



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia
"Dr. Dacio Crespo"

GRADO EN ENFERMERÍA
Curso académico (2019-20)

Trabajo Fin de Grado

**Interacciones fármaco-alimento en
los tratamientos frente al Virus de
la Inmunodeficiencia Humana**

Revisión Bibliográfica

Estudiante: Clara Martínez Ruiz

Tutor: Dr. Nájera García

Mayo de 2020

Índice:

Resumen y palabras clave.....	pág. 2.
Introducción.....	pág. 3.
Justificación.....	pág. 14.
Objetivos.....	pág. 16.
Material y métodos.....	pág. 17.
Resultados y Discusión	pág. 20.
Conclusiones	pág. 34.
Bibliografía.....	pág. 35.
Anexos.....	pág. 42.

Resumen:

En una sociedad en la que se utilizan fármacos a diario, nos encontramos con un serio problema: las interacciones medicamentosas. Éstas son alteraciones que se producen en el efecto de los fármacos debido a diversos factores. Dentro de ellas, encontramos un tipo de interacciones muy importante: las interacciones fármaco-nutriente. Se trata de alteraciones extremadamente habituales, pero escasamente conocidas, por su difícil diagnóstico.

El tratamiento frente al Virus de la Inmunodeficiencia Humana es uno de los que más interacciones presentan, además de ir destinado a pacientes especialmente frágiles.

Las consecuencias de estas interacciones son graves, conllevando principalmente una pérdida de efectividad del fármaco, un aumento del resultado y la imposibilidad de una absorción de nutrientes adecuada.

Así, los objetivos principales de este trabajo son determinar la evidencia sobre este tema y solventarlo estableciendo los principios de un plan de cuidados de enfermería, para lo cual se ha realizado la revisión bibliográfica de quince artículos de interés científico.

Las principales interacciones entre alimentos y fármacos antirretrovirales se dan en el proceso de absorción y en el de metabolización, alterando el efecto terapéutico de los mismos. Analizando los diferentes grupos de alimentos responsables de dichas alteraciones, encontramos que la mayoría se dan con los ácidos grasos. Estas interacciones también tienen como resultado la imposibilidad de absorber determinados nutrientes, contribuyendo a la “desnutrición por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana”.

Es de vital importancia el conocimiento de los profesionales de la salud de estas interacciones, especialmente de la enfermería por su contacto directo con el enfermo.

Por todo ello, concluimos que existe un gran número de interacciones que afectan tanto a la seguridad del paciente como a la efectividad de este tratamiento.

Palabras clave: “interacciones fármaco-nutriente”, “Virus de la Inmunodeficiencia Humana”, “absorción”, “desnutrición”, “enfermería”.

Introducción:

Se calcula que sólo en Europa, se producen al año 197.000 muertes debido a las interacciones farmacológicas.¹ De todas las interacciones de medicamentos que se producen, con frecuencia la causa son los alimentos por la estrecha relación de éstos con la administración de fármacos.

La utilización de fármacos en nuestra sociedad se ha convertido en un tratamiento habitual para muchas de las enfermedades actuales. El uso adecuado de las posibilidades farmacológicas ya existentes es tan importante como desarrollar fármacos cada vez más seguros y eficaces. Para poder ofrecer un buen servicio de salud debemos conocer de manera precisa el funcionamiento de los diferentes fármacos, siendo necesario identificar qué dosis son las indicadas, los mecanismos de acción, etc. En este contexto, será de vital importancia saber cómo administrar el medicamento para lograr un efecto óptimo del fármaco.

Dentro de la administración de los medicamentos, es primordial identificar aquellos factores que potencien o disminuyan el efecto del fármaco. Éstos deberán conocerse tanto para ayudar a conseguir el efecto terapéutico deseado como para evitar concentraciones elevadas del principio activo en sangre, que podría tener consecuencias perjudiciales o incluso tóxicas para el paciente. Estos factores son lo que se conoce como interacciones farmacológicas.²

Una interacción farmacológica es, entonces, la alteración del resultado o efectividad de un fármaco por el hecho de haber sido administrado con otro fármaco, por la presencia de sustancias ambientales, o por la simultaneidad de un alimento o bebida.³

Los principales factores reconocidos que intervienen en la aparición de interacciones medicamentosas son: las condiciones fisiológicas del paciente (edad, genética), las condiciones patológicas del enfermo, la polimedicación, la automedicación, el incumplimiento terapéutico, el consumo de drogas (tabaco, alcohol), el consumo de alimentos y el insuficiente control del paciente por parte de los servicios sanitarios.³

La importancia de la interacción depende por un lado de las características del fármaco y, por otro, de la enfermedad a tratar.²

Así, hay determinados fármacos que son más propensos a sufrir interacciones y, por ello, es muy importante conocer cuáles son las interacciones de fármacos más relevantes como la de los fármacos denominados de estrecho margen terapéutico cuya dosis terapéutica esté muy cerca de la dosis tóxica. O también la de principios activos con una curva dosis-efecto de gran pendiente, puesto que una modificación pequeña dará lugar a grandes variaciones clínicas.⁴ Además, existen medicamentos que para ser efectivos necesitan una concentración plasmática mantenida en el tiempo, por lo que cualquier cambio en su proceso de absorción puede provocar ineffectividad durante mucho tiempo.

Las interacciones farmacológicas se pueden clasificar de múltiples maneras:

Según el factor que haya variado la efectividad del fármaco se distinguen los siguientes tipos:⁵

- Interacciones entre fármacos.
- Interacciones ambientales.
- Interacciones fármaco-nutriente.

Dentro de estas tres, una de las más relevantes, y aun así muchas veces desconocidas, son las interacciones que se producen entre los fármacos y los alimentos. Esto es debido a que la gran mayoría de los fármacos se administran habitualmente por la vía oral, y ésta es la vía de ingesta de nutrientes. Las interacciones medicamento-alimento son una de las que más importancia tienen para el día a día de los pacientes, razón por la que nos centraremos en su estudio. En la práctica, las interacciones medicamentosas asociadas a los alimentos son ignoradas y únicamente se detectan cuando las consecuencias para el paciente son graves. Esto se debe, en gran medida, a que las interacciones farmacológicas sólo se consideran clínicamente relevantes cuando se ve afectada la actividad terapéutica o la toxicidad de un medicamento.²

Las interacciones producidas por un alimento, bebida o suplemento alimenticio son las denominadas interacciones fármaco-nutriente.

Este tipo de interacciones producen efectos de diferentes intensidades, desde aparentes infradosificaciones producidas por la presencia de alimentos que retardan o inhiben la absorción o la acción de los fármacos, hasta interacciones causadas por

fármacos que afectan a la capacidad del organismo de absorber nutrientes.² Estamos entonces ante una doble vertiente en la que se producen interacciones fármaco – alimento (el alimento limita la absorción del medicamento) e interacciones alimento – fármaco (el medicamento impide la absorción normal de nutrientes).

Según el nivel en que se produzcan las alteraciones en términos de biología molecular, distinguimos dos tipos de interacciones farmacológicas: farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Las interacciones farmacodinámicas son aquellas que se producen a nivel celular, esto es, en el mecanismo de acción del principio activo modificando los receptores microcelulares e intracelulares del fármaco.⁵

Las interacciones farmacocinéticas son aquellas que se producen sobre el recorrido que el fármaco realiza dentro del cuerpo dentro del proceso del LADME: liberación, absorción, distribución, metabolismo o eliminación del medicamento.⁶ (Figura 1)

En primer lugar, el proceso de absorción de un medicamento puede estar influenciado por múltiples causas y el resultado inmediato puede ser la reducción o el aumento de la absorción de éste y con ello un retraso o un adelanto en su efectividad.⁷ Algunos ejemplos de este grupo son aquellos factores que alteran las características del estómago, como los antiácidos, o que alteren el estado del intestino.

Respecto a la distribución, los cambios más importantes pueden ocurrir por desplazamiento o competencia entre diferentes biomoléculas por los sitios de unión a las proteínas. Cuando un fármaco o droga está unido a los grupos aminos u otros de la albúmina plasmática se considera inactivo, porque no puede difundir libremente al sitio activo o receptor. Los efectos farmacológicos dependen de la droga que está libre. Debido a una afinidad mayor por los sitios de unión a la albúmina, una biomolécula puede desplazar a un principio activo de la proteína aumentando los efectos farmacológicos de la forma libre.⁷ De la misma manera se vería afectado el transporte del medicamento por el organismo, cuando se realice unido a una proteína.

