Metabolizan distintos substratos
- Susceptible de ser inducido /inhibido
- El CYP3A4 es el más predominante de todos

Que dos medicamentos (o fitoterápico) se metabolicen por el CYP3A4 no significa que compitan, ya que pueden unirse a zonas diferentes del isoenzima.



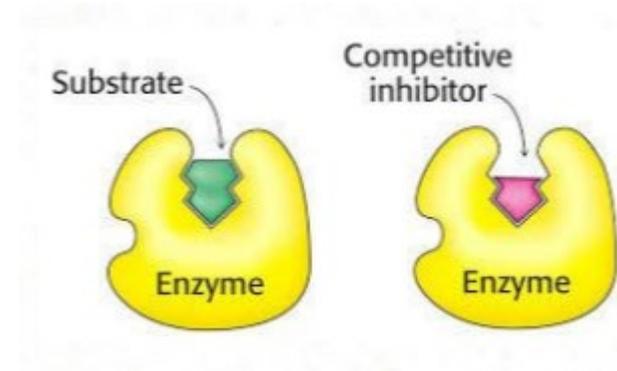
CONSECUENCIAS DEL POLIMORFISMO DEL CYP

1. Diferencias en la farmacocinética: biodisponibilidad, vida media
2. Farmacodinámicas: respuesta exagerada, ineficacia terapéutica
3. Interacciones medicamentosas
4. Producción anormal de metabolitos tóxicos

INHIBICIÓN PUEDE SER REVERSIBLE (COMPETITIVA, NO COMPETITIVA) O IRREVERSIBLE

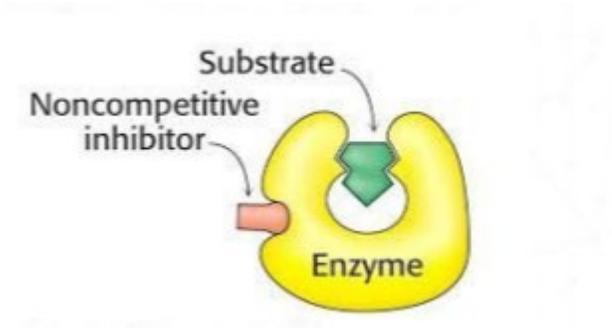
I.R. Competitiva

- Sustrato e inhibidor compiten por unirse al sitio activo de la enzima.
- La inhibición puede revertirse aumentando la [sustrato].
- Afecta a la afinidad (K_M , $V_{max} =$).



I.R. NO Competitiva

- La más frecuente
- El inhibidor se fija a un sitio distinto al centro activo. - Afecta a la velocidad de la reacción ($K_M =$, V_{max}) . ↓



CYP1A2: Ciprofloxacino
CYP 2D6: Fluoxetina



INDUCCIÓN ENZIMÁTICA

Puede deberse a un aumento de la síntesis de los enzimas, debido a un aumento de la formación de ARNm (Transcripción) o a una disminución de su degradación.

Se obtienen concentraciones menores del sustrato, con una posible pérdida de efectividad. Si se trata de un profármaco, puede darse toxicidad.

CYP 3A4: Fenitoína, *Hipericum perforatum*

EXCRECIÓN

La excreción es el proceso por el que el medicamento y/o sus metabolitos se expulsan del organismo.

