

[ r e v i s i ó n ]

## Interrelación fármaco-nutriente en la nutrición enteral

G. Piñeiro Corrales

Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Pontevedra.

### Palabras clave

interacciones fármaco-nutrición enteral, nutrición enteral, administración medicamentos por sonda, administración medicamentos, interacciones farmacocinéticas

### >> RESUMEN

La nutrición enteral a través de sonda enteral ( nasogástrica, nasoduodenal, nasoyeyunal, gastrostomía, yeyunostomía), es el método idóneo de soporte nutricional para pacientes que tienen funcionando el tracto gastrointestinal y necesitan cubrir sus requerimientos nutricionales diarios bien con una dieta completa o complementaria a una dieta insuficiente por vía oral ó parenteral. Cuando los pacientes no pueden tragar con seguridad esta vía de administración también es utilizada para la administración de medicamentos. En este trabajo se analizan los factores que intervienen cuando se administra concurrentemente la nutrición enteral y la medicación, considerando todos los aspectos relacionados con la administración, absorción y eficacia terapéutica tanto del tratamiento farmacológico como nutricional. Se

realiza una revisión de las interacciones de mayor complejidad y relevancia que pueden afectar a la evolución del paciente como consecuencia de la alteración de la absorción de los nutrientes y farmacocinética de los fármacos ocasionando pérdida de eficacia del fármaco y/o toxicidad. Se analizan los factores implicados en la interrelación entre medicamento y nutriente, que incluyen: el paciente y su situación clínica, la composición de la nutrición enteral, el medicamento, la vía, lugar de acceso y método de administración de la nutrición enteral. Se analiza como la presencia de desnutrición y obesidad pueden modificar la respuesta a los medicamentos.

*Nutr Clin Med* 2010; IV (3): 125-137

### Key words

Drug-enteral nutrition interactions, enteral nutrition, drug administration through a feeding tube, pharmacokinetic interactions

### >> ABSTRACT

Enteral nutrition through a feeding tube (nasogastric, nasoduodenal, nasojejunal, gastrostomy, jejunostomy) is the ideal method for nutritional support in patients with functioning gastrointestinal tract and need to cover their daily nutritional demands by a complete diet or a diet supplementing an insufficient oral or parenteral diet. When a patient cannot swallow safely, this administration route is also used to administer the medications. In this work, we analyze the factors implicated in concurrent administration of enteral nutrition and the medication, considering all the issues related with the administration, absorption, and therapeutic efficacy,

both of the pharmacological and nutritional therapies. A review is done on the more complex and relevant interactions that may affect the patient's clinical course as a consequence of the impairment of nutrients absorption and the pharmacokinetics of the drugs, which may lead to loss of efficacy and/or toxicity of the drug. We analyze the factors implicated in the interrelationship between drug and nutrient, which include: the patient and his/her clinical status, the composition of the enteral nutrition, the drug, the route, the access site and the administration method of enteral nutrition. We analyze how the presence of hyponutrition and obesity may modify the response to the drugs.

*Nutr Clin Med* 2010; IV (3): 125-137

### Correspondencia

G. Piñeiro Corrales. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Pontevedra. E-mail: [guadalupe.pineiro.corrales@sergas.es](mailto:guadalupe.pineiro.corrales@sergas.es)

## >>INTRODUCCIÓN

La nutrición enteral (NE) es la técnica más adecuada para la alimentación de los pacientes que no pueden satisfacer sus necesidades nutricionales por vía oral<sup>1</sup>, en estos últimos 15 años, se ha posicionado como el soporte nutricional estándar frente a la Nutrición Parenteral (NP) siempre que el tubo digestivo sea funcional y seguro<sup>2,3</sup>. Los avances tecnológicos han permitido ampliar considerablemente la cantidad de pacientes que pueden recibir NE, haciendo posible administrar NE a una gran variedad de pacientes en numerosos y diferentes ámbitos. Una de las ventajas de la NE deriva de su administración ya que favorece la posibilidad de realizar NE en el domicilio del paciente (NED).

La administración de la NE conjuntamente con el tratamiento farmacológico del paciente también ofrece ventajas frente a la administración parenteral:

Ventajas de administrar la medicación por sonda enteral versus parenteral
<ul style="list-style-type: none"><li>– Reducción de riesgos y complicaciones asociados a la vía Parenteral (flebitis, infección nosocomial,...).</li><li>– Facilita el alta domiciliaria con nutrición enteral ambulatoria, lo que repercute en una mejor calidad de vida.</li><li>– Menor coste de adquisición, preparación y administración.</li></ul>

Sin embargo, no es una vía exenta de complicaciones<sup>4</sup>:

- Obstrucción de la sonda debida a una formulación o técnica de administración incorrectas. Cuando la administración postpilórica se realiza con sondas de pequeño calibre, será necesario tener especial precaución en la administración de formulaciones de medicamentos con elevada viscosidad.
- Mala tolerancia gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, distensión). Diferentes trabajos consideran la medicación como responsable directa del 60% de los episodios de diarrea ocurridos en estos pacientes.
- Interacciones de la nutrición enteral con medicamentos o con la sonda.

- Desconocimiento de la tolerancia y biodisponibilidad del medicamento al administrarlo directamente en yeyuno.

Todas estas complicaciones son la causa de que en ocasiones se prefiera recurrir a la vía parenteral para asegurar la eficacia del tratamiento. Por ello es importante ante la instauración de una nutrición enteral, estudiar la interrelación entre la NE y el tratamiento farmacológico, con la finalidad de disminuir las complicaciones derivadas de su administración y asegurar la eficacia del tratamiento farmacológico.

La población geriátrica es el grupo de pacientes que mayoritariamente precisan NE bien como dieta completa o complementaria a una dieta insuficiente para cubrir sus requerimientos nutricionales. Estos pacientes están polimedica-dos como consecuencia de las patologías crónicas que padecen (neurológicas, neoplásicas,...). Diferentes estudios muestran que la media de medicamentos administrados a esta población oscila entre 4 y 8 fármacos. Estos tratamientos son susceptibles de ser administrados por vía oral conjuntamente con NE o por sonda enteral (SE: nasogástrica, nasoduodenal, nasoyeyunal, gastrostomía, yeyunostomía). Por ello, en estos últimos años, es en esta población donde se han realizado más investigaciones<sup>56</sup> centradas en la interrelación entre soporte nutricional y tratamiento farmacológico. En la tabla I se resumen los factores que influyen en las interacciones en el anciano.