Por otra parte, también se pueden producir interacciones a nivel de la metabolización, se conoce que determinadas sustancias y biomoléculas tienen la capacidad de incrementar las cantidades de enzimas metabólicas. Este fenómeno es conocido como inducción enzimática y tiene como consecuencia una metabolización mayor a

la habitual de muchos fármacos de importancia clínica por medio de diversas reacciones químicas.⁷



Figura 1: Procesos Farmacocinéticos tras la administración de un fármaco. Figura adaptada de Sergio Zúñiga⁶

En este sentido, una de las interacciones farmacocinéticas más importantes y estudiadas es la alteración del subtipo del Citocromo P450: el CYP3A4 y el CYP3A5. Se trata de una enzima principal en el metabolismo oxidativo de numerosos fármacos. Algunas interacciones medicamentosas pueden disminuir o incrementar su efecto hasta en 400 veces, aunque sin relación lineal.⁸

Finalmente, se encuentran las interacciones a nivel de la excreción o la eliminación del fármaco. Muchos medicamentos son electrolitos débiles y la reabsorción pasiva a nivel renal ocurre sólo en la forma liposoluble no ionizada. Por lo tanto, cambios del pH del fluido tubular, afectará marcadamente a la excreción de los medicamentos. En algunas situaciones, esto se puede utilizar para favorecer la eliminación de determinados fármacos en casos de intoxicaciones. Además, se pueden producir inhibiciones en la excreción de fármacos por la competencia de secreción tubular.⁷

Dentro de este mismo contexto, interacciones a nivel de la farmacocinética del medicamento, podemos establecer una subclasificación en la que también se pueden

diferenciar las interacciones según el tipo de alimento que las haya originado. Así, por ejemplo, las alteraciones pueden ser producidas a nivel de distribución y clasificarse en si han sido provocadas por proteínas o ácidos grasos. ⁵

Otras de las interacciones que se pueden producir son aquellas que afectan a la farmacodinamia, es decir, al defecto farmacológico. Dentro de este grupo, las interacciones más conocidas son aquellas en las que se produce la pérdida de efectividad del medicamento, esto es, interacciones negativas o adversas. Sin embargo, en numerosas ocasiones, el resultado es contrario al esperado y se produce un aumento del rendimiento del fármaco, tratándose entonces de una interacción positiva.⁷

Ambos tipos de alteraciones han de considerarse igual de importantes, pues en el primer caso el paciente no recibe tratamiento real para su enfermedad y, en el segundo, el paciente puede resultar intoxicado por las elevadas concentraciones del fármaco en su sangre o puede sufrir efectos adversos.

Debemos diferenciar también entre variaciones cualitativas, cuando la interacción altere el resultado del fármaco de forma absoluta (el medicamento hace efecto o no), y alteraciones cuantitativas, cuando la interacción dé como resultado sólo un aumento o disminución del efecto farmacológico, pero manteniéndose la variación dentro del umbral efectivo del principio activo. ²

Por todo lo anterior, las interacciones medicamentosas han sido identificadas como un importante factor de morbilidad y mortalidad de la sociedad actual, destacando que habitualmente suelen no ser apreciadas hasta que las consecuencias son graves.² Un paciente puede no estar teniendo el efecto terapéutico de un fármaco y no saberlo, lo que aumenta enormemente su riesgo vital. Por tanto, un diagnóstico precoz tendrá un gran impacto sobre la seguridad de los enfermos. El diagnóstico de las interacciones farmacológicas es un punto muy importante a tener en cuenta para lograr aumentar la eficacia de los medicamentos actuales.²

Sin embargo, detectar cualquier tipo de interacción no siempre es fácil, pues no solo dependen de las características químicas de los medicamentos. Dentro de un mismo paciente, se pueden dar diferentes reacciones. Es lo que entendemos como reacciones intra-paciente. Estas alteraciones no tienen por qué ser iguales a las que

se producen en otro individuo, aunque éste tenga las mismas características y/o enfermedad. Es lo que conocemos como variabilidad inter-paciente.²

Otra complicación añadida es la cuestionable fiabilidad de las pruebas diagnósticas que se utilizan para detectar las interacciones medicamentosas. Los medios diagnósticos más habituales son los análisis de concentración plasmática de fármaco en sangre. Se trata de una prueba de alta precisión, aunque con escasa fiabilidad, pues en algunas ocasiones no se muestra modificación en la concentración plasmática en el paciente a pesar de haber interacción. Esto se debe a que las concentraciones de fármaco en sangre son las adecuadas, pero no resulta efectivo por otros motivos, como la alteración de los receptores bioquímicos celulares por una interacción farmacodinámica.⁹

En este contexto, se deben definir diversos términos: biodisponibilidad, concentración máxima ($C_{m\acute{a}x.}$) y tiempo máximo ($T_{m\acute{a}x.}$). La biodisponibilidad es la cantidad de fármaco que llega al torrente sanguíneo; se analiza por medio del área bajo la curva (AUC), que mide la concentración plasmática del fármaco en función del tiempo post-administración. La concentración máxima ($C_{m\acute{a}x.}$) es la cantidad máxima de fármaco en sangre. El tiempo máximo ($T_{m\acute{a}x.}$) es el tiempo que tarda el fármaco en alcanzar la concentración máxima en sangre.¹⁰

Cabe destacar como dificultad añadida, que no siempre dentro de un mismo grupo de fármacos encontraremos las mismas interacciones, puesto que pueden tener diferente modo de administración, tiempo de absorción, excipientes, etc. Así, podemos encontrarnos con variaciones entre medicamentos que tienen el mismo principio activo pero diferente marca comercial.⁴

Las interacciones entre fármacos y alimentos no se detectan con tanta facilidad como las interacciones intermedicamentosas. Sin embargo, su frecuencia es mucho mayor, puesto que los alimentos son la sustancia que más se asocia con la administración de medicamentos.²

Debido a esto, el personal de salud deberá prestar especial atención a los signos y síntomas del paciente. Por un lado, se debe intentar detectar precozmente todos aquellos casos en los que el medicamento no esté siendo efectivo y pueda haber una interacción fármaco-nutriente.⁶ Un ejemplo de estos casos es cuando el paciente muestra síntomas que deberían haber remitido con la acción del fármaco, momento

en que se procederá a analizar la manera en la que el enfermo toma su medicación (antes de comer, después, con agua, con zumo). Así, una de las más conocidas son las interacciones de los alimentos con los anticoagulantes orales o el citocromo P450 con el zumo de pomelo.⁸

Actualmente, se conocen muchos tipos diferentes de interacciones, algunas de ellas son incluso predecibles por la composición de los fármacos.

Por otra parte, a pesar de ser una fuente de información poco fiable y sesgada, debemos contar con el testimonio de los diferentes enfermos. Así, si un paciente refiere que un determinado medicamento le sienta mal o no hace efecto al tomarlo con un alimento, será necesario registrarlo y si precisa, notificarlo o estudiarlo.

Como se ha comentado anteriormente, este tipo de interacciones se dan en numerosos medicamentos diferentes, especialmente cuando son de uso crónico. Dentro de todos ellos, una de las interacciones fármaco-nutriente más frecuentes las encontramos con los fármacos antirretrovirales utilizados para el tratamiento de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Se trata de fármacos de uso crónico, normalmente combinados y en los que el paciente se encuentra en un estado frágil. Además, recientemente se ha registrado un aumento de las interacciones en este tipo de medicamentos.⁴

En el mundo hay 36.7 millones de personas infectadas con VIH.¹¹ El Virus de la Inmunodeficiencia Humana, es considerada una de las enfermedades más letales y con más índices de morbilidad que se conocen, además de provocar en el paciente un estado de extrema fragilidad.

Las últimas estadísticas estiman que cerca de 135.000 personas conviven en España con el virus, de las que 100.000 saben que están infectadas y unas 75.000 reciben tratamiento. Este tratamiento se basa principalmente en la coadministración de varios antirretrovirales (de 1 a 4, con diferentes mecanismos de acción) en la denominada Terapia Antirretroviral de Gran Actividad o TARGA, abreviado.¹²

Los fármacos antirretrovirales son un tipo de medicamentos antivirales específicos para el tratamiento de infecciones por retrovirus.¹⁴

El primer caso de VIH se registró en Estados Unidos en 1981, pero no fue hasta 1986 cuando nació el primer antirretroviral. Se trataba del *AZT*, *Zidovudina* o *Azidotimidina*,

un inhibidor de la transcriptasa inversa. A partir de él se han ido desarrollando otros fármacos con otras dianas. A pesar de ello, en la actualidad el AZT sigue siendo uno de los más utilizados.¹³

Debido a la gran incidencia de la enfermedad, fue en la década de los 80s y los 90s, cuando más estudios e investigaciones de tratamientos farmacológicos se realizaron, dando lugar a la mayoría de los fármacos anti-VIH hoy conocidos. Sin embargo, y debido al repunte actual de la enfermedad, las investigaciones continúan.¹³

Los fármacos antirretrovirales actuales actúan principalmente sobre el ciclo replicativo del virus, actuando sobre tres mecanismos de acción: la inhibición de la transcriptasa inversa, la inhibición de la proteasa y la inhibición de la integrasa. (Figura 2)

La inhibición de la transcriptasa inversa es el método más eficaz de los antirretrovirales. Esto se debe a que el genoma del VIH está formado por 10.000 nucleótidos, por lo que la transcriptasa inversa debe realizar 20.000 reacciones para generar ADN. La inhibición de cualquiera de esos 20.000 pasos produciría un fallo en la infección, siendo aquí donde actúan los inhibidores de la transcriptasa inversa.¹⁴

Los inhibidores de la proteasa impiden que se una a la molécula de VIH inmaduro para que se convierta en VIH maduro. El resultado es una molécula del virus sin capacidad de infección y disfuncional en todos los sentidos.¹⁴