- **E. Renal**

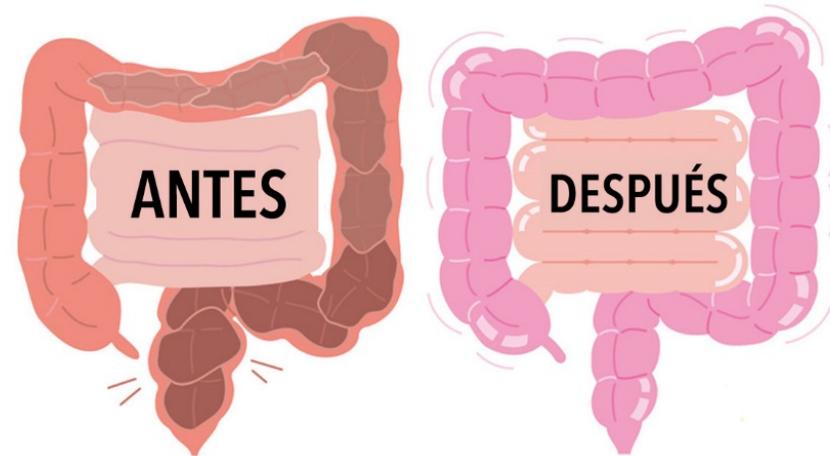
- pH orina
- Flujo renal

- **E. Intestinal**

- Circulación enterohepática

- **E. Biliar**

- Glucuronización hepática





SIGNIFICACIÓN CLÍNICA

Significación clínica	Gravedad ^a	Documentación ^b
1	Principal	Sospechado o establecido
2	Moderada	Sospechado o establecido
3	De menor importancia	Sospechado o establecido
4	Principal/moderada	Posible
5	De menor importancia Cualquiera	Posible Inverosímil

Principal: los efectos de la interacción son particularmente importantes.

Moderada: los efectos pueden causar un empeoramiento del estado clínico del paciente.

De menos importancia: los efectos son normalmente suaves.

Sospechada: puede ocurrir la interacción; algunos datos buenos, pero necesita más estudios.

Posible: podría darse la interacción, pero los datos son limitados.

Inverosímil: dudoso; no hay buenas evidencias de la alteración de los efectos clínicos.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LAS INTERACCIONES



Factores dependientes de los **ALIMENTOS**



Factores dependientes de los **FÁRMACOS**



Factores dependientes del **PACIENTE**



DEPENDIENTES DE LOS ALIMENTOS

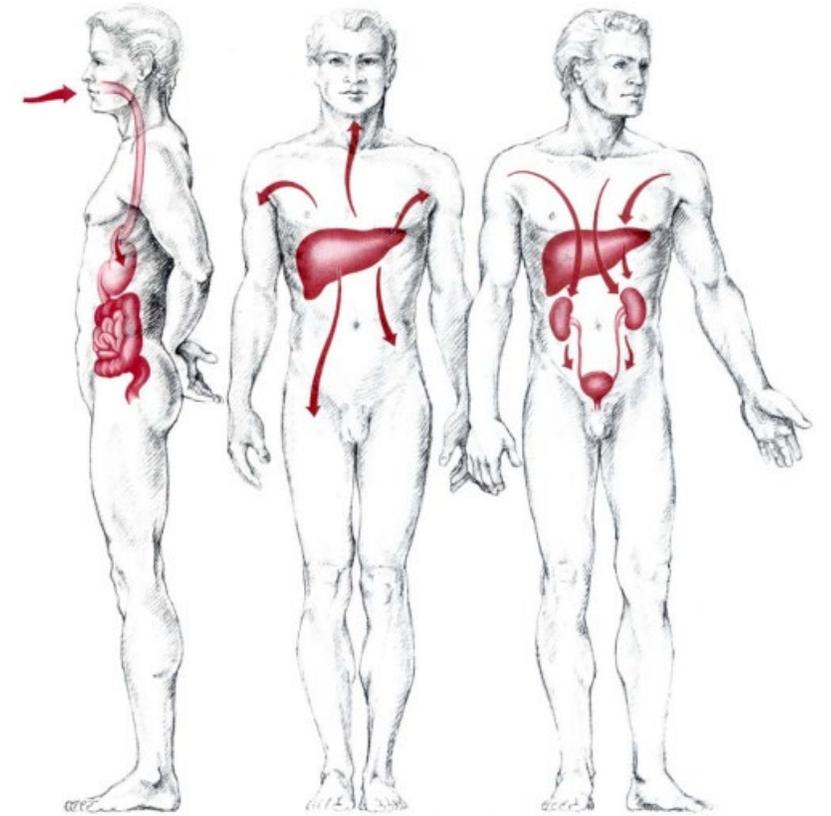
- Maduración/contaminación microbiológica: aminas biógenas
- Cocción: AGEs, acrilamida, compuestos aromáticos policíclicos
- Fibra
- pH





