



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1^{ra} Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Artículo especial

Alimentos e hierbas en las interacciones medicamentosas

Prof. Adj. Dr. Roberto Gallo (*)

Se tiene la idea de que los alimentos naturales o las hierbas, son sanos y seguros, pero no es así. Debe recordarse que no todas las sustancias naturales son necesariamente inocuas. Con mayor frecuencia de lo que nos imaginamos, muchos de ellos como el jugo de pomelo, el jugo de arándano o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden interactuar en el metabolismo de medicaciones que fueron prescriptas y desencadenar reacciones adversas, algunas de ellas severas y peligrosas.

En este artículo nos referiremos al jugo de pomelo, que es un alimento de uso frecuente en nuestra alimentación, que interactúa con drogas de empleo corriente en la práctica clínica, como fármacos utilizados en problemas comunes como la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, la depresión, la impotencia entre otros, aumentando el riesgo de toxicidad y efectos adversos. El jugo de pomelo, cítrico de bajas calorías, rico en vitamina C, potasio y fibras, ha demostrado tener un efecto preventivo en muchas enfermedades crónicas, como el cáncer y la enfermedad cardiovascular, incluso ha sido recomendado por la American Heart Association en la "Campaña de Corazón Saludable".



(*) Prof. Dr. Roberto F. Gallo

- Profesor Adjunto de la Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario.
- Coordinador docente de 6° año
- Docente estable de la Carrera de Posgrado de Clínica Médica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario.

e-mail: robertogallo@clinica-unr.com.ar

En el año 1989, Bailey DG¹ publicó el primer artículo que señalaba la interacción entre el jugo de pomelo y una droga. Fue un hallazgo impensado cuando estudiaba el efecto hemodinámico de la felodipina y etanol y se utilizó jugo de pomelo para enmascarar el sabor de este último. El descubrimiento de esto y otras interacciones clínicamente significativas, conjuntamente con el uso bastante frecuente del jugo de pomelo, hace necesario que el médico conozca adecuadamente los medicamentos que prescribe y las interacciones de los mismos con la dieta de su paciente, para que el mismo no incurra en la inclusión del pomelo en su dieta y pueda reemplazarlo por otras frutas cítricas.

Las drogas para las que se ha demostrado una interacción son más de 40. Entre ellas: Antagonistas del calcio, del tipo de las dihidropiridinas (felodipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, amlodipina), benzotiazepinas (diltiazem) y fenilalquilaminas (verapamil). Inhibidores de la reductasa HMG-CoA (atorvastatina, simvastatina y lovastatina). Inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus). Drogas psiquiátricas (diazepam, midazolam, triazolam, buspirona, carbamazepina). Procinéticos (cisaprida). Antialérgicos (ebastina, terfenadina, fexofenadina). Antiarrítmicos (amiodarona, disopiramida, quinidina). Inhibidores de la proteasa (saquinavir). Antagonistas del receptor de angiotensina (losartan) y otros (metadona, sildenafil).^{2,3,4,5} También se ha reportado interacción del jugo de pomelo como itraconazol, etinilestradiol y posiblemente con sertralina.⁶

Mecanismo de interacción

El mecanismo de la interacción radica fundamentalmente en la inhibición irreversible que el jugo de pomelo produce sobre uno de los citocromos intestinales, el CYP450, que es un grupo de hemoproteínas, en su mayor parte monooxigenasas, de las cuales se han caracterizado más de 150 isoformas diferentes, que constituyen una superfamilia encargada de catalizar gran número de reacciones metabólicas. El mecanismo de esta interacción es la inhibición del CYP3A4 en el intestino delgado, que se traduce en una reducción del metabolismo presistémico de la droga, elevando su biodisponibilidad, aunque se ha postulado que podría participar también la glucoproteína P. Este mecanismo adicional, sería una interacción entre el jugo de pomelo el sustrato del CYP 3A4, el anión orgánico transportador y la glucoproteína P.^{7,8} La inhibición no afecta estas enzimas en el hígado. Es una inhibición del metabolismo del sustrato CYP 3A4 de primer paso, produciendo un aumento en la concentración máxima (C_{max}) y en la curva de tiempo de concentración (AUC) plasmática o sea persistencia de la droga por varias horas (una medida de biodisponibilidad). La vida media de la droga y la distribución generalmente no se afecta⁷.