Las interrelaciones entre la nutrición enteral y el tratamiento farmacoterapéutico van más allá de la tradicional clasificación de las interacciones entre fármaco y nutriente (IFN) ya que incluyen

**TABLA I. FACTORES QUE INFLUYEN EN LAS INTERACCIONES FÁRMACO-NUTRIENTE EN EL ANCIANO**

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>– Cambios fisiológicos del envejecimiento.</li><li>– Alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.</li><li>– Pluripatología</li><li>– Polifarmacia.</li><li>– Dietas selectivas y orientadas a patologías.</li><li>– Malnutrición.</li><li>– Demencia.</li><li>– Alcoholismo.</li></ul> |
|---|

también el estado nutricional del paciente y su situación medico-quirúrgica.

El estado nutricional, la patología del paciente y la interacción bidireccional nutriente-medamento pueden alterar la eficacia y efectos adversos de los medicamentos, así como el proceso natural de la nutrición, causando déficit o acumulación de algún nutriente. De ahí que los factores íntimamente relacionados con las interrelaciones medicamento-nutriente (IRMN) son:

- El paciente y su situación clínica.
- La dieta o el soporte nutricional. Los nutrientes aparte de sus propiedades nutritivas presentan también propiedades farmacológicas y al igual que los fármacos su respuesta está influida por la dosis, la vía, el método de administración y la diana terapéutica establecida<sup>7</sup>.
- El medicamento, o sea el principio activo (fármaco) con sus excipientes.

La falta de respuesta a un tratamiento, la aparición de síntomas inesperados o un empeoramiento clínico pueden ser la consecuencia última de una de estas interrelaciones. En algunas ocasiones son fácilmente predecibles o reconocibles; sin embargo, en otras es necesario un profundo conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos, de la fisiología de la nutrición y de los requerimientos nutricionales, así como del efecto de ciertas patologías sobre la disponibilidad de los nutrientes.

Por ello uno de los aspectos más estudiados son las interacciones entre fármaco y nutrición (IFN). La necesidad de cuantificar el resultado de estas interacciones se centra principalmente en su predicción temprana ya que la falta de respuesta a un tratamiento, la aparición de síntomas inesperados o un empeoramiento clínico pueden ser la consecuencia última de las mismas. En esta línea las directrices de las Agencias Europeas y de Estados Unidos para la evaluación de medicamentos recomiendan que se realicen estudios de interacciones (IFN) entre el fármaco en investigación y los alimentos durante las fases II/III del ensayo clínico, si bien estos estudios se realizan en pacientes diana seleccionados para un ensayo clínico en particular y que no se asemeja a las condiciones habituales del paciente subsidiario

de un soporte nutricional (edad, estado nutricional, patologías concomitantes...).

Una prueba de la importancia que las interacciones tienen dentro del conjunto del tratamiento terapéutico y nutricional son los criterios de la JCAHO<sup>8</sup> (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations) que incluyen entre sus estándares de calidad y criterios de acreditación docente paciente en las instituciones sanitarias, la existencia de programas de detección de interacciones e información al paciente.

## >> CONCEPTOS BÁSICOS DE INTERACCIONES Y CLASIFICACIÓN

Existen diferentes definiciones acerca de las interacciones entre fármaco y nutrición, según Mariné et al.<sup>9</sup>, las interacciones podrían clasificarse en función de cuál de los sustratos, medicamento, alimento o ambos, ve modificado su comportamiento por la presencia del otro. Así, se pueden considerar dos posibilidades:

- I. Las IAM se producen cuando los alimentos alteran el comportamiento farmacocinético o farmacodinámico del medicamento y, por tanto, su actividad terapéutica. En este sentido, puede producirse riesgo de toxicidad o de ineficacia terapéutica, según se potencie o disminuya el efecto farmacológico. Pero también puede producirse una respuesta farmacológica distinta a la deseada o un retraso en la aparición de los efectos farmacológicos.
- II. Las IMA se producen cuando los medicamentos modifican la absorción y utilización de nutrientes, hecho importante a tener en cuenta en pacientes crónicos y en poblaciones desnutridas.

La Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN, *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*) ha definido una IMN (Interacción Medicamento-Nutrición) como “un acontecimiento que ocurre cuando la disponibilidad de los nutrientes es alterada por una medicación o cuando se altera el efecto de un fármaco o se produce una reacción adversa a causa de la ingesta de nutrientes”<sup>10</sup>. En esta definición también se incluyen aquellas interacciones que ejercen los medicamentos sobre los nutrientes. Ambos comparten muchas propiedades físico-

químicas y rutas metabólicas comunes, por lo que los medicamentos pueden afectar a la utilización de nutrientes en cualquiera de los procesos fisiológicos o metabólicos relacionados con la nutrición, pudiendo ocasionar deficiencias nutricionales y alterar el estado nutricional del paciente. Ésta es una definición amplia que abarca muchos tipos y potenciales mecanismos de interacción entre fármacos y nutrientes.

Como consecuencia de estas interacciones los resultados clínicos (eficacia del soporte nutricional, toxicidad y/o respuesta farmacológica) se verán alterados en mayor o menor grado.

Existen diferentes categorías y terminologías<sup>11</sup> para clasificar las IFN, para estructurar el tema hemos optado por:

A. *Interacciones ex vivo:*

1. Interacciones físico-químicas, implicadas en la compatibilidad y administración de medicamentos en nutrición enteral.
2. Interacciones o incompatibilidades farmacéuticas.

B. *Interacciones in vivo:*

1. Interacciones farmacocinéticas.
2. Interacciones farmacodinámicas.

C. *Efecto del estado nutricional sobre los medicamentos:*

1. Desnutrición.
2. Obesidad.

## >>A. INTERACCIONES EX VIVO

### A.1. Interacciones físico-químicas

Se incluyen en este tipo de interacciones aquellas que suponen una inactivación biofarmacéutica ex vivo, e indican que se producen por contacto físico con la NE, en el sistema de administración o en el contenedor o durante el proceso de la administración de la NE. Pueden dar lugar a la alteración de las características físicas de la fórmula de NE o del fármaco. El resultado de las mismas es una disminución en la cantidad de medicamento o de nutriente que se absorbe.

La utilización de sondas de alimentación como sistema de administración de fármacos incre-

menta el riesgo de interacciones entre el fármaco, la dieta enteral y la sonda de alimentación. Las interacciones físico-químicas pueden suponer un problema importante cuando se mezclan los fármacos y la NE. Diversos estudios han evaluado la compatibilidad física entre los distintos fármacos en forma líquida (elixires, soluciones, suspensiones) y fórmulas de NE.