- Tamaño partícula
- Lipo-hidrosolubilidad
- pK
- Margen terapéutico

DEPENDIENTES DE LOS FÁRMACOS



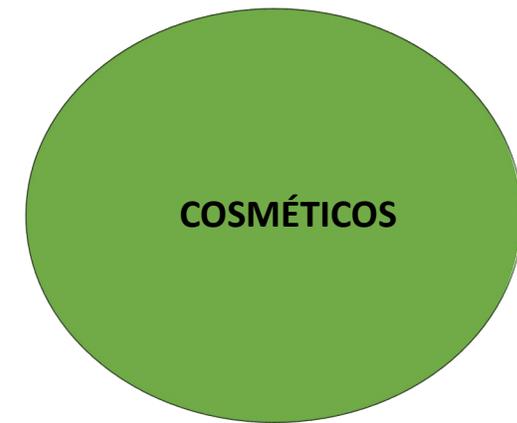
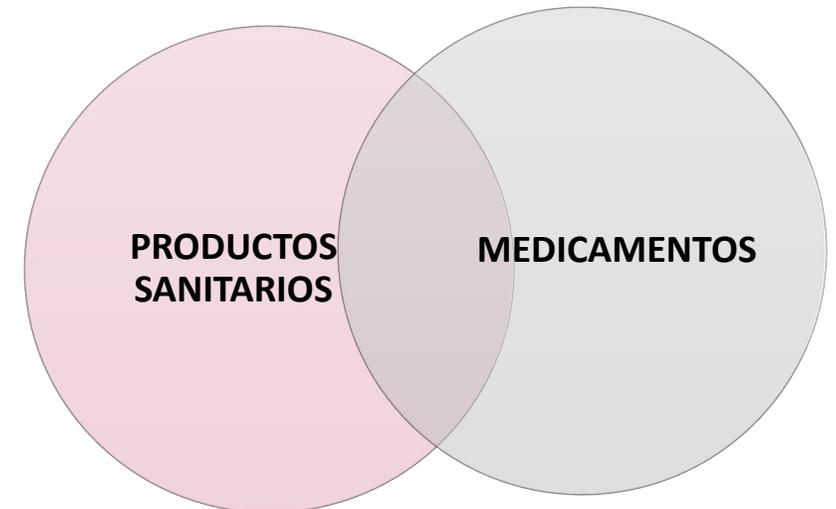
SISTEMA LADME



DEPENDIENTES DEL PACIENTE

- Edad
 - Sexo
 - Características antropométricas
 - Hábitos higiénico-dietéticos: alcohol, tabaco
 - Descanso/sueño
 - Estrés
 - Estado macro y micronutricional
 - Existencia previa de patología
 - Factores genéticos
 - Estado fisiológico: embarazo, lactancia, deporte
- } Deplecciones
micronutricionales

¿DÓNDE ESTÁN LOS COMPLEMENTOS ALIMENTICIOS?