Los antagonistas de los canales del calcio, la atorvastatina, la simvastatina, la lovastatina, la ciclosporina, algunas benzodiazepinas y saquinavir son las drogas más afectadas. La duración de la inhibición por el jugo de pomelo depende, en parte, en la cantidad ingerida. Alrededor de 200 a 300 ml de jugo de pomelo fresco o conservado puede ser suficiente para que se produzca la interacción, cuyo efecto puede prolongarse durante 24 hs y algunos estudios lo extienden hasta 72 hs, por lo que no parece una solución adecuada la administración de la medicación separada con el consumo del jugo de pomelo². Otros factores que pueden contribuir a la magnitud y duración de inhibición incluye la afinidad de la droga por el CYP intestinal 3A4 y/o el anión transportador o la glucoproteína P. Es importante también recordar que debido al polimorfismo genético, las personas tienen cantidades variables de CYP 3A intestinal por lo que la magnitud de una interacción no es predecible de paciente a paciente.

Se ha responsabilizado a la sustancia 6-7 dihidrobergamotina⁹ contenida en el jugo de pomelo como la causante de la inhibición del

CYP 3A4, sin descartar otras sustancias furanocumarínicas que posiblemente actúan en combinación por mecanismos sinérgicos o aditivos. Estas sustancias también se encuentran en las naranjas amargas, pero no en los otros cítricos.

Guía

Al considerar el manejo de las interacciones del jugo de pomelo, se debe evaluar si la interacción es clínicamente importante. Se ha visto según diferentes trabajos que el jugo de pomelo puede interactuar teóricamente con numerosas drogas. En la mayoría de los casos, muchas de estas interacciones no han sido clínicamente demostradas, o no son significativas o los datos son incoherentes. Sin embargo, la observación global de que el jugo de pomelo puede inducir un aumento duradero en la biodisponibilidad oral de algunas drogas, con la consiguiente potencial toxicidad, requiere cautela. Conceptualmente, las drogas con una interacción fuerte podrían ser sustituidas por drogas dentro de la misma clase que han exhibido una débil o ninguna interacción.

Hay situaciones en que la toxicidad es más probable que ocurra:

1. Pacientes que toman dosis extraordinariamente altas de una droga susceptible, que consume por primera vez jugo de pomelo, puede llevar a una disminución súbita de CYP3A4 intestinal.
2. En pacientes con enfermedad hepática severa se esperaría que la exposición a la droga sea más alta. En estos pacientes, una disminución súbita en la actividad de CYP intestinal puede llevar a un aumento de la concentración de droga.
3. Pacientes susceptibles a efectos tóxicos de drogas, es probable que cuando la biodisponibilidad se incrementa exhiba una toxicidad de droga.¹⁰

En la tabla 1 se describen algunas de las drogas más frecuentemente utilizadas que han tenido interacciones clínicamente significativas y las posibles terapias alternativas para esas drogas.

Conclusiones

El mejor conocimiento de los mecanismos implicados en la metabolización, distribución y la excreción de las drogas ha permitido explicar