Los inhibidores de la integrasa bloquean la integrasa, enzima necesaria para la penetración del ADN vírico dentro del núcleo de la célula, impidiendo que infecte la célula al completo.¹⁴

Como se ha dicho antes, estos mecanismos de acción son combinados a través de la unión de 1 a 4 fármacos diferentes en la TARGA, con el fin de lograr un espectro de acción más amplio.¹² Los fármacos antirretrovirales hacen que el paciente pueda disfrutar de una vida más larga, sana y con menos complicaciones, pero especialmente logran reducir enormemente el riesgo de contagio, hasta casi aproximarse a cero.¹²

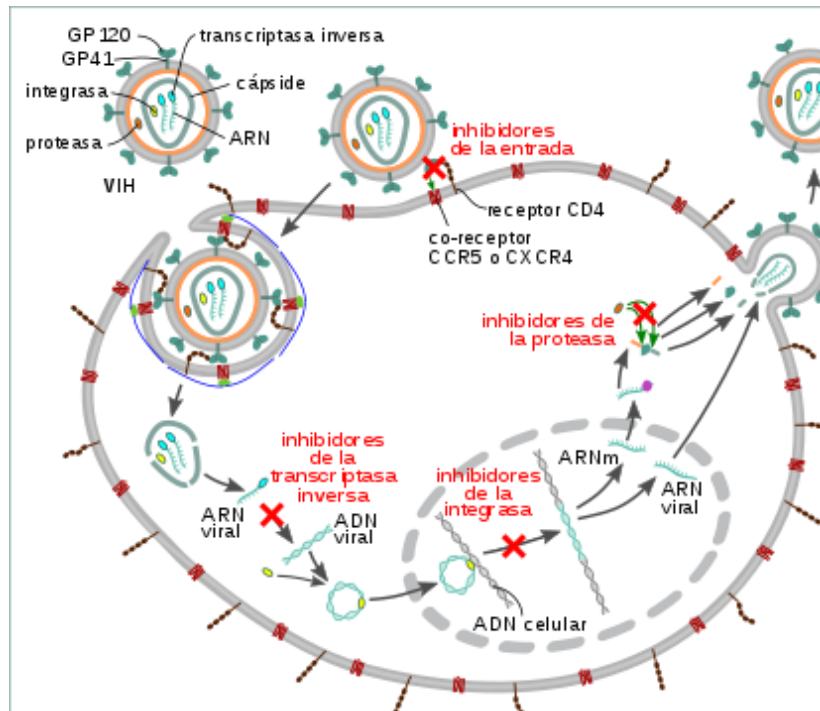


Figura 2: Ciclo replicativo de la infección por VIH. Se muestran las dianas de los principales fármacos antirretrovirales. Figura adaptada de Jordi (Jmarchn) ¹³

Así, una interacción entre los antirretrovirales y los nutrientes de la dieta de un paciente tiene unos efectos muy perjudiciales. En primer lugar, si el alimento impide que el fármaco haga su efecto correctamente, provocará un avance de la infección y, por tanto, una drástica pérdida de la esperanza de vida del paciente.¹² El sistema inmunitario del enfermo estaría muy debilitado y contraería numerosas enfermedades, hasta que una de ellas le causara la muerte. En segundo lugar, si es el fármaco el que impide la absorción adecuada de nutrientes, se puede ver afectado el estado nutricional del paciente, cuya enfermedad ya le causa carencias graves, disminuyendo su nivel de salud y la capacidad para combatir las infecciones asociadas al VIH.

Por otra parte, en cuanto a salud pública se refiere, una pérdida de la efectividad de los antirretrovirales puede dar lugar a un aumento de los contagios de VIH, provocando el regreso de una epidemia muy grave. El riesgo potencial de esta enfermedad no es únicamente para el paciente, sino también para los individuos que lo rodean, puesto que se trata, además, de un virus de fácil transmisión sin el adecuado tratamiento.¹²

También tiene importantes consecuencias económicas, puesto que los fármacos antirretrovirales suponen un coste de 1.000€ por paciente y mes, a lo que habría que sumarle los costes en análisis periódicos, consultas médicas y medidas de control especiales (guantes antipinchazos en el quirófano, contenedores especiales).¹⁵

Los elevados costes que este tratamiento implica son una razón más para intentar conocer los factores que reducen y aumentan la efectividad de este tipo de fármacos.

Puesto que las interacciones medicamento anti-VIH – alimento son un problema para la salud pública, es un deber de los profesionales el mantenerse actualizados en su conocimiento. Como parte del equipo multidisciplinar, el papel de la enfermería es muy importante por diversas cuestiones.¹⁶

Principalmente dividimos las funciones de la enfermera en este ámbito en administración, observación y educación sanitaria, no siendo posible diferenciarlos puesto que se llevan a cabo de manera simultánea.

En primer lugar, al ser el profesional de enfermería quien se encarga de la administración de los fármacos directamente al paciente, debe conocer exactamente cómo ha de administrarlos para lograr el efecto deseado (con o sin comida, con determinados alimentos, en determinados momentos).⁶

Para continuar, al ser la enfermera la que realiza las pruebas de VIH será también la responsable de orientar al paciente en los pasos que debe seguir una vez que haya dado positivo y le haya explicado todo lo relativo a la enfermedad. Posteriormente, una vez que el enfermo tenga el tratamiento prescrito, la enfermera debe explicarle concretamente cómo ha de tomar este tipo de fármacos, qué efectos son normales y qué efectos deben hacerle sospechar que algo no va bien y acudir a consulta.¹⁷

Además, en determinadas ocasiones es quien se encarga de darle al paciente una dieta especial si éste tiene carencias nutricionales. Si esta dieta no funcionara, se sospecharía de una interacción medicamento-alimento.

Por otra parte, los pacientes con VIH deben someterse a controles periódicos para ver su estado de salud, comprobar su carga vírica en sangre y detectar precozmente enfermedades que pueden causarles problemas graves. Es la enfermera la responsable de algunas de estas cuestiones, ya sea realizando los análisis de sangre o a través de la entrevista con el paciente.

Por último, debemos destacar que muchas personas con VIH acuden a la consulta de enfermería para hablar de cómo sobrellevan su enfermedad, preguntar cómo no contagiar a sus seres queridos (con anticonceptivos adecuados, por ejemplo), etc. Es entonces el momento adecuado para que la enfermera explique al paciente todo lo que quiera saber y lleve a cabo la educación sanitaria que la profesional considere pertinente. También es un buen momento para comprobar que el paciente toma adecuadamente la medicación, que tiene unas medidas antropométricas saludables, que no presenta efectos adversos, etc.¹⁷

En definitiva, se considera que los dos momentos más adecuados para la detección de interacciones de alimentos con antirretrovirales son los análisis de sangre (se ve si la carga vírica ha disminuido) y la entrevista con el paciente.

En caso de detectar algún tipo de anomalía, la enfermera será responsable de informar al médico y a los organismos pertinentes, con tanta rapidez como sea posible según la gravedad y el tiempo de aparición de la interacción.¹⁷

Justificación:

Las interacciones medicamento-alimento en fármacos anti-VIH es un tema de gran relevancia porque existe un gran número de ellas, de las cuales la mayoría se desconocen. Este tema es especialmente importante debido al repunte de casos en los que se produce la enfermedad observado en las estadísticas de los últimos años.¹³

Estas interacciones no solo son de difícil diagnóstico, sino que también tienen consecuencias gravemente perjudiciales para el paciente, llegando incluso a provocar la muerte. Al tratarse el VIH de una enfermedad potencialmente letal, un tiempo sin efecto terapéutico o con efecto terapéutico reducido, podría provocar un serio empeoramiento del pronóstico del enfermo, puesto que su sistema inmunitario está debilitado. Por otra parte, la imposibilidad de absorber nutrientes adecuadamente sitúa a los enfermos en una posición aún más crítica. Como consecuencia importante para la salud pública, encontramos el aumento de la probabilidad de contagio del virus.

Se trata de un tema de especial relevancia porque son fármacos que provocan gran cantidad de interacciones y con factores muy variados. Estamos, además, ante un tratamiento crónico en el que se combinan varios tipos de fármacos (TARGA), aumentando así la probabilidad de que se produzcan interacciones.

Puesto que la enfermedad provoca carencias nutricionales, los pacientes habitualmente precisan de suplementos alimenticios, dando lugar a nuevos factores de interacción.

A parte de las consecuencias clínicas ya expuestas, este tipo de interacciones puede tener importantes consecuencias económicas nada despreciables. En primer lugar, cuando estas interacciones son detectadas, es necesario un reajuste en la posología del medicamento o una intervención por parte del médico, aumentando así el trabajo del facultativo, las listas de espera, etc. Cabe la posibilidad también, de que, al no detectarse la interacción, el fármaco sea considerado ineficaz en un porcentaje demasiado elevado y deje de ser utilizado en ese paciente, aun siendo válido para la actividad terapéutica. Esto conllevaría una nueva investigación para conseguir un medicamento sustituto y, por tanto, más costes.

Por otra parte, se trata de interacciones de elevada gravedad, pero con una solución extremadamente sencilla: cambiando los hábitos de administración o los hábitos dietéticos.