El riesgo de que se produzca una interacción física depende tanto del fármaco como de la fórmula de NE. La presencia de complejos de proteínas (proteína intacta, proteína no hidrolizada, aminoácidos libres) parece ser una propiedad crítica para la determinación del riesgo de aparición de una interacción física. Las fuentes de proteínas (caseinato, soja, proteína de suero lácteo), el contenido en fibra y la dilución de la fórmula de NE pueden afectar el riesgo de aparición de interacciones físicas con los fármacos. Los factores más importantes a tener en cuenta cuando se administran fármacos en forma líquida son:

- a) **el pH:** El contacto de la NE con soluciones de pH < 3,5 (fluoxetina solución, zidovudina, haloperidol gotas...), o bien > 10 (almagato suspensión, aminofilina solución...) precipita las proteínas y consecuentemente obstruye la sonda<sup>12</sup>.
- b) **Localización distal de sonda:** La liberación del medicamento y su interacción con el medio es diferente en función del pH, así en el estómago este varía entre 1-2, en duodeno y yeyuno oscila entre 5,5 en la superficie de las vellosidades intestinales y 6-7 en la luz intestinal.
- c) **los componentes de base,** especialmente los jarabes acuosos, los que contienen sorbitol, polietilén glicol y otros excipientes utilizados para favorecer la solubilidad del fármaco, los elixires que contienen alcohol o los productos basados en aceites. Diferentes estudios nos indican que los fármacos con formas de administración líquidas han demostrado producir efectos indeseables (formación de precipitados y grumos) con al menos una fórmula de NE<sup>13-16</sup>.
- d) **Quelación y/o Complejación:** la presencia de cationes y aniones son susceptibles de reaccionar químicamente entre sí y formarse complejos insolubles con Fe, Zn, Ca. Ej. fluorquinolo-

nas, sucralfato, bifosfonatos, tetraciclinas, fenitoína<sup>17</sup>. Las fibras solubles tienden a formar geles; por lo tanto, el riesgo de interacciones indeseables entre los fármacos y las fórmulas de NE que contienen estas fuentes de fibra puede ser mayor que con el polisacárido de soja. Los datos sugieren que la desnaturalización de las proteínas, especialmente de los caseinatos, puede ser responsable de la mayoría de las incompatibilidades físicas producidas cuando las fórmulas enterales interactúan con fármacos con formas de administración líquidas.

- e) **Adsorción y/o precipitación:** Se pueden adsorber a la sonda y/o equipo de administración y/o contenedor de NE. Ej.: warfarina, amlodipino...
- f) **El tiempo, la temperatura y la duración de la exposición** entre sí. Este último factor es una razón por la que la mezcla de fármacos con la NE es muy diferente de la infusión secundaria a través de un puerto en Y.

Por todo ello la adicción de medicamentos directamente a la NE no está aconsejada, debido a que no están evaluados todos los factores que influyen en la biodisponibilidad del medicamento<sup>18</sup>.

## A2. Interacciones o incompatibilidades farmacéuticas

La alteración de determinadas formas de dosificación puede aumentar o disminuir drásticamente la biodisponibilidad del fármaco y desencadenar efectos adversos o, por el contrario, destruir el ingrediente activo.

Como norma general, no deben triturarse o disolverse las formas farmacéuticas especiales como las de acción prolongada y de liberación sostenida o retardada que contienen varias dosis en un comprimido o cápsula equivalente a varias dosis diarias<sup>19,20</sup>. Estas formas están diseñadas para liberar el fármaco de forma lenta en el tubo digestivo, con frecuencia durante periodos de 12 a 24 horas. Su trituración puede dar lugar a la liberación inmediata de toda la dosis de fármaco, incrementando el riesgo de toxicidad o de eficacia inadecuada. Es necesario distinguir entre los medicamentos con cubierta entérica y cubierta pelicular. Los medicamentos con cubierta entérica constitu-

yen otra forma farmacéutica especial que generalmente no debe alterarse antes de la administración. La cubierta está diseñada para proteger el fármaco de la destrucción por el ácido gástrico o para proteger el estómago de la irritación causada por el fármaco. Cuando se altera la cubierta aplastando el comprimido o disolviéndolo en agua, es probable que se produzcan efectos adversos. En el primer caso, el fármaco es destruido por exposición al ácido gástrico y el paciente recibe menos dosis de la deseada, haciendo por lo tanto más probable el fracaso terapéutico. La irritación gástrica secundaria a la retirada de la cubierta protectora de los comprimidos puede también ocasionar fracaso del tratamiento si el paciente experimenta náuseas y vómitos. La cubierta pelicular se utiliza para facilitar la deglución de los comprimidos o para enmascarar un sabor desagradable, pero no confiere características especiales como la cubierta entérica. Si se trituran estos comprimidos, el resultado no tiene por qué ser la alteración de la actividad del fármaco o un aumento del riesgo de efectos adversos. Lo que sí puede ocurrir, si se tritura la cubierta pelicular, es que se generen partículas sólidas que obstruyan la sonda de nutrición.

Las formas farmacéuticas sublinguales se diseñan para que se disuelvan bajo la lengua con el fin de ser absorbidas a través de la mucosa oral. Esta vía de administración evita la exposición del fármaco a las enzimas de la mucosa entérica y del retículo endoplásmico (p. ej.: citocromo P450) y a los transportadores (p. ej.: p-glucoproteínas y polipéptidos transportadores de aniones), eliminando por lo tanto el efecto del metabolismo pre-sistémico sobre el fármaco. Asimismo, el flujo sanguíneo no atraviesa el hígado, eliminándose así los efectos de las enzimas hepáticas como las del citocromo P450. Las dosis sublinguales son normalmente pequeñas comparadas con las orales y no es probable que la administración de estas formas farmacéuticas a través de la sonda de NE pueda constituir un tratamiento adecuado. Las partículas contenidas en las formas microencapsuladas no deben triturarse, si se administran a través de una sonda de mayor calibre, como una sonda de gastrostomía.

Las fórmulas de administración líquidas son preferibles, pero también se deben tomar precauciones por pH, viscosidad de soluciones oleosas, ya que podría pegarse a la sonda y no absorberse por excesiva osmolaridad y contenido en sorbitol.