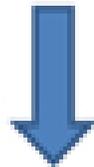
COMPLEMENTOS ALIMENTICIOS



**Medicamento =
Molécula química**



ORDEN al organismo



**Tratamiento de una
patología**

**Complemento alimenticio =
ingredientes esenciales en
dosis nutricional**

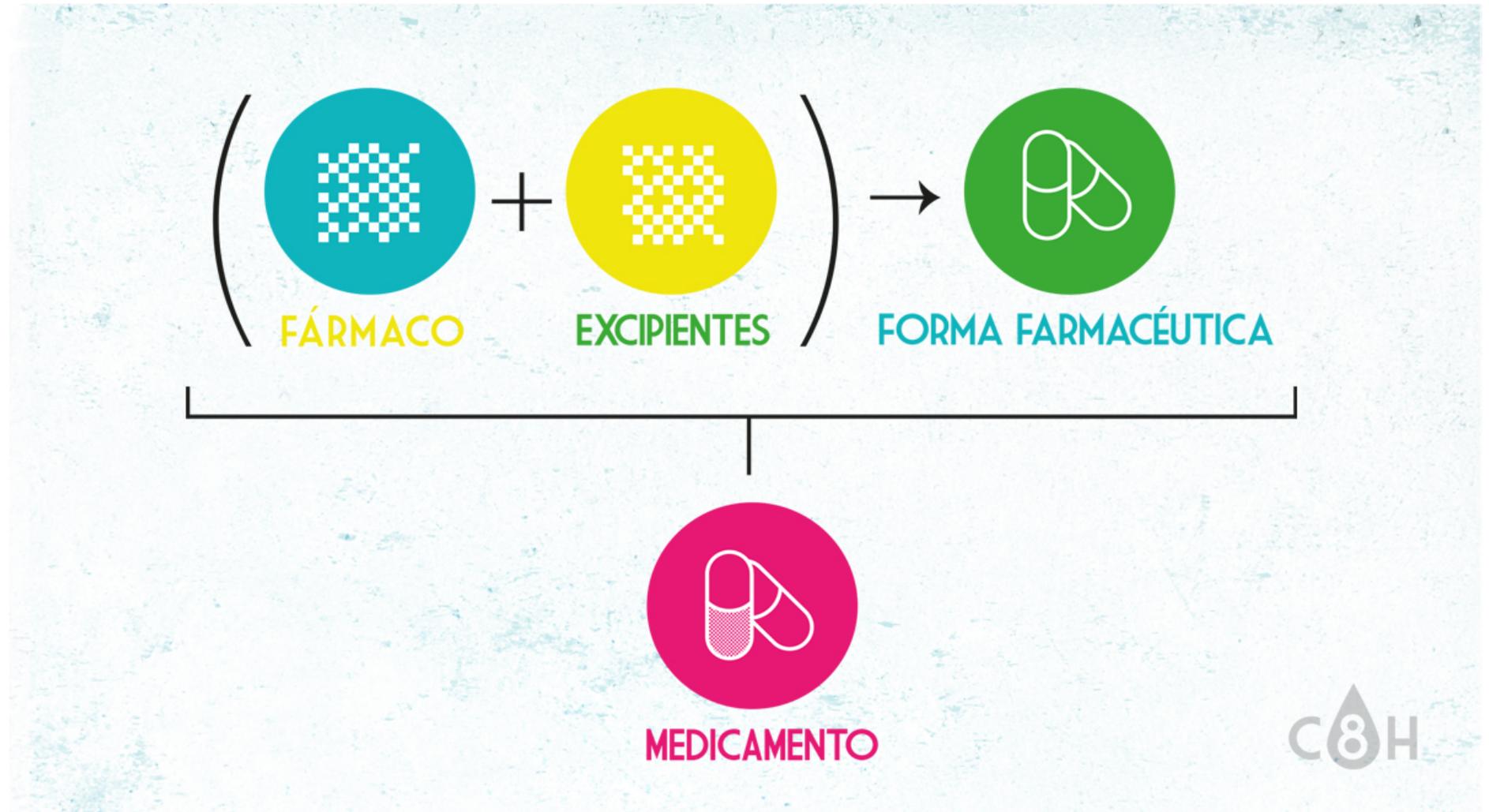