Cabe destacar que se eligió este tema por la importancia de la enfermera como parte del equipo multidisciplinar en la atención al paciente, siendo el profesional responsable de la educación para la salud. La enfermera debe fomentar la buena administración y el autocuidado de los pacientes crónicos, como son las personas seropositivas.

Es de especial relevancia el conocimiento actualizado por parte de los profesionales sobre las interacciones medicamento-alimento en este tipo de fármacos. Un estudio realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Trujillo demostró que más de un 50% de las enfermeras presentaban un conocimiento bajo sobre las interacciones medicamentosas. Además, se vio que el nivel de conocimientos sobre ellas estaba significativamente relacionado con el número de interacciones detectadas.¹⁸

Finalmente, a través de este trabajo se fomenta el conocimiento y agrupación de la evidencia científica relacionada con las interacciones entre alimentos y fármacos anti-VIH, con el fin de facilitar la detección y tratamiento de este problema tan grave y actual.

Objetivos:

1- Determinar la evidencia y la importancia de las interacciones medicamento-alimento en fármacos utilizados para el tratamiento del VIH, y para ello:

- Definir el efecto de los alimentos sobre los medicamentos anti- VIH y el efecto de los medicamentos anti-VIH sobre el estado nutricional de los pacientes.
- Establecer en qué procesos farmacocinéticos se producen más interacciones fármaco-nutriente.
- Identificar qué tipo de alimentos generan más interacciones con los fármacos anti-VIH.

2- Desarrollar los principios de un plan de cuidados con el fin de facilitar la actuación enfermera en las interacciones medicamento-alimento.

Material y métodos:

Para la realización de este trabajo se eligió hacer una revisión bibliográfica para recoger la evidencia científica que existe sobre las interacciones medicamento-alimento con fármacos anti-VIH.

Se formuló la pregunta a la que se quería dar respuesta. Elegimos para ello el formato PICO:

Paciente → Paciente VIH positivo.

Intervención → Tratamiento de fármacos anti-VIH con alimentos.

Comparador → -

Resultado → Alteraciones en el efecto terapéutico, efectos secundarios y/o toxicidad

¿Existen interacciones fármaco anti-HIV – alimento que puedan afectar a la eficacia o seguridad del paciente VIH positivo?

A continuación, se pasó a traducir la pregunta a los términos DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud), eligiendo aquellos que se adecuaban más al significado que se quería. Éstos fueron:

- Food-drug interactions // interacciones medicamento-alimento.
- Anti- HIV agents // fármacos anti-VIH.
- HIV // VIH.

Estos términos se introdujeron en las siguientes bases de datos específicas: Pubmed, Medline Plus, Scielo, Lilacs y la base de datos de la Universidad de Valladolid.

A continuación, se definieron los filtros que se utilizarían para acotar la búsqueda de artículos. Se definió el filtro “humans” para obtener sólo la información relativa a los humanos y dejar fuera los estudios de fármacos realizados en animales. El siguiente que se estableció fue “clinical trial” por considerar que esta revisión bibliográfica sería de mayor interés científico si basaba toda su información en estudios clínicos. No se aceptaron revisiones bibliográficas para no duplicar información al formar parte de las

revisiones y también de nuestro análisis de los estudios. Sin embargo, se procedió a mirar en la bibliografía de las revisiones encontradas por si hubiera algún artículo de interés que se hubiera quedado fuera de la búsqueda directa. También se añadió el filtro de idioma en inglés y español y el filtro “free full text”.

Es importante destacar que se escogió conscientemente no acotar los años de los estudios al considerar interesante la posible comparativa entre las interacciones medicamentosas que hacían los primeros fármacos anti-VIH respecto a los más actuales.

A continuación, se definieron los criterios de inclusión /exclusión, estableciendo que se incluirían en nuestra investigación aquellos estudios clínicos en los que se busquen interacciones entre nutrientes y fármacos. Además, se incluyó la tabla CASPe como criterio para comprobar que los artículos analizados son de validez interna y externa, estableciendo un mínimo de 7 puntos sobre 11 para considerarlo adecuado.

Se realizaron dos búsquedas bibliográficas diferentes, expuestas en diagramas de flujo en el anexo 1.

Finalmente, tras la primera lectura crítica de los artículos se decidió incluir en la revisión 12 de los 23 estudios de la segunda búsqueda. Además, por considerarse de especial interés, se incluyeron 3 artículos de la primera búsqueda bibliográfica.

Procedimos entonces a pasar a los artículos la tabla CASPe para ver si los artículos pueden considerarse de interés científico. El resultado fue que todos ellos obtuvieron un mínimo de 8.5 puntos (tabla en anexo 2 y resultados de los artículos en anexo 3).

De los 11 artículos eliminados, hay que destacar que, a pesar de los filtros, 4 fueron eliminados por ser revisiones bibliográficas, 2 estaban repetidos y 5 no se ajustaban a nuestro tema, además de tener nula validez interna y externa.

Se procedió entonces a realizar la lectura crítica y a analizar los 15 artículos escogidos, organizándolos primero en una tabla para observar de manera más sencilla las similitudes y diferencias entre ellos (anexo 4).

Tras la redacción de resultados, se realizaron varias búsquedas de artículos de interés científico para la discusión, seleccionando: “Farmacología de los Antirretrovirales” de la Dra. Olatz Ibarra¹⁴, la base de datos “Instituto Erickson”¹⁹, el tratado de “Enfermedades infecciosas y Microbiología clínica” de Ribera y Podzamczar²⁰ y

“Detección y evaluación de las interacciones potenciales entre medicamentos en una unidad farmacéutica de pacientes externos” de E. Arroyo y Cols²¹.

Sesgos y limitaciones:

La principal limitación encontrada en esta revisión bibliográfica ha sido la siguiente:

- Puesto que parte de este trabajo fue revisado durante el Estado de Alarma, se tuvo la obligación de establecer “free full text” como filtro en la búsqueda, dada la imposibilidad de acceder a la biblioteca de la UVA, dejando fuera de la revisión varios artículos.

Resultados y Discusión:

Las interacciones medicamento-alimento tienen el potencial de alterar significativamente la eficacia y seguridad de las terapias farmacológicas.² La influencia de la alimentación sobre el efecto de los fármacos y, en especial, la influencia de los fármacos sobre la nutrición, han sido clásicamente poco estudiados y no se les ha dado la importancia que realmente merecen.²

Como ya se indicó en la introducción, en muchas ocasiones estas interacciones pasan totalmente desapercibidas hasta que las consecuencias son muy graves o incluso fatales. Dichas interacciones constituyen un problema significativo para la práctica clínica, en especial para los fármacos de uso crónico, para aquellos fármacos que precisen de concentraciones plasmáticas mantenidas en el tiempo y para pacientes en estado frágil.⁵

En la actualidad según los expertos en el campo, podemos decir que existe un claro desconocimiento sobre las interacciones fármaco-nutriente ya que la mayoría de los profesionales de la salud (médicos, enfermeros, nutricionistas, farmacéuticos, odontólogos, etc.) desconocen las indicaciones dietéticas de cada medicamento y es necesario realizar acciones al respecto ya que el conocimiento de estas interacciones clínicamente relevantes y su prevención aumentan la seguridad del paciente.²¹

Las interacciones medicamento-alimento en los fármacos anti-VIH es un tema muy importante en la actualidad. En primer lugar, por ser la única oportunidad de las personas que han contraído ese virus, pues sin estos medicamentos su esperanza y calidad de vida son muy reducidas. Además de paliar los efectos de la enfermedad en el paciente, también protegen al resto de personas a su alrededor al impedir el contagio. Por esto y por el elevado coste social y económico, es muy importante conocer aquellos factores que impidan o potencien el efecto de los antirretrovirales.^{12,15}

En este trabajo hemos recopilado la evidencia científica existente entre los nutrientes y los fármacos anti-VIH. Para ello, hemos analizado 15 artículos. Todos ellos están basados en estudios clínicos aleatorizados con simple o doble ciego y cohorte de

control, con el fin de obtener información científicamente válida tratando de evitar sesgos propios de otros tipos de estudios.

De los 15 artículos analizados, destaca que en 5 de ellos se estudian inhibidores de la integrasa^{22, 23, 24, 25}, en 6 se analizan inhibidores de la proteasa^{26, 27, 28, 29, 30} y en 4, inhibidores de la transcriptasa inversa análoga de nucleótidos o nucleósidos^{24, 26, 30, 31, 32}. Además, también son sometidos a estudio: un antineoplásico³³, un inhibidor de la maduración del virus³⁴, un inhibidor de CYP3A4²⁴ y un inhibidor de CCR5³⁵. En total se probaron las interacciones medicamento alimento en 20 fármacos anti-VIH en uso contra esta infección. Debido a que algunos de estos medicamentos fueron administrados y estudiados individualmente y otros como parte de la TARGA, nos encontramos ante una dificultad en la comparación entre los diferentes estudios.

Resulta muy destacable que, de los 1.197 sujetos sometidos a estudio, únicamente el 72% eran VIH +, mientras que el restante 28% eran pacientes sanos. Desconocemos si esto puede influir en los resultados por la diferencia entre el estado nutricional y el funcionamiento del organismo que existe entre los sujetos sanos y los pacientes seropositivos.