Be aware
<p><b>Analiza con el farmacéutico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interacciones fármaco-nutrientes.</li> <li>• Interacciones entre fármacos.</li> <li>• Contraindicaciones de los medicamentos.</li> <li>• Dosificación adecuada.</li> <li>• Riesgo de obturación de la sonda.</li> <li>• Vía de administración más idónea.</li> </ul>
<p><b>Water only-Utilice Siempre Agua:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizar únicamente Agua para diluir la medicación.</li> <li>• Pasar siempre Agua después de cada administración de nutrición.</li> <li>• Pasar siempre Agua antes y después de cada administración de medicación y en función de las necesidades del paciente.</li> <li>• Utilice sólo Agua: no utilice ni bebidas carbonatadas, jugos, café u otros líquidos.</li> </ul>
<p><b>Administración de medicamentos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asegúrese de que el emplazamiento de la sonda permite administrar medicación de forma segura.</li> <li>• No mezcle nunca medicamentos.</li> <li>• No mezcle nunca los medicamentos con la fórmula nutricional.</li> <li>• Espacie en el tiempo (&gt; 30 min.) los medicamentos que no deben administrarse en la misma toma.</li> </ul>
<p><b>Recuerde trazar el diagrama de flujo de la medicación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificar paciente.</li> <li>• Comprobar Medicación-Paciente.</li> <li>• Verificar dosis e intervalo dosificación.</li> <li>• Utilizar la jeringa de administración enteral.</li> <li>• Utilizar el puerto de medicación del sistema de administración o de la sonda.</li> </ul>
<p><b>Establezca protocolos basados en la evidencia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Siga los protocolos establecidos para la dispensación de medicación.</li> <li>• Siga las Guías/recomendaciones de las sociedades expertas.</li> </ul>

**Figura 1.** Adaptación poster recomendaciones ASPEN para la administración de medicamentos a través de sonda.

Las formas de dosificación líquidas pueden presentar una alta osmolalidad y dar lugar a diarrea o calambres. La osmolalidad de los líquidos orales pueden exceder los 1.000 mOsm/kg. La dilución de los productos hiperosmolares con agua antes de la administración reduce la osmolalidad y puede reducir el riesgo de intolerancia gastrointestinal. Los edulcorantes, como el manitol, la sucrosa y el sorbitol, se utilizan en muchas formas farmacéuticas líquidas y pueden contribuir al aumento de la osmolalidad. El sorbitol es particularmente problemático porque la dosis diaria acumulada a partir de fármacos líquidos puede llegar a ser de 20 a 50 g<sup>21</sup>. Una cantidad diaria de sólo 5 a 10 g de sorbitol es suficiente para que una

proporción considerable de individuos experimente hinchazón abdominal y flatulencia<sup>22</sup>.

Para evitar este tipo de interacciones es imprescindible estudiar la técnica de administración de medicamento a través de sonda. Si bien tanto las técnicas de administración como las complicaciones de la nutrición enteral están ampliamente documentadas, no ocurría lo mismo con la administración de medicamentos a través de SE, para lo cual *no existía uniformidad de criterios en cuanto a las técnicas de administración y preparación del medicamento*.

En ese sentido es de gran relevancia las recomendaciones realizadas por ASPEN este año y que se resumen en el poster BE AWARE (fig. 1) en el que se pone de manifiesto de manera clara los criterios a tener en cuenta para realizar la administración de medicamentos a través de sonda enteral, así como la guía publicada en *Nutrición Hospitalaria*<sup>23</sup> que recoge todos los aspectos relacionados con la preparación y administración de la mayoría de los medicamentos comercializados en España.

## >>B. INTERACCIONES *IN VIVO*

### B1. Interacciones farmacocinéticas

La NE puede actuar modificando alguna de las etapas de la farmacocinética del medicamento tras su administración, provocando un cambio en su actividad terapéutica (aumentándola, disminuyéndola, o retrasándola). Son las producidas a nivel de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Los ancianos son el grupo de población más afectado por este tipo de interacciones como consecuencia de las alteraciones farmacocinéticas que tienen lugar en el proceso de envejecimiento. En la tabla II se muestran los factores que intervienen en las interacciones fármaco-nutriente. En la tabla III se muestran aquellas interacciones que tienen lugar por diferentes mecanismos de acción y que causan deficiencias de micronutrientes en el anciano.

a) **Absorción.** La mayoría de las interacciones clínicamente importantes tienen lugar en el proceso de absorción. La absorción está directamente relacionada con las interacciones físico-químicas, ya que interfieren la absorción de fármacos, por ello deben estudiarse conjuntamente.

TABLA II. ALTERACIONES FARMACOCINÉTICAS EN EL ENVEJECIMIENTO	
Cambio fisiológico	Proceso afectado
Reducción de la producción de ácido gástrico Reducción de la tasa de vaciado gástrico Reducción de la movilidad gastrointestinal Reducción de flujo sanguíneo gastrointestinal Reducción de la absorción superficial	Absorción
Disminución de la masa total del organismo Incremento del porcentaje de grasa corporal Disminución del porcentaje de agua corporal Disminución de albúmina plasmática Disminución de gasto cardíaco Disminución de flujo cerebral	Distribución
Reducción de la masa del hígado Reducción del flujo sanguíneo hepático Reducción de la capacidad metabólica hepática	Metabolismo
Disminución de la filtración glomerular Disminución de la función tubular Disminución del flujo sanguíneo renal Disminución tamaño riñón.	Excreción

La absorción de medicamentos y nutrientes en el tracto gastrointestinal generalmente se realiza por difusión pasiva; además existen en la mucosa gastrointestinal mecanismos de trans-

porte específicos<sup>24</sup> para fármacos y nutrientes. En la tabla IV se muestran los fármacos afectados. Dichos transportadores median la absorción intestinal de aminoácidos, oligopeptidos monosacáridos, ac. monocarboxílicos, fosfatos, vitaminas hidrosolubles. Estos transportadores juegan un importante papel fisiológico en el grado de absorción de estos nutrientes y su absorción puede verse afectada por la concomitante presencia de diferentes fármacos. Otros transportadores como P-glycoprotein (PGP) actúan como bombas de eflujo, utilizan ATP para transportar moléculas en contra de gradiente de concentración. Los nutrientes pueden interactuar con fármacos por inhibir o inducir P-glycoprotein.