PROPOSICIÓN al organismo

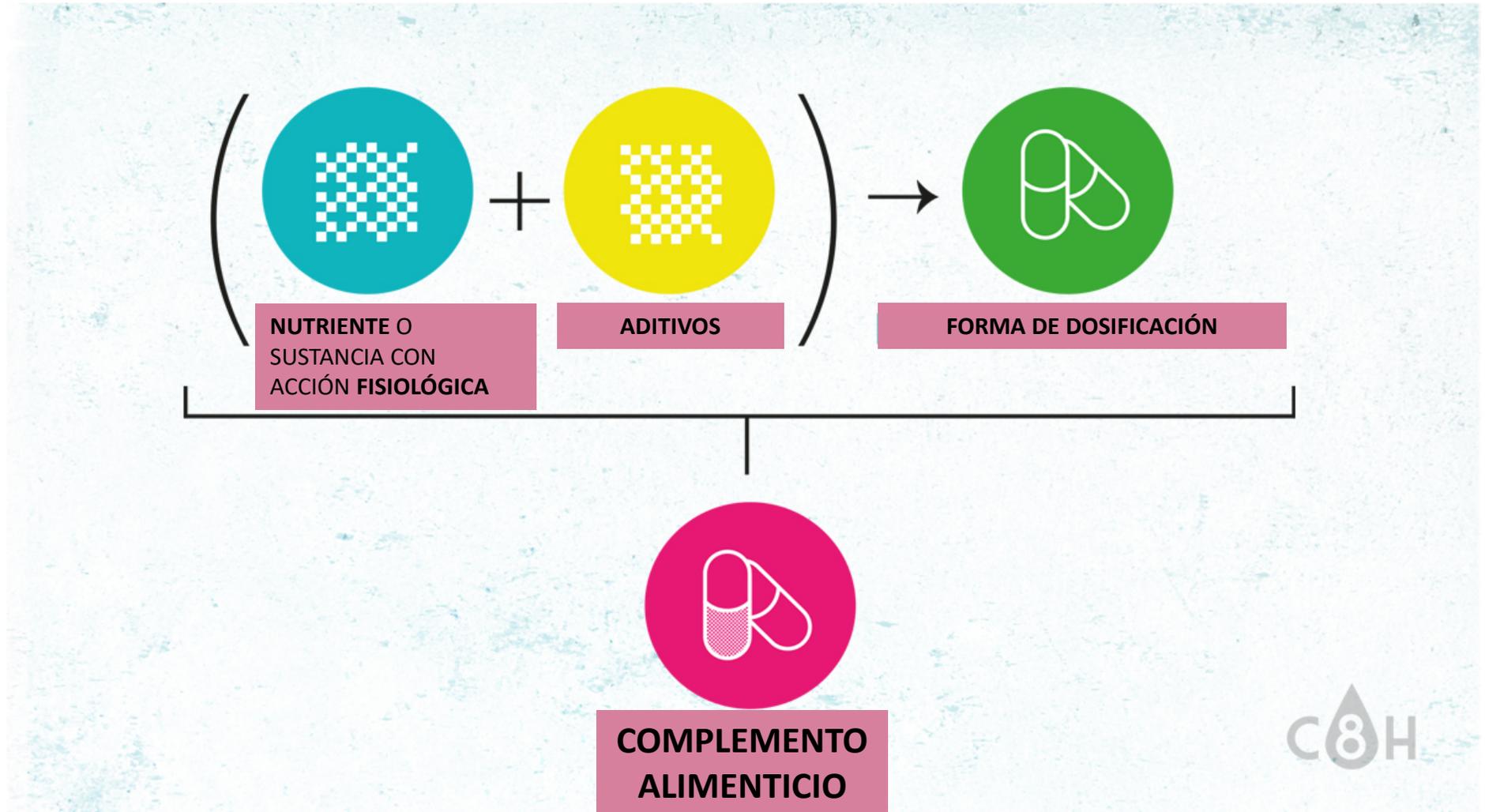


Conservación del bienestar

MEDICAMENTO



COMPLEMENTO ALIMENTICIO





I. DISPOSICIONES GENERALES

MINISTERIO DE LA PRESIDENCIA

medicamentos y productos sanitarios, así como las distintas normas que regulan dichos productos.