Por otra parte, de todos los pacientes, 756 eran mujeres, denotando una proporción respecto a los hombres de 2:1. Se trata de una muestra representativa de la población mundial pero no de la población con VIH, en la que sólo un 20-25% son de sexo femenino.³⁶ Dato por el cual podría haberse producido un sesgo.

A continuación, agrupamos los resultados obtenidos según las mismas categorías establecidas en la introducción, empezando por diferenciar entre interacciones medicamento-alimento e interacciones alimento-medicamento. Así, en nuestros artículos analizados encontramos que la mayoría (13; 85%) tratan de alteraciones del fármaco al administrarlo con alimentos. Los 2 artículos restantes (15%) estudian el efecto y las alteraciones que provoca la terapia TARGA en las concentraciones y el estado nutricional del paciente.

Interacciones entre el alimento y el medicamento

Respecto a las interacciones alimento-medicamento, los dos estudios describen una alteración significativa en el estado nutricional o las concentraciones de nutrientes de

los pacientes tras la aplicación de la terapia TARGA con pérdidas de peso superiores al 10%.^{30, 33}

En el primero se analiza el efecto de la coadministración de *Sorafenib* con inhibidores de CYP3A4 en pacientes con Sarcoma de Kaposi. Hay que destacar, que este es el único artículo en que se somete a estudio un fármaco no antirretroviral, puesto que el *Sorafenib* es un antineoplásico. A pesar de ello, este medicamento es uno de los principales utilizados en pacientes VIH positivos. Los resultados son claros: el *Sorafenib* administrado junto con los inhibidores disminuyen la capacidad de absorción de nutrientes del organismo. De hecho, al terminar el estudio, de los sujetos analizados, un 20% desarrolló anemia, un 10% presentaba hiperpotasemia y un 10% anorexia, como consecuencia de esa interacción.³³

El segundo artículo está basado en un estudio sobre la absorción de nutrientes en madres lactantes afectadas por VIH. Los fármacos sometidos a estudio son la *Lamivudina*, *Zidovudina*, *Nevirapina*, *Ritonavir* y *Lopinavir*, analizados tanto de manera individual como en TARGA. En este artículo se demuestra que estos antirretrovirales (tanto solos como en terapia combinada) alteran de forma significativa la absorción de nutrientes al coadministrarse con suplementos nutricionales de lípidos. Así, se ve que los niveles más bajos de ácido fólico, vitamina B12 y receptores de transferrina (TfR) se obtienen al administrar conjuntamente los suplementos nutricionales y los antirretrovirales.³⁰

Además, se estudian las consecuencias de la administración de *Ritonavir* y *Lopinavir* en un compuesto denominado MVPI. Este compuesto altera las concentraciones de ácido fólico y vitamina B12, y, en menor medida de las de TfR. Destaca que las concentraciones de vitamina B12 y de TfR, mejoran significativamente cuando MVPI es sustituido por *Nefinavir*.³⁰

Este último artículo es considerado de gran interés científico, puesto que, a pesar de no ser una población representativa de nuestra sociedad, sí que está basado en un estudio con 709 sujetos, número significativo de individuos que abalan los resultados obtenidos.³⁷

Por todo ello, como resultados conjuntos de este grupo de interacciones, destacamos una alteración significativa en cuanto a la absorción de nutrientes. En estos dos

estudios se observa un riesgo importante al tratarse de pacientes especialmente frágiles, ya sea por el embarazo o por el Sarcoma de Kaposi.^{30, 33}

Respecto a las interacciones alimento-medicamento, diversos autores, como la Dra. Olatz¹⁴, han observado que los fármacos antirretrovirales provocan una pérdida de la absorción de numerosos nutrientes como hierro, ácidos esenciales en el embarazo, zinc, selenio, etc. En nuestros resultados podemos ver cómo se analizan este tipo de interacciones, dando como resultados una clara interacción entre *Sorafenib* y el hierro y el potasio, y *Lamivudina*, *Zidovudina*, *Nevirapina*, *Ritonavir* y *Lopinavir* con el ácido fólico, la vitamina B12 y los receptores de transferrina.^{30, 33}

En todos los casos anteriores se observa un descenso de la concentración plasmática de los nutrientes analizados. Partiendo de que el estado nutricional es el equilibrio entre la ingestión de nutrientes y el gasto energético, encontraremos la causa de esta “desnutrición por VIH”. Así, la causa de esta reducción significativa en los índices nutricionales es producida por la presencia de los fármacos utilizados durante la TARGA, un mayor gasto energético consecuencia del síndrome y un peor estado del sistema digestivo por la combinación de la enfermedad con la terapia antirretroviral.¹²

La disminución de los valores nutricionales es un hallazgo que no solo se presenta en esta revisión bibliográfica, sino que se repite en el principal artículo con el que se ha comparado este estudio: “Farmacología de los Antirretrovirales”¹⁴.

Otro aspecto importante es el efecto relacionado con los trastornos de la conducta alimentaria. Así, el *Sorafenib* debe ser administrado con un potenciador del apetito para evitar la anorexia secundaria al mismo. También se deben controlar los niveles de potasio y los de hierro, puesto que las consecuencias de su desequilibrio pueden ir desde la fatiga hasta el paro cardíaco.³⁸ Habrá que valorar, por consiguiente, los suplementos de hierro o el cambio de fármaco.

Estos efectos son especialmente relevantes cuando la paciente se encuentra embarazada. Consideramos el estado de embarazo en un paciente con VIH un estado de riesgo en el que debemos estar alerta en todo momento. Así, tomando como referencia el dato establecido por otros autores de que una pérdida de peso superior al 10% compromete gravemente el estado general del paciente, en el caso de una embarazada una pérdida de peso de tal magnitud puede ser responsable de malformaciones fetales o del aborto espontáneo³⁹. Además, puesto que *Lamivudina*,

Zidovudina, Nevirapina, Ritonavir y Lopinavir en TARGA causan déficit de ácido fólico, de los receptores de transferrina y vitamina B12, es imprescindible el control analítico de estos parámetros. Unos niveles bajos de ácido fólico y vitamina B12 son la causa más habitual de malformaciones fetales del tubo neural como la espina bífida o alteraciones del desarrollo infantil. Es necesaria la administración de suplementos de ambos. También es vital informar a la paciente de la importancia de seguir con la TARGA, para evitar daños tanto para ella como para el feto.^{12,30}

Al igual que se puede observar en este estudio, diversos autores afirman que la TARGA actual es segura para este tipo de pacientes, siempre que se preste especial atención a los niveles analíticos y a la aparición de efectos adversos.^{12, 14}

Interacciones entre el medicamento y el alimento

En cuanto a las interacciones medicamento-alimento, es decir, aquellas en las que el nutriente interfiera en el efecto del fármaco, encontramos un mayor número de referencias. Respecto a estas interacciones se encuentran 13 artículos. Las interacciones farmacológicas estudiadas en todos ellos son de tipo farmacocinético. En todos los artículos se estudian directa o indirectamente la biodisponibilidad de los fármacos, pues es donde se refleja la variación farmacocinética producida. Con el fin de esclarecer y simplificar la comprensión de los resultados, los dividimos según dónde tengan lugar las interacciones: en la absorción, en la distribución, en la metabolización o en la excreción.

Así, encontramos que, de los 11 artículos analizados, 8 se llevan a cabo por observar alteraciones en la absorción del fármaco^{22, 23, 24, 29, 31, 34, 35, 36} y en 3 se observan variaciones respecto a la metabolización^{26, 27, 28}. En prácticamente todos los artículos se estudia más de una variable, ya que, al estar muy relacionadas entre sí, es difícil que, si una se ve afectada, no se extienda la alteración a otros procesos.

Efectos sobre la Absorción

De los artículos sobre las interacciones de los fármacos en la absorción, encontramos los siguientes medicamentos sometidos a estudio: *GSK2838232, Dolutegravir, Raltegravir, Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabina, Tenofovir, 873.140 CCR5 Antagonista, Abacavir, Zidovudina, Lamivudina e Indinavir*. Los alimentos con los que son evaluadas las interacciones pertenecen a diferentes tipos, permitiendo diferenciar

entre: comidas de alto contenido graso (60%), moderado (30%) y bajo (7%), suplementos minerales de calcio y hierro, una bebida rica en proteínas y un desayuno con alto contenido en grasa, proteínas y calorías.^{22, 23, 24, 29, 31, 34, 35, 36}

Los resultados son que, de los 8 artículos, en 4 de ellos la absorción se ve modificada de manera negativa, mientras que en 3 se altera de manera positiva. En el último artículo los resultados no son significativos. Así, en los 4 primeros, la coadministración de los fármacos con los alimentos da como resultado una absorción menor y más retrasada en el tiempo. Esto se observa a través de una disminución de la Concentración máxima (C_{máx.}) que el fármaco alcanza en sangre, una disminución de la biodisponibilidad del fármaco medido como el área bajo la curva (AUC) y un aumento del Tiempo máximo de acción (T_{máx.}), lo cual demuestra que la cantidad de fármaco que pasa a disposición del organismo es menor y que tarda más en llegar a su lugar de destino y por lo tanto en realizar su efecto terapéutico.¹⁰