La mayoría de los medicamentos son ácidos y bases débiles que se absorben por **difusión pasiva**, siempre en forma soluble y no ionizada. Su absorción está condicionada por: 1) las propiedades físico-químicas del fármaco (solubilidad, lipofilia, pKa y tamaño molecular. 2) por el medio intestinal (secreciones, flora, funcionalidad y morfología de mucosa intestinal. Así, cualquier modificación en el medio, según diferentes mecanismos, conlleva una alteración en la biodisponibilidad del medicamento, bien sea disminuyendo, aumentando o retardando la absorción.

TABLA III. INTERACCIONES QUE CAUSAN DEFICIENCIA DE MICRONUTRIENTES EN EL ANCIANO		
Fármaco	Nutrientes deficientes	Mecanismo
Anticoagulantes orales	Vitamina K	Inhiben el efecto de la vitamina K
Antiácidos	Fosfato	Quelación
	Tiamina	Alteración del pH intestinal
Antiinflamatorios	Vit. C	Deficiente absorción
Colchicina	Vit B12, Ca, Fe, K, Na	Deficiente absorción
Colestiramina, colestipol	Vit A, B, D, K, Fe	Disminución de la absorción
Corticosteroide	Vit. D	Aumento del catabolismo
Fenitoina	Ca, Mg	Mala absorción
Fenobarbital	Folato, Ca, Mg, Vit. D	Deficiente absorción
Furosemida	Ca, Mg, K, Na,	Aumento de catabolismo
	Tiamina	Incrementa la eliminación
Hidroclorotiacida	Zn, K, Mg	Incrementa la eliminación
Hidralacina	Vit. B6	Aumento de los requerimientos
Isoniazida	Vit. B6	Aumento de los requerimientos
Laxantes	Vit. D, Ca	Deficiente absorción.
Litio	Cu, Na	Deficiente absorción
Metformina	Vit. B12	Deficiente absorción
Tetraciclinas	Ca, Fe, Mg, Zn, Vit. C	Quelación y deficiente absorción
Trimetropin-sulfametoxazol	Ac. fólico	Depleción de depósitos Interferencia en metabolismo

**TABLA IV. CLASES DE FÁRMACOS QUE SE ABSORBEN A TRAVÉS DE TRANSPORTADORES INTESTINALES**

Clases	Fármacos
Absorción mediante transportadores de aminoácidos.	Gabapentina, metildopa, cicloserina, baclofeno, levodopa.
Absorción mediante transportadores de oligopéptidos.	Cefalosporinas, captoprilo, lisinoprilo. Inhibidores de trombina.
Absorción mediante transportadores de fosfato.	Fosfomicina, foscarnet.
Absorción mediante transportadores de ac. monocarboxílico.	Ac. Salicílico, Ac. benzoico.

Se citan como ejemplos conocidos y mecanismos fundamentales:

- **Cambios en el pH gastrointestinal.** La presencia de NE en el estómago produce un aumento del pH intragástrico. El estómago vacío tiene un pH de 1, aumentando entre 2,5 y 3,5 con la presencia de NE, lo que favorece la solubilidad de diferentes medicamentos como el saquinavir y por tanto su absorción. Para fármacos de carácter ácido, puede disminuir su absorción, pues aumenta la cantidad de forma ionizada. En aquellos fármacos de naturaleza básica débil, su absorción en estómago puede mejorar, pues al aumentar el pH de éste, aumenta la proporción de la forma no ionizada, respecto al ayuno.
- **Situación distal de la sonda.** Si la sonda es transpilórica o una yeyunostomía, estamos ante una nueva vía de administración de medicamentos, ya que obviarnos la capacidad de disgregación y disolución del estómago, así como un tramo de superficie absorptiva intestinal. Además, la administración de soluciones de elevada osmolaridad o con alto contenido en sorbitol por esta vía puede provocar diarrea osmótica, por lo que el medicamento se debe ya administrar disuelto y en un medio isotónico al jugo intestinal. En la literatura ya están apareciendo estudios que evalúan la biodisponibilidad por esta vía. Mientras no se disponga de formulaciones preparadas para la administración por sonda, o de estudios de biodisponibilidad,

se aconseja el uso de las guías publicadas, que indican la forma farmacéutica de partida que se debe elegir, como se debe modificar y la técnica de administración más conveniente. Estas guías están orientadas a facilitar la absorción y tolerancia del medicamento y a evitar interacciones con la nutrición enteral.

- **Efecto en la velocidad de vaciamiento gástrico y motilidad intestinal.** La presencia de alimentos incrementa la motilidad gastrointestinal(TGI), por lo que origina un aumento en la absorción de los medicamentos por una rápida disolución y por un mayor contacto de las moléculas de los mismos con el epitelio intestinal, pero también puede reducir la absorción, ya que se aumenta la velocidad de tránsito a través del TGI. Las secreciones gastrointestinales(ácidas, enzimáticas, biliares) aumentan con la ingesta de alimentos, y su efecto en la absorción va a depender de la naturaleza ácida o básica y lipofílica del medicamento, y de su formulación, ya que se modifican los parámetros farmacocinéticas.
- **Adsorción de medicamentos o quelación de los mismos:** Son ejemplos conocidos tetraciclinas y calcio, ciprofloxacino y cationes de la dieta, fibra y lovastatina; fibra y digoxina se disminuye su absorción un 20%, al igual que se reduce la biodisponibilidad de la tiroxina.. Una interacción, que incluye fenómenos de complejación y de disminución de la solubilidad, se produce entre la fenitoína y la nutrición enteral.
- **Interrelacion de la farmacoterapia y NE en diferentes situaciones clínicas que afectan la absorción y tolerancia de NE.** Aquellas patologías que afecten al tracto gastrointestinal pueden condicionar la biodisponibilidad de medicamentos ya que la mayoría de los medicamentos se absorben a este nivel, entre ellas citaremos: Gastroparesia, íleo paralítico (IP), diarrea.
- **Influencia de la farmacoterapia sobre la gastroparesia:** La principal influencia neural en la motilidad del estómago proximal es el sistema inhibitorio vagal, mientras que en el distal están implicadas fibras



vagales y simpáticas. La colecistokina inhibe las contracciones gástricas proximales, y la gastrina tiene también un efecto enlentecedor, aunque incrementa la actividad motora antral.