16109 Real Decreto 148 alimenticios.

El Real Decreto 1275/2003 incorporó al ordenamiento jurídico y del Consejo, de 10 de junio los Estados miembros en materia. A la vista de las observaciones consideradas convenientes por el redactor un nuevo real decreto 2002/46/CE.

Por lo tanto, el objetivo de los productos alimenticios considerados presentan con la finalidad de normal, ya que aunque en ciertos casos proporciona todos los nutrientes de un organismo sano, las necesidades ideales no se dan en la práctica en la población.

Existe una amplia gama de productos en los complementos alimenticios: aminoácidos, ácidos grasos e...

En el caso de las vitaminas se utilicen en la fabricación de los productos sino también que estén dispuestas normativamente una lista positiva...

En la fabricación de los productos se utilizarán las sustancias que hayan sido aprobadas sobre la base de los criterios establecidos para los productos destinados a lactantes y a niños...

Artículo 2. Definiciones.

A los efectos de este real decreto, se entenderá por:

1. Complementos alimenticios: Los productos alimenticios cuyo fin sea complementar la dieta normal y consistentes en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias que tengan un efecto nutricional o fisiológico, en forma simple o combinada, comercializados...

Modificación

- Sulfato de sodio
- Sulfato de potasio
- Fosfato amonio ferroso
- EDTA férrico sódico
- Levadura enriquecida con cromo



ANEXO II

ANEXO II

Sustancias vitamínicas y sustancias minerales que pueden utilizarse en la fabricación de complementos alimenticios

Vitaminas y minerales

1. Vitaminas

Vitamina A ($\mu\text{g RE}$)

Vitamina D (μg)

Vitamina E (mg α -TE)

Vitamina K (μg)

Vitamina B1 (mg)

Vitamina B2 (mg)

Niacina (mg NE)

Ácido pantoténico (n)

Vitamina B6 (mg)

Ácido fólico (μg) (*)

Vitamina B12 (μg)

Bioeina (μg)

Vitamina C (mg)

A. Vitaminas

1. VITAMINA A

- a) retinol
- b) acetato de retinilo
- c) palmitato de retinilo
- d) beta-caroteno

2. VITAMINA D

- a) colecalciferol
- b) ergocalciferol

3. VITAMINA E

- a) D-alfa-tocoferol
- b) DL-alfa-tocoferol
- c) acetato de D-alfa-tocoferilo
- d) acetato de DL-alfa-tocoferilo
- e) succinato ácido de D-alfa-tocoferilo
- f) tocoferoles mixtos (*)
- g) tocotrienol/tocoferol (**)

4. VITAMINA K

- a) filoquinona (ftomenadiona)
- b) menaquinona (***)

c) hexanicotinato de inositol (hexanicotinato de inositol)

8. ÁCIDO PANTOTÉNICO

- a) D-pantotenato cálcico
- b) D-pantotenato sódico
- c) dexpantenol
- d) panetina

9. VITAMINA B6

- a) clorhidrato de piridoxina
- b) piridoxina 5'-fosfato
- c) piridoxal 5'-fosfato

10. FOLATO

- a) ácido pteroilmonoglutámico
- b) L-metilfolato cálcico

11. VITAMINA B12

- a) cianocobalamina
- b) hidroxocobalamina
- c) 5'-desoxiadensilcobalamina
- d) metilcobalamina