Por el contrario, en los otros 3 estudios, el efecto observado es justo el contrario: el fármaco ve incrementado su efecto y biodisponibilidad de 1.6 a 2 veces más. Este hecho se puede comprobar gracias al análisis objetivo de la concentración, del tiempo medio y del Área bajo la curva (AUC). En estos estudios clínicos se muestra que, al coadministrar el fármaco con alimentos, los resultados son un aumento de la C_{máx.}, en la biodisponibilidad y en T_{máx.} Lo que se traduce en un aumento en la absorción.¹⁰

Por último, en el artículo restante se observa que el fármaco sometido a estudio reduce su biodisponibilidad (AUC) y aumenta el T_{máx.} en un 33-66%, al ser coadministrado con alimentación, lo cual indica una absorción menor y más retardada en el tiempo. Sin embargo, en este estudio se concluye que los resultados no son significativos por la escasa evidencia y el reducido tamaño de la muestra (14 sujetos).³⁷

Estos datos concuerdan perfectamente con lo obtenido en otros estudios, donde también se observa un mayor índice de interacciones en este nivel.^{14, 19, 20.}

Las principales consecuencias de las interacciones entre fármacos antirretrovirales y alimentación a nivel de absorción son la reducción de la AUC y de la C_{máx.} La variación de dichos parámetros conlleva un menor nivel de concentración plasmática del fármaco, o lo que es lo mismo, que el fármaco no llegue con la misma intensidad a las células diana.²⁴ Una disminución de la concentración del fármaco puede, en muchos casos, inhabilitarlo para llevar a cabo su función de manera óptima. Así, el

nivel de protección de la célula frente al virus se verá gravemente comprometido, pudiendo infectarse, expandiendo así el síndrome por todo el organismo. El resultado final es que el estado de salud del paciente se vuelve aún más precario y frágil, haciéndolo más vulnerable a cualquier tipo de enfermedad y reduciendo drásticamente su esperanza de vida.¹⁷

Otro efecto observado al reducirse la absorción es que el $T_{máx.}$ aumenta. Al ser $T_{máx.}$ un parámetro que nos indica cuánto tiempo tarda el fármaco en absorberse totalmente, podemos afirmar que la consecuencia de su aumento es un retraso en la absorción de los fármacos antirretrovirales y, por tanto, en su efecto terapéutico.¹⁰

Los fármacos antirretrovirales basan su efectividad en el mantenimiento de su concentración plasmática dentro del organismo, ofreciendo así una cobertura eficaz frente a la infección del VIH.^{14, 17} Para lograr una concentración plasmática del fármaco mantenida en el tiempo, es necesaria la precisión de la administración del medicamento. El fármaco debe tomarse siempre a la misma hora y en la cantidad adecuada.⁴ Si este sistema falla, y se retrasa la absorción, tiene lugar un período ventana en el que los niveles del antirretroviral en sangre han disminuido y el virus puede llevar a cabo la infección de las células. Si esto ocurre una sola vez, no tiene consecuencias apreciables. Sin embargo, cuando se trate de un hecho repetido en el tiempo, estaremos ante una pérdida de la eficacia del fármaco.

En este sentido, esta pérdida de eficacia puede derivar en que se produzcan periodos de tiempo o ventanas en las que el virus se propague más fácilmente^{2,4} (relaciones sexuales, contacto sanguíneo, etc.), lo que podría dar lugar a una mayor probabilidad de contagio de la enfermedad a otra persona. Las consecuencias de esta interacción serían, entonces, muy graves.

Efectos sobre la Metabolización

Durante el análisis de los artículos de esta revisión bibliográfica, también se hallan 3 artículos basados en estudios sobre las interacciones medicamento-alimento a nivel de metabolización del fármaco.

Dentro de estos artículos existen estudios de diversos antirretrovirales: *Lopinavir*, *Ritonavir*, *Amprenavir* y *Saquinavir*.^{26, 27, 28}

Aunque en todos ellos se estudia la alteración en la metabolización de los fármacos, los agentes causales son diferentes alimentos, encontrando el remedio tradicional “panax ginseng”²⁶ y el zumo de pomelo^{27, 28}, ambos conocidos por disminuir la acción de la enzima metabolizadora CYP3A4, produciendo así una mayor vida media de los fármacos.

En el primer artículo, no se observan variaciones al administrar *Lopinavir* y *Ritonavir* con “panax ginseng”. Los parámetros de concentración plasmática de ambos fármacos antirretrovirales son similares independientemente de la presencia o ausencia del remedio tradicional.

En el segundo artículo se observa un aumento de la $C_{m\acute{a}x}$. y el $T_{m\acute{a}x}$. del *Amprenavir* como consecuencia del zumo de pomelo, indicando una disminución del metabolismo del principio activo. Sin embargo, se desestiman estos resultados por no ser considerados significativos.

Por último, en el tercer artículo, se observa claramente una disminución del metabolismo de *Saquinavir* causado por el zumo de pomelo. Se demuestra al resultar un aumento de la biodisponibilidad del 100%, esto es, un aumento de la concentración plasmática del fármaco similar a una duplicación de la dosis.

Finalmente, los restantes 2 artículos (14 y 15)^{32, 40} no evalúan ningún punto concreto de la farmacocinética, estudiando en su conjunto todos ellos: absorción, distribución, metabolismo y excreción. Así, en el primero se estudian de manera indirecta las posibles interacciones entre las vitaminas del grupo D y *Ritonavir*, *Dolutegravir*, *Elvitegravir*, *Ripivirina*, *Raltegravir*, *Lamivudina*, *Emtricitabina*, *Tenofovir*, *Abacavir*, *Zidovudina* y *Estabudina*. El resultado es que no hay ningún tipo de interacción entre los fármacos antirretrovirales y las vitaminas del grupo D. Sin embargo, sí que se observa una mejora en el recuento CD4/CD8. No se aprecian cambios en la masa ósea.

En el estudio del otro artículo, se evalúa el efecto del aceite de pescado a dosis baja en los marcadores inflamatorios en concomitancia con la TARGA. No se hallan resultados significativos ni variaciones en el fibrinógeno, factor VII o CRP.

En este caso, los efectos producidos por los alimentos sobre la metabolización hacen que varíen sus valores sobre la actividad enzimática y la biodisponibilidad del fármaco.

Cuando un alimento altera la actividad enzimática responsable de metabolizar un fármaco, la cantidad de fármaco que se metaboliza por unidad de tiempo disminuye. Al impedir la degradación del principio activo, éste permanece más tiempo en el organismo, solapándose una dosis con la siguiente. En cuanto al avance de la enfermedad, no tiene ninguna consecuencia reseñable. Sin embargo, si se supera el umbral de seguridad del principio activo, el resultado es un aumento considerable de la probabilidad de desarrollar efectos adversos provocados por un principio de toxicidad. Los principales efectos adversos de los fármacos antirretrovirales son la fatiga, anemia, problemas digestivos, etc. Según la cantidad de fármaco que se vaya acumulando, irá aumentando el riesgo de padecer una intoxicación grave como, por ejemplo, un fallo renal o hepático.²

Además, el paciente, al notar los efectos secundarios puede llegar a replantearse si necesita tomar la TARGA para disminuir una enfermedad, que, en muchos casos, todavía no le ha dado ningún síntoma. De esta forma, los efectos secundarios pueden poner en entredicho una adherencia terapéutica necesaria para tratar una enfermedad con un alto índice de morbimortalidad y letalidad.^{2, 16}

Por último, hemos querido analizar cuáles son los grupos de alimentos que producen mayor cantidad de este tipo de interacciones que interfieren en la farmacocinética de los medicamentos anti-VIH.

De este modo, encontramos los siguientes grupos:

Interacciones con ácidos grasos o comidas con alto contenido graso. Es la interacción más abundante. De los 15 artículos analizados, 7 reflejan interacciones con ácidos grasos^{22, 25, 29, 31, 34, 35, 40}. De estos 7 artículos, 6 tienen como resultado una alteración de los parámetros del fármaco al administrarlo con un alto contenido en grasas. Es el último artículo el que concluye que las variaciones no son significativas y que no hay interacción.

Por lo tanto, las grasas son el grupo alimenticio responsable del mayor número de alteraciones de la TARGA. Analizando el tipo de fármacos estudiados en la coadministración con ácidos grasos, observamos que aquellos cuyo efecto se ve aumentado de forma significativa son inhibidores de la integrasa, de la maduración y un CCR5 antagonista. Sin embargo, los fármacos cuyo efecto se ve disminuido son inhibidores de la integrasa y un inhibidor de la proteasa.

Este mismo resultado se recoge en “Farmacología de los antirretrovirales” de la Dra. Olatz Ibarra.¹⁴ En este libro se afirma que los fármacos antirretrovirales que actúan por inhibición de la transcriptasa inversa ven aumentada su biodisponibilidad al administrarlos con una comida rica en grasas, recomendando tomarlos con el estómago vacío para mayor control farmacológico.¹⁴

También en este mismo libro se afirma que los inhibidores de la proteasa ven aumentado su efecto al administrarlos con grasa, a excepción de *Indinavir*. Este resultado no es contradictorio con nuestra revisión puesto que es precisamente el *Indinavir* el fármaco analizado en el estudio, confirmando que, al administrarlo con una comida rica en grasas, su efecto disminuye.^{14, 29}

De los inhibidores de la integrasa, a pesar de la unanimidad de los resultados en nuestro estudio de que aumentan su efecto con las grasas, no se encuentra información de otros autores que lo contemplen. Por ello, se desconoce la fiabilidad de este resultado.