Numerosos fármacos pueden interferir en el vaciado gástrico:

- Fármacos del sistema cardiovascular: sales de potasio disminuyen el vaciado gástrico. La dopamina intravenosa enlentece el vaciado gástrico, y la L-dopa oral disminuye el vaciado de un alimento semi-sólido. Los calcio-antagonistas parecen tener poco efecto sobre el vaciado gástrico.
- Fármacos del sistema respiratorio: Los agonistas beta-adrenérgicos, como el isoproterenol, disminuyen el vaciado gástrico. Las xantinas causan relajación del esfínter esofágico inferior y estimulan la secreción gástrica.
- Fármacos gastrointestinales: Los fármacos con actividad anticolinérgica, causan relajación muscular e inhiben la motilidad gástrica.
- La metoclopramida aumenta la liberación de acetilcolina intestinal. Causa relajación gástrica y aumenta la frecuencia y amplitud de las contracciones gástricas propulsivas.
- Psicofármacos: Los sedantes pueden disminuir el vaciado gástrico, con una disminución de la motilidad gastrointestinal que acompaña la somnolencia y el sueño. Del mismo modo, la actividad anticolinérgica de algunos antihistamínicos (ej: difenhidramina), antidepresivos tricíclicos y fenotiazinas inhiben la motilidad gástrica y enlentecen el vaciado gástrico. La ansiedad influye en muchas alteraciones de la motilidad intestinal, por este motivo con frecuencia se asocia el tratamiento de anticolinérgicos con ansiolíticos.
- Analgésicos opiáceos: La morfina y otros analgésicos opiáceos aumentan el tono del músculo liso gastrointestinal, interfieren con los movimientos peristálticos normales, y disminuyen la velocidad de vaciado gástrico.

La disminución de la velocidad del vaciamiento gástrico puede ocasionar concentraciones subterapéuticas de fármacos en los tejidos, sobretudo si se trata de fármacos con vida media corta, susceptibles de ser degradados en el estómago.

- **Influencia de la farmacoterapia sobre el íleo paralítico:** En el IP, a causa de la alteración del peristaltismo intestinal, que impide la progresión correcta de los nutrientes a través del tracto digestivo, hay una limitación total o parcial para la NE. La farmacoterapia tiene una influencia directa en distintos aspectos:
  - Analgesia: En general los analgésicos utilizados, son opioides, que influyen sobre la motilidad intestinal en el postoperatorio. Los avances en anestesia con fármacos de corta acción (ej: *propofol*), junto con nuevos opioides de acción corta (*remifentanilo*), pueden mejorar la motilidad intestinal. El *alvimopan*<sup>25</sup>, ha mostrado reducir el IP, con un mantenimiento satisfactorio de la analgesia, y que tras la administración oral actúa sobre los receptores del tracto gastrointestinal, acelerando la recuperación de la función gastrointestinal, este Actualmente se investiga en fármacos agonistas opioides sobre los receptores kappa.
  - Anestesia: El bloqueo epidural torácico continuo (> 24 h), con anestésicos locales, disminuye el IP en comparación con la administración de opioides sistémicos.
- **Influencia de la farmacoterapia sobre la diarrea:** No existe apenas información referente a la influencia de la diarrea sobre la eficiencia en la absorción de fármacos. La biodisponibilidad de fármacos se ve poco afectada ya que en general los medicamentos se absorben por difusión pasiva en la porción proximal del intestino delgado, lo si puede verse afectada es la velocidad de absorción, sobre todo en formas farmacéuticas con cubierta entérica o de acción retardada.
- b) **Distribución:** Cuando el fármaco se encuentra en la circulación general, debe distribuirse para llegar a su lugar de acción, y posteriormente ser metabolizado y excretado.

Los fármacos circulan por el torrente sanguíneo unidos a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina), pero la fracción libre es la forma activa, siendo la única que puede ser metabolizada y excretada. Un nutriente puede desplazar al medicamento de su unión a proteínas plasmáticas. Así, la administración de lípidos puede provocar un aumento de ácidos grasos libres que pueden desplazar al medicamento de su unión a proteínas. Además, la alteración del equilibrio hídrico que produce, puede aumentar el volumen de distribución de medicamentos como la gentamicina<sup>26</sup>. Otra posibilidad es la competencia en la barrera hematoencefálica entre el transportador de levodopa y los aminoácidos, reduciéndose la concentración de levodopa en biofase.

Fármacos básicos como la imipramina, lidocaina y propranolol pueden tener disminuida la concentración de fármaco libre o activo como consecuencia de su unión a la alfa-1-glicoproteína ácida, proteína que esta incrementada en pacientes ancianos, especialmente si concurren patologías que cursen con inflamación<sup>27</sup>.

- c) **Metabolismo:** el hígado metaboliza los medicamentos mediante reacciones de oxidorreducción, conocidas como fase I, y reacciones de conjugación o fase II. Algunos componentes de la dieta pueden ser inductores o inhibidores enzimáticos, o bien afectar al flujo sanguíneo hepático. Un potente inhibidor enzimático es el contenido en los flavonoides del zumo de pomelo, que puede incrementar la biodisponibilidad del felodipino desde 206 a 284%. Por el contrario, los indoles contenidos en vegetales del género *Brassica* son inductores enzimáticos. Otro ejemplo es el propranolol, que tomado con alimentos, ve reducido el efecto del primer paso (aclaramiento presistémico) y aumenta su biodisponibilidad.

A nivel de la mucosa intestinal, dosis terapéuticas de Vitamina C inhiben la conjugación del etinilestradiol, aumentando su biodisponibilidad sistémica.

- d) **Excreción:** las dietas hiperproteicas producen aumento de flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular mediada por liberación de glucagón, favoreciendo la eliminación renal de medicamentos. La NE puede modificar el pH de la orina (ácida o alcalina) y, por tanto, influir en la eliminación de fármacos<sup>28</sup>.

La eliminación de fármacos ácidos está favorecida en orina alcalina y, al contrario, los fármacos básicos se eliminan más fácilmente acidificando la orina.

Las NE hipoproteicas pueden conducir a un aumento del pH de la orina. La alcalinización de la orina incrementa la eliminación de nitrofurantoína y su efectividad.

Estas NE bajas en proteínas puede aumentar la reabsorción renal de quinidina, aumentando el riesgo de toxicidad. También pueden promover la reabsorción tubular renal del metabolito principal del alopurinol, oxypurinol, ocasionando toxicidad, con importantes implicaciones clínicas en el paciente geriátrico<sup>29</sup>. Por el contrario, una NE hiperproteica conduce a pH ácido urinario con incremento de la eliminación renal de medicamentos catiónicos, como la amitriptilina.