Tabla 1
Interacciones del jugo de pomelo y terapias alternativas³

Grupo de droga	Drogas potencialmente afectadas por jugo de pomelo	Efectos de la interacción	Tratamientos alternativos
Antiarrítmicos	Amiodarona Disopiramida Quinidina	Incrementa la concentración plasmática pudiendo causar la amiodarona toxicidad pulmonar, hepatitis, prolongación QTc, proarritmias y bradicardia. Quinidina y disopiramida <i>torsades de pointes</i>	Diltiazem Verapamil Beta bloqueantes
Bloqueantes canales del calcio	Felodipina Nicardipina Nifedipina Nimodipina Nisoldipina	Incrementa la concentración plasmática provocando ruborización, edema periférico, cefaleas, taquicardia, hipotensión sintomática y en raros casos infarto de miocardio.	Amlodipina Diltiazem Verapamil
Estatinas	Atorvastatina Lovastatina Simvastatina	Aumenta la concentración en plasmática causando cefaleas, trastornos gastrointestinales, hepatitis y miopatía (rabdomiolisis)	Fluvastatina Pravastatina Rosuvastatina Fibratos Acido nicotínico Colestiramina
Inmunosupresores	Ciclosporina	Toxicidad renal, toxicidad hepática, y puede aumentar la inmunosupresión.	Ninguna alternativa disponible
Inhibidores de la proteasa	Saquinavir	Aumenta la concentración plasmática causando efectos colaterales como cefaleas, fatiga, insomnio, y ansiedad.	Amprenavir Atazanavir Indinavir Nelfinavir Ritonavir

como se producen muchas interacciones, con un porcentaje importante de reacciones adversas o fracasos terapéuticos, no solamente entre fármacos sino también con alimentos.

Debido a que es difícil recordar todas las drogas que pueden interactuar, ya sea entre ellas o con alimentos, se debe conocer exhaustivamente los medicamentos que prescribimos habitualmente, incluyendo la información que debemos dar al paciente en relación no solamente a la interacción con otras drogas, sobre todo en los gerontes, sino también con los alimentos.

Autor:

Prof. Adj. Dr. Roberto Gallo

Profesor Adjunto de la Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y Docente estable de la Carrera de Postgrado de Clínica Médica - Universidad Nacional de Rosario - Argentina

Correspondencia a:

Gabriel Carrasco 1290 (S2013CEL) Rosario - Argentina
e-mail: robertogallo@fibertel.com.ar

El autor no declara conflicto de intereses.

Recibido: 15/04/2007

Aceptado para publicación: 02/05/2007

Bibliografía

1. Bailey DG, Spence JD, Edgar B, Bayliff CD, Arnold JM: Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. Clin Invest Med 1989; 12:357-362.
2. Kane GC, Lipsky JJ. Drug-Fruit Juice Interactions. Mayo Clin Proc 2000; 75: 933-42

3. Stump AL, Mayo T, Blum A. Management of Grapefruit-Drug Interactions. *Am Fam Physician* 2006; 74:605-8, 611.
 4. Sica DA. Interaction of Grapefruit Juice and Calcium Channel Blockers *Am J Hypertens* 2006;19:768-773
 5. Unger T, Kaschina E. Drug Interactions with Angiotensin Receptor Blockers: A Comparison with other Antihypertensives. *Drug Safety*. 2003 26(10):707-720
 6. Lee AJ, Chan WK, Harralson AF, Buffum J, Bui BC. The effects of grapefruit juice on sertraline metabolism: an in vitro and in vivo study. *Clin Ther*. 1999 11:1890-9.
 7. Bressler R. Grapefruit juice and prescription drug interactions. *Geriatrics* 2006; 61: 12-18.
 8. Saito M, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M, Urano T, Hasegawa R. Undesirable effects of citrus juice on the pharmacokinetics of drugs: focus on recent studies. *Drug Saf*. 2005; 28(8):677-94.
 9. Goosen, T.C.; Cillie, D.; Bailey, D.G. et al. Bergamottin contribution to the grapefruit juice-felodipine interaction and disposition in humans. *Clin Pharmacol. Ther* 2004;76: 607 - 617.
 10. Mertens-Talcott SU, Zadezensky I, De Castro WV, Derendorf H, Butterweck V. Grapefruit-Drug Interactions: Can Interactions With Drugs Be Avoided? *J Clin Pharmacol* 2006; 46:1390-1416
-