Interacciones con el zumo de pomelo. En esta revisión hemos encontrado dos artículos que estudian dicha interacción, los artículos 9 y 11.^{27, 28.}

En ambos casos el *Amprenavir* y *Saquinavir*, ven su $C_{m\acute{a}x}$. y $T_{m\acute{a}x}$. aumentados, aunque el AUC no varía.

Todos los resultados obtenidos son de aumento de la absorción de inhibidores de la proteasa. Se trata de una de las interacciones más conocidas. Al igual que en el libro de la Dra. Olatz Ibarra¹⁴, la explicación obtenida es que los inhibidores de la proteasa metabolizan en el citocromo P450, especialmente en CYP3A4. Al ser el zumo de pomelo un potente inhibidor de CYP3A4, la vida media de estos fármacos se alarga, pudiendo producir toxicidad.

Esta inhibición enzimática tiene dos caras respecto a sus consecuencias. En primer lugar, es importante que el paciente conozca esta interacción, puesto que puede hacer que tienda a sobredosis y toxicidad. Por otra parte, una vez puesto en conocimiento del paciente, sería interesante una disminución de la cantidad de fármaco administrado con una compensación con zumo de pomelo. Esta hipótesis cuenta con la limitación de que no se trata de una inhibición de CYP3A4 uniforme. Ya fue contemplada por otros autores antes, quedando descartada precisamente por ser

impredecible la acción del zumo de pomelo aun repitiendo con exactitud las mismas condiciones. Todo ello se recoge en el artículo referido a este alimento en el Instituto Erickson.¹⁹

Interacciones con proteínas. Sobre estas interacciones se encuentran dos artículos.^{24, 32.} El primero analiza el efecto de *Elvitegravir*, *Cobicistat*, *Emtricitabina* y *Tenofovir*, mientras que el segundo evalúa de forma indirecta las posibles interacciones entre las vitaminas del grupo D y *Ritonavir*, *Dolutegravir*, *Elvitegravir*, *Ripivirina*, *Raltegravir*, *Lamivudina*, *Emtricitabina*, *Tenofovir*, *Abacavir*, *Zidovudina* y *Estabudina*.

Según los datos, esta interacción sí que puede afectar a la absorción de los fármacos antirretrovirales como *Elvitegravir* y *Tenofovir*, reduciendo hasta en un 50% la cantidad de absorción. Por otra parte, la *Emtricitabina* y el *Cobicistat*, no sufren alteración. Este tipo de interacción se desestima en esta revisión ya que los resultados de los dos artículos son contradictorios, puesto que en uno se demuestra interacción y en el otro no. Además, en el estudio aparece una referencia en la que se dice que los resultados de coadministrar los fármacos con proteínas son similares a cuando se administran con otras comidas, no pudiendo establecer si la alteración se debe al contenido proteico. Finalmente, no se encuentra ningún otro estudio o tratado en el que se refleje.

En cuanto a la administración de fármacos antirretrovirales junto con vitaminas del grupo D no se observan alteraciones. Sin embargo, sí que se observa que, al administrar estas vitaminas a pacientes jóvenes con VIH, mejora el recuento CD4/CD8 y el agotamiento inmunológico.³²

Interacciones con suplementos minerales. Acerca de este tipo de interacciones encontramos un artículo^{23.} En este proyecto se evalúan las alteraciones de *Dolutegravir* al coadministrarlo con suplementos de calcio y hierro, centrándose especialmente en las alteraciones en la biodisponibilidad del fármaco. A raíz de los resultados (tabla en anexo 5), se concluye que, si la administración de suplementos minerales fuera esencial, la manera más adecuada de coadministrarlos con *Dolutegravir*, es tomando el fármaco en ayunas y 2h antes, el suplemento mineral.

Sin embargo, este tipo de interacción no se recoge en el tratado de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica de Ribera y Podzamczar²⁰ ni en ninguna otra publicación.

Interacciones con productos naturales. Dentro de este grupo encontramos un solo artículo en el que se estudian los efectos de la coadministración de *Ritonavir* y *Lopinavir* con “panax ginseng”²⁶. En el estudio se pensó que podía afectar a la metabolización y a la eliminación de dichos fármacos de tipo inhibidor de la proteasa. Los resultados son que la coadministración no afecta a la concentración de dichos medicamentos.

En este sentido, hay que destacar que la coadministración de la terapia antirretroviral con medicinas tradicionales basadas en productos naturales se considera no segura. A pesar de no encontrar interacciones en los artículos analizados en este estudio, se desaconseja la coadministración por la enorme variabilidad inherente a este tipo de remedios naturales. Se trata de compuestos con unas concentraciones variables de “principio activo”, en los que en muchas ocasiones no se presta atención a la proporción. No suelen estar abalados por ningún estudio clínico y, en la inmensa mayoría de las veces ni siquiera se notifica al médico para evaluar un posible efecto adverso o tóxico. La comunidad científica coincide con esta discusión, como se recoge en la Convención de Ginebra del 22 de junio de 2004.⁴¹

Por todo ello y, en resumen, consideramos que, debido a las carencias nutricionales que sufren los pacientes VIH positivo, será beneficioso para ellos el uso de suplementos vitamínicos, suplementos minerales y suplementos proteicos, aunque no el uso de medicinas o hierbas tradicionales sin la previa consulta al médico. Sin embargo, se debe hacer un seguimiento estricto e informar al paciente de los síntomas que deben alertarlo de que algo no va bien. El lugar óptimo para esta anamnesis es la consulta de enfermería o el momento de administración de fármacos en el hospital.

Cabe destacar que, a pesar de ser la información de este análisis un conocimiento útil, sería necesario un nuevo estudio acerca de las interacciones que se producen en la TARGA, puesto que al combinar varios fármacos puede haber alteraciones con los alimentos desconocidas hasta el momento y algunos de estos fármacos se estudian por separado en los artículos analizados.

Finalmente, puesto que en ningún artículo se observan efectos secundarios debidos a las interacciones entre los antirretrovirales y los alimentos, parece lógico pensar que debe darse más importancia a las interacciones alimento-medicamento. Esto se debe a que, en las interacciones fármaco-nutriente no se dan efectos secundarios, pero en

las alimento-medicamento, las consecuencias son muy graves para el paciente, ya que en la mayoría de los casos queda en estado de desnutrición, afectando así a su estado general de salud.

Todo este conjunto de interacciones farmacológicas observadas en nuestra revisión y analizadas por otros autores como la Dra. Olatz Ibarra¹⁴, nos aportan una gran información sobre el cuidado que necesitan los pacientes VIH positivo. Los profesionales de salud deben compartir esta información con todos los pacientes que vayan a comenzar la TARGA. Debemos explicarles que se trata de un problema con consecuencias muy perjudiciales para la salud y de sencilla solución.

Debido a que algunas de estas interacciones pueden comprometer seriamente la seguridad de los pacientes o la eficacia terapéutica de los fármacos, es recomendable que todos los profesionales sanitarios estén al tanto de ellas. La enfermería tiene la labor especial de asegurarse de la comprobación sistemática de las interacciones entre fármacos y alimentos en todos los pacientes.

Es un deber de los profesionales de la salud el proporcionar al paciente un plan de cuidados adecuado a su situación, esto es, el tipo de medicamento anti-VIH que precisa, si necesita suplementos nutricionales, qué pauta de administración es más adecuada para él, etc. Dentro de este proyecto común, la enfermera tiene un papel muy importante participando en la valoración del paciente, en el seguimiento por medio de analíticas y entrevistas clínicas, y como parte del equipo multidisciplinar en el diseño del plan de cuidados.

Por ello, se han identificado aquellos diagnósticos enfermeros a tener en cuenta y a aplicar en este tipo de situaciones.

Encontramos de esta manera los siguientes diagnósticos NANDA:

- [00161] Disposición para mejorar los conocimientos.
- [00126] Conocimientos deficientes.
- [00182] Disposición para mejorar el autocuidado.
- [00078] Gestión ineficaz de la salud.

Puesto que el Plan de Cuidados es una herramienta individualizada, estos diagnósticos deberán ser completados y ajustados a cada paciente a través de una

valoración completa y del desarrollo de los objetivos e intervenciones más adecuados para el enfermo en concreto.

La consecuencia del desarrollo y aplicación de este plan de cuidados son numerosos beneficios dentro de una doble vertiente: un paciente más controlado y con mejor estado de salud, y unos profesionales más capacitados para detectar y actuar frente a las interacciones medicamento-alimento de fármacos anti-VIH.

Conclusiones:

1. Existen un gran número de interacciones en pacientes con tratamiento para el VIH, que afectan tanto a la seguridad del enfermo como a la efectividad del fármaco y su actividad terapéutica.
2. Las principales interacciones entre fármacos anti-VIH y alimentos tienen lugar durante el proceso de absorción, alterando la eficacia del fármaco, multiplicando o disminuyendo su efecto y variando el resultado esperado. Por ello, será de vital importancia el control de este nivel farmacocinético.
3. Es muy importante controlar los niveles nutricionales de los pacientes con VIH para evitar las desnutriciones severas ocasionadas por las interacciones alimento-fármaco anti-VIH.
4. El tipo de alimento con el que más interacciones se producen son las grasas, motivo por el cual sería recomendable que los pacientes en tratamiento anti-VIH evitaran un consumo elevado de ellas.
5. La enfermera tiene un papel fundamental en la detección y actuación de este tipo de interacciones porque es la responsable del autocuidado del paciente y tanto del conocimiento terapéutico como de la administración de la medicación.

Bibliografía:

1. 20 Minutos Editora. ¿Son los medicamentos la tercera causa de muerte en el mundo? 20 Minutos [Internet]. 2014 [enero de 2020]; Volumen 1: página 1. Disponible en:
<https://www.20minutos.es/noticia/2233098/0/medicamentos/tercera-causa-muerte/industria-farmaceutica/>
2. San Miguel Samano, MT.; Sánchez Méndez, JL. *Interacciones alimento / medicamento*. [Internet]. Volumen 35. Edición 1. Madrid: IT del Sistema Nacional de Salud; 3 de diciembre de 2011. [3 de diciembre de 2011; enero de 2020]. Disponible en:
https://www.msrebs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol35_1_Interacciones.pdf
3. Portalfarma.com [Internet]. Madrid: Consejo Editorial; 2017. [5 de julio de 2017; enero de 2020]. Disponible en:
<https://www.portalfarma.com/Profesionales/DestacadosProfesionales/Paginas/Interacciones-Medicamentos.aspx>
4. Portal del medicamento [Internet]. Madrid: M.^a Rosa Miranda Hidalgo; 1 de julio de 2019. [1 de julio de 2019; enero de 2020]. Disponible en:
<https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/noticias-destacados/destacados/interaccion-alimento-medicamento>
5. MSDmanuals.com [Internet]. Universidad de California, San Francisco Escuela de Farmacia: Shalini S. Lynch; noviembre de 2016. [noviembre de 2016; enero de 2020]. Disponible en:
<https://www.msdmanuals.com/es/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/factores-que-afectan-la-respuesta-a-los-f%C3%A1rmacos/interacciones-farmacol%C3%B3gicas>
6. Machado de Azevedo, F.; Soares Martins, IM.; Rodrigues Silva Soares, C.S.; Gomes Fazendeiro, P.; Tanferri de Brito, T.; Queiroz Bezerra, A.L. *Administración de medicamentos: conocimiento de los enfermeros del sector de urgencia y emergencia*. [Internet]. Volumen 11. Edición 26. Murcia: Scielo; abril de 2012. [abril de 2012; enero de 2020]. Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412012000200005

7. Cambar, P. J. *Interacciones Medicamentosas*. [Internet]. Volumen 42. Edición 1. Honduras: Rev. Med. Honduras; 1974. [enero de 2020]. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/1974/pdf/Vol42-1-1974-5.pdf>
8. Info-farmacia.com. [Internet]. Zaragoza: Dr. José Manuel López; 20 de marzo de 2013. [21 de marzo de 2013; enero de 2020]. Disponible en: <http://www.info-farmacia.com/bioquimica/metabolismo-de-farmacos-enzimas-cyp3a-sub-familia-del-citocromo-p450>
9. Neurowikia.es. [Internet]. España: Sociedad Española de Neurología; 2014. [2017; enero de 2020]. *Interacciones farmacodinámicas de los FAE*; 1 página [4 pantallas aprox.]. Disponible en: <http://www.neurowikia.es/content/interacciones-farmacodin%C3%A1micas-de-los-fae>
10. Rebollo Beitia, M. *Farmacología*. [Internet]. Volumen 1. Edición 1. Sede alfa y omega: editorial alfa y omega; julio de 2009. [26 de julio de 2009; abril de 2020]. Disponible en: <http://www.masdermatologia.com/PDF/0042.pdf>
11. Who.int. [Internet]. Organización Mundial de la Salud: Consejo Editorial de la OMS; noviembre de 2017. [noviembre de 2017; enero de 2020]. 10 Datos sobre el VIH / sida [aprox. 1 pantalla]. Disponible en: <https://www.who.int/features/factfiles/hiv/es/>
12. García Batlle, C.; Pla Poblador, R. *Revisión de interacciones farmacológicas en un Hospital General*. [Internet]. Volumen 26. Edición 2. Barcelona: Arán Ediciones S.L.; 26 de febrero de 2002. [2002; enero de 2020]. Disponible en: <https://www.sefh.es/fh/2002/n2/7.pdf>
13. Grupo eldiario.es. *Carcedo advierte de un repunte del sida entre los jóvenes*. eldiario.es [Internet]. 2019. [enero de 2020]; volumen 1: página 1. Disponible en: https://www.eldiario.es/sociedad/Carcedo-advierte-repunte-sida-jovenes_0_884712526.html
14. Olatz Ibarra, M. *Farmacología de los Antirretrovirales*. [Internet]. Volumen 2. Edición 1. Hospital de Galdakao: Grupo de Trabajo de la S.E.F.H.; 2002. [2002; enero de 2020]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/2_AF_VIH_2002/2_farmacologia_antirretrovirales.pdf

15. Instituto Gerontológico.com. [Internet]. Madrid: Europa Press; 4 de abril del 2019. [4 de abril de 2019; enero de 2020]. *Un experto dice que los antirretrovirales gratis han hecho de España una meca del turismo sanitario de estos pacientes* [aprox. 1 pantalla]. Disponible en: <http://www.igerontologico.com/noticias/otros/experto-dice-antirretrovirales-gratis-han-4419.htm>
16. Codina, C. *Educación Sanitaria: información al paciente sobre los medicamentos*. [Internet]. Volumen 1. Edición 1. Barcelona: Ediciones Doyma S.L.; 2000. [2000; enero de 2020]. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/esteve/educacionsanitariamedicamentos.pdf>
17. Medwave.cl [Internet]. Chile: Medwave con el Departamento de Medicina del Hospital Clínico Universidad de Chile; mayo de 2006. [junio de 2006; enero de 2020]. *Interacciones medicamentosas*. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Reuniones/medicina/2006/5/2498>
18. Reyes, C. E.; Castillo, E. F.; Castillo S. F. *Nivel de conocimiento de la enfermera sobre administración de medicamentos e interacciones medicamentosas potenciales en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo 2010*. [Internet]. Volumen 5. Edición 1. Universidad Católica de Valencia. Editorial Scientia; 2013. [2013; abril de 2020]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6181518.pdf>
19. Instituto Erickson. *Pomelo y zumo de pomelo*. [Internet]. Volumen 1. Edición 1. Madrid-Los Ángeles: equipo de redacción de IQB; abril de 2010. [3 de mayo de 2010; marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.iqb.es/monografia/fichas/ficha046.htm>
20. Ribera, E.; Podzamczar, D. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica*. [Internet]. Volumen 1. Edición 1. Barcelona, España: Elsevier; 2015. [2015; marzo 2020]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S0213005X15300021&r=28>
21. Arroyo, E.; Borrallo, M.; Hernández, C. *Detección y evaluación de las interacciones potenciales entre medicamentos en una unidad farmacéutica de pacientes externos*. Journal of Pharmacology. 2009. Cartas al director. Servicio

- de Farmacia, Hospital General de Elda, Alicante, España. Disponible en: https://www.sefh.es/fh/109_121v34n06pdf012.pdf
22. Song, I.; Borland, J.; Chen, S.; Wajima, T.; Peppercorn, A.; Piscitelli, S. *Dolutegravir no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de anticonceptivos orales con norgestinato y etinil estradiol*. [Internet]. Volumen 49. Edición 7. EE. UU., Japón: editorial wiley; 2016. [2016; enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25862012>
23. Song, I.; Borland, J.; Arya, N.; Wynne, B.; Piscitelli, S. *Farmacocinética de Dolutegravir cuando se administra con suplementos minerales en sujetos adultos sanos*. [Internet]. Volumen 1. Edición 5. Carolina del Norte, EE. UU: Editorial Wiley; 17 de julio de 2014. [24 de noviembre de 2014; enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25449994>
24. Shiomi, M.; Matsuki, S.; Ikeda, A.; Ishikawa, T.; Nishino, N.; Kimura, M.; Shin, I. *Efectos de una bebida rica en proteínas o una comida estándar en la farmacocinética de Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabina y Tenofovir en sujetos sanos japoneses masculinos: Un estudio aleatorizado, de tres vías de estudio Cruzado*. [Internet]. Volumen 1. Edición 6. Japón: Editorial wiley; 28 de noviembre de 2013. [17 de febrero de 2014; enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615728>
25. Song, I.; Borland, J.; Chen, S.; Patel, P.; Wajima, T.; Peppercorn, A.; Piscitelli, S. *Efecto de los alimentos sobre la farmacocinética del inhibidor de la integrasa