## B2. Interacciones farmacodinámicas

Las interacciones farmacodinámicas son más frecuentes en pacientes geriátricos y se pueden manifestar por cambios cuantitativos (aumento o disminución) de la acción farmacológica del fármaco o por cambios cualitativos en la respuesta/toxicidad. Un ejemplo conocido es el antagonismo entre NE con vitamina K y el tratamiento con anticoagulantes.

Existe una competición farmacodinámica entre levodopa y aminoácidos neutros de la dieta, en la mucosa gastrointestinal y cerebro, que se traduce en disminución de la biodisponibilidad y eficacia clínica<sup>25</sup>. Se aconseja tomar L-dopa alejada de la NE.

## >>>C. EFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL SOBRE LA CINÉTICA DE LOS MEDICAMENTOS

La presencia de malnutrición y estados carenciales concretos en un individuo puede modificar la respuesta a los medicamentos<sup>30-32</sup>.

Es relativamente frecuente la existencia de una desnutrición secundaria en pacientes geriátricos e inmunodeprimidos como consecuencia de padecer enfermedades renales, hepáticas, gastrointestinales y cardiopulmonares.

## C1. Desnutrición

En la desnutrición grave se encuentran disminuidas la absorción, la unión a proteínas, el metabolismo y la excreción renal<sup>33</sup>.

**Absorción:** la desnutrición produce atrofia de la mucosa intestinal y una reducción en las secreciones gástricas, biliares, pancreáticas e intestinales, lo que afecta en diferente grado a la biodisponibilidad de los medicamentos.

**Distribución:** por un lado los cambios en el equilibrio hídrico asociados a desnutrición conllevan cambios en el volumen de distribución; por ejemplo los aminoglucósidos, que se distribuyen preferentemente en el líquido extracelular, tiene un mayor volumen de distribución en pacientes malnutridos que en normnutridos. Por otro lado, la hipoproteïnemia aumenta la fracción libre de medicamentos con elevada tasa de unión a albúmina como fenitoína y ácido valproico<sup>34,35</sup>.

**Metabolismo:** la oxidación y conjugación están disminuidas en la desnutrición severa. Este es el caso de fenazona, cloroquina, metronidazol, paracetamol, salicilato y sulfadiazina; sin embargo, si la desnutrición es leve o moderada, estas reacciones pueden estar aumentadas<sup>36</sup>.

**Excreción renal:** la desnutrición grave provoca un descenso en la filtración glomerular y en el flujo sanguíneo renal, disminuyendo del aclaramiento renal del fármaco como ocurre con antibióticos betalactámicos y aminoglicósidos<sup>37</sup>. Si hay desnutrición se produce una disminución del flujo plasmático renal, de la filtración glomerular y de la capacidad de concentración de orina, produciéndose orina hipotónica ácida, que favorece la eliminación de medicamentos básicos.

## C2. Obesidad

Al igual que la desnutrición, la obesidad puede estar asociada a cambios farmacocinéticos de los medicamentos. La obesidad puede obligar a corregir la dosificación de los fármacos. Para algunos medicamentos la dosis de choque se instaura a partir del peso ideal y para otros según peso corporal total, en función de que el medicamento se

distribuya sólo a tejido magro o también a tejido graso. En otras ocasiones, la obesidad no modifica el aclaramiento del medicamento, por lo que no sería necesario corregir la dosis de mantenimiento<sup>38</sup>.

**Absorción:** La absorción de los fármacos no parece estar alterada en la obesidad.

**Distribución:** Se producen alteraciones en la unión a proteínas plasmáticas, en especial las  $\alpha$ 1-glicoproteínas, al igual que los ácidos grasos libres (AGL), colesterol y triglicéridos (TG). La elevación de los niveles de AGL puede desplazar a un número importante de sustancias endógenas, incluyendo la unión a proteínas de los medicamentos; así, se desplaza el diazepam de su unión a proteínas, incrementándose, por tanto, sus niveles plasmáticos y la respuesta farmacológica. La obesidad moderada y mórbida tiene poco efecto sobre la albúmina y proteínas plasmáticas, permaneciendo inalteradas en la obesidad. Aunque se ha observado un incremento de los niveles de  $\alpha$ 1-glicoproteínas y lipoproteínas en sujetos obesos, las consecuencias de esta elevación sobre la disposición de los fármacos son desconocidas.

Los medicamentos con alta afinidad por el tejido adiposo penetran a través de las barreras lipofílicas y tienen un volumen de distribución incrementado, lo que ocurre para benzodiazepinas, fenitoína, verapamilo y lidocaína. Un ligero incremento en la distribución se ha observado con metilxantinas, aminoglucósidos, vancomicina, ibuprofeno, prednisolona y heparina. No se han encontrado diferencias con digoxina, procainamida, cimetidina, ciclosporina o doxorubicina.

Los aminoglucósidos se distribuyen en el fluido extracelular. Su volumen de distribución es mayor que en sujetos con normopeso. La distribución de aminoglucósidos en obesos se estima que es el 40% del correspondiente a un individuo con peso ideal. Por ello a dosis inicial de aminoglucósidos en pacientes obesos puede determinarse añadiendo el 40% del exceso de peso al peso ideal.

**Metabolismo:** Los cambios fisiopatológicos en la obesidad afectan a la capacidad metabolizadora del hígado. El hígado de sujetos obesos es significativamente mayor que el de individuos con

**TABLA V. EFECTO DE LA DESNUTRICIÓN Y LA OBESIDAD EN LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS**

Parámetro	Desnutrición	Obesidad
Absorción	↓	sin cambios
Distribución	sin cambios	↑
*unión a proteínas.	↓	sin cambios
Metabolismo	↓	sin cambios / ↑
*oxidación	↓	sin cambios / ↑
*conjugación	↓	↑
Excreción renal	↓	↑

peso ideal y tiene una gran infiltración grasa. En la obesidad el aclaramiento oxidativo está ligeramente alterado para la mayoría de los medicamentos (se han evaluado fenitoína, cafeína y

alprazolam). Por el contrario, el aclaramiento sistémico de ibuprofeno y prednisolona es significativamente mayor en obesos. Los medicamentos metabolizados por conjugación parecen tener un incremento del aclaramiento en obesos. No se ve afectado en medicamentos metabolizados por acetilación y glucuronización.

**Excreción renal:** Los pacientes obesos presentan un incremento del tamaño del riñón y se producen alteraciones funcionales que afectan a la función renal y la eliminación de los fármacos. La filtración glomerular se incrementa en función del peso y la superficie corporal.