12. BIOTINA

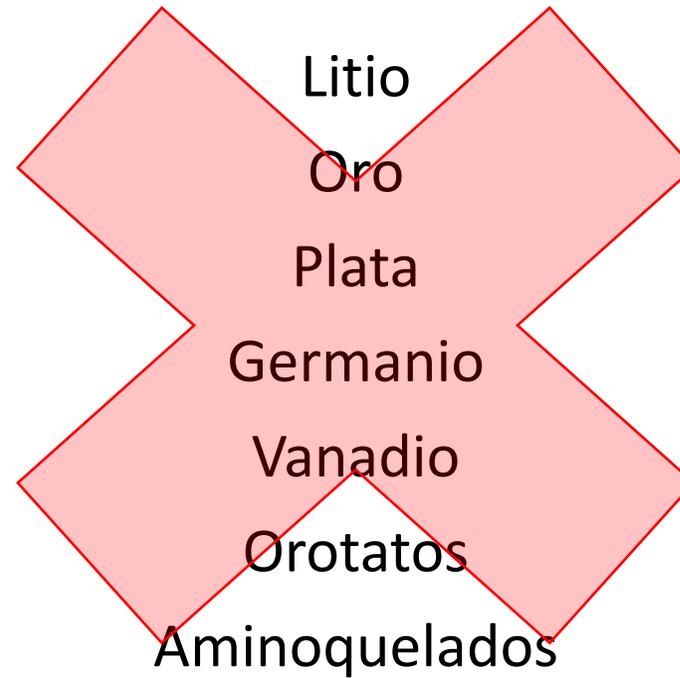
- a) D-biotina

Reglamento
1170/2009



MARCO ACTUAL

Fuentes no permitidas





MARCO ACTUAL

Reglamento 258/97 Novel food

ta ros.

2. El presente Reglamento se aplicará a la puesta en el mercado en la Comunidad de alimentos y de ingredientes alimentarios que, hasta el momento, no hayan sido utilizados en una medida importante para el consumo humano en la Comunidad, y que estén incluidos en las siguientes categorías:

▼ M1

▼ B

- c) alimentos e ingredientes alimentarios de estructura molecular primaria nueva o modificada intencionadamente;
- d) alimentos e ingredientes alimentarios consistentes en microorganismos, hongos o algas u obtenidos a partir de éstos;
- e) alimentos e ingredientes alimentarios consistentes en vegetales, u obtenidos a partir de ellos, y los ingredientes alimentarios obtenidos a partir de animales, excepto los alimentos e ingredientes alimentarios obtenidos mediante prácticas tradicionales de multiplicación de selección y cuyo historial de uso alimentario sea seguro;
- f) alimentos e ingredientes alimentarios que se hayan sometido a un proceso de producción no utilizado habitualmente, que provoca cambios significativos de su valor nutritivo, de su metabolismo o de su contenido en sustancias indeseables.

3. Llegado el caso, podrá determinarse según el procedimiento establecido en el artículo 13 si un tipo de alimento o ingrediente alimentario está incluido en el apartado 2 del presente artículo.

Nuevas fuentes de vitaminas

- ✓ Ácido (6S)-5-metiltetrahidrofólico, sal de glucosamina
- ✓ Vitamina K2 sintética
- ✓ Pícolato de zinc

Nuevas sustancias

- ✓ Aceite de semillas de cilantro (*Coriandrum sativum* L.)
- ✓ Extracto de crestas de gallo
- ✓ Zeaxantina sintética
- ✓ Lactoferrina bovina



NOVEL FOOD CATALOGUE MARCO ACTUAL

Reglamento 258/97 Novel food

HEALTH AND CONSUMERS

The screenshot shows the 'Novel Food catalogue - Details' page for *Tribulus terrestris*. It includes a search bar, a navigation menu with categories like 'General Food Law' and 'Novel Food', and a 'What does it mean?' legend with icons for 'FS' (Food Safety) and 'X' (Not safe). The main content area displays the product name, common names in various languages, a description of the plant family, and a status icon labeled 'FS'.

http://ec.europa.eu/food/food/biotechnology/novelfood/nfnetweb/mod_search/index.cfm?action=mod_search.list&ascii=65



FDA:

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#classInhibit>

INDIANA UNIVERSITY:

<http://medicine.iupui.edu/CLINPHARM/ddis/main-table>

AEMPS

<https://www.aemps.gob.es/>

Medline, Stokley, Micromedex, Lexicomp, Bot Plus, Drugs.com
www.fitoterapia.net



Gracias ;)