En la tabla V, se resumen los efectos de la obesidad y la desnutrición sobre los parámetros farmacocinéticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ASPEN Board of Directors and Standards Committee. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Definition of terms, style, and conventions used in ASPEN guidelines and standards. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 281-285.
2. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications: the results of a meta-analysis. *Ann Surg* 1992; 216: 172-183.
3. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 534-542.
4. Heineck I, Bueno D, Heydrich J. Study on the use of drugs in patients with enteral feeding tubes. *Pharm World Sci* 2008.
5. Genser D. Food and drug interaction: consequences for the nutrition/health status. *Ann Nutr Metab* 2008; 52 (suppl. 1): 29-32.
6. Akamine D, Filho MK, Peres MC. Drug-nutrients interactions in elderly people. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 304-310.
7. Santos CA, Boullata JI. An approach to evaluating drug-nutrient interactions. *Pharmacotherapy* 2005; 25 (12): 1789-1800.
8. Nowlin DB, William LCDR. Frontline Pharmacist. Refining a food-drug interaction program. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 15: 114-123.
9. Mariné A, Vidal MC, Codony R. Interacciones entre fármacos y alimentos. En: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Nutrición y dietética. Aspectos sanitarios. Gráficas Gispert. La Bisbal, Gerona, 1991: 903-57.
10. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Definition of terms, style, and conventions used in ASPEN guidelines and standards. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 281-285.
11. Chan LN. Drug-nutrient interaction in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 327-332.
12. Gamez M, Clopés A, Cardona D; Farré R, Castro I, Bonal J: Importancia de las características físico-químicas de los fármacos para su administración por sonda nasointestinal o enterostomía. *Farm Hosp* 1998; 22: 137-143.
13. Fagerman KE, Ballou AE. Drug compatibilities with enteral feeding solutions co-administered by tube. *Nutr Support Serv* 1988; 8: 31-32.
14. Altman E, Cutie AJ. Compatibility of enteral products with commonly employed drug additives. *Nutr Support Serv* 1984; 4: 8-17.
15. Cutie AJ, Altman E, Lenkel L. Compatibility of enteral products with commonly employed drug additives. *J Parenter Enteral Nutr* 1983; 7: 186-191.

16. Burns PE, McCall L, Wirsching R. Physical compatibility of enteral formulas with various common medications. *J Am Diet Assoc* 1988; 88: 1094-1096.
17. Beckwith MC, Feddema SS, Barton RG, Graves C. A guide to drug therapy in patients with enteral feeding tubes: Dosage form selection and administration methods. *Hosp Pharm* 2004; 39 (3): 225-237.
18. Commun N., Hoffman MA, Perrin A, Vigneron J, Labrude M, Hoffman. Nutrition enterale et medicaments. *La Pharmacie Hospitaliere Francaise* 1992; 102: 1947-1961.
19. Martínez H, González-Haba E, Alcáraz MJ, Luque R, Requena T. Seguimiento de la administración de medicamentos por sonda nasogástrica: elaboración de una guía práctica. *Nutr Hosp* 2000; 15 (6): 291-301.
20. Piñeiro G. Administración de medicamentos en pacientes que están recibiendo nutrición enteral a través de sonda. *Nutr Hosp* 2000; 15 (6): 273-274.
21. Trissel LA. Stability of Compounded Formulations Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 2000.
22. Hyams JS. Sorbitol intolerance. an unappreciated cause of functional gastrointestinal complaints. *Gastroenterology* 1983; 84: 30-33.
23. Piñeiro G, Olivera R, Guindel C. Administración de medicamentos en pacientes con nutrición enteral mediante sonda. *Nutr Hosp* 2006; 21 (suppl. 4): 1-218.
24. Tsuji A, Tamail I. Carrier-mediated intestinal transport of drugs. *Pharm Res* 1996; 13 (7): 963-967.
25. Leslie JB. Alvimopan for the management of postoperative ileus. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1502-10.
26. Walter-Sack I, Klotz U. Influence of diet and Nutritional Status on drug Metabolism. *Clin Pharmacokinetic* 1996; 31 (1): 47-64.
27. Thomas JA, Burns RA. Important Drug-Nutrient Interactions in the Elderly. *Drugs and Aging* 1998; 13 (3): 199-209.
28. Marine A, Vidal MC, Codony R. Interacciones entre fármacos y alimentos. Nutrición y dietética. Aspectis sabutaruis. Edita: Copnsejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Girona, 1991: 908-957.
29. Utermohlen V. Diet, nutrition and drug interactions. En: Shills ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, editores. Modern nutrition in health and disease. 9th ed. Baltimore: Willian&Wilkins 1999.
30. Krishnaswamy K. Disease of a tropical environment. En: Avery's Drug treatment 4 th Edition, pp. 1583-1628. Adis International Limited.
31. Casabó VG, Jiménez NV, Merino M, Ordovás JP. "Influencia de la desnutrición en la respuesta a los medicamentos". En: Interacciones entre medicamentos y alimentos: bases farmacoterapéuticas 1ª ed., 1999: 13-28.
32. Garau M, Bernal C, Riera N, Suñé MP, Salgado A, Montoro JB. "Efecto del estado nutricional sobre los medicamentos". En: Interacciones fármacos-alimentos 1ª ed 1999: 111-134. Rubes editorial.
33. Thomas JA. Drug-Nutrient Interactions. *Nutrition Reviews* 1995; 10 (53): 271-282.
34. MacLaren R, Wachsman BA, Swift DK, Kuhl DA. Warfarin resistance associated with Intravenous Lipid Administration: Discussion of Propofol and Review of the Literature. *Pharmacotherapy* 1997; 17 (6): 1331-1337.
35. Bruck W, Chistein HJ, Lakomet H et al. Wernicke's encephalopathy in child with acute lymphoblastic leukemia treated with polychemotherapy. *Clin Neuropatol* 1991; 10: 134-136.
36. Commun N, Hoffman MA, Perrin A, Vigneron J, Labrude M, Hoffman. Nutrition enterale et medicaments. *La Pharmacie Hospitaliere Francaise* 1992; 102: 1947-1961.
37. Aweeka FT. Dosing of drugs in renal failure. En Applied therapeutics. The clinical use of drugs 7 th ed. Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, Guglielmo BJ. Eds. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2001: 32.1-32.23.
38. Hernández-Díaz S, Werler MM, Alexander MW, Mitchell AA. Folic Acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608-1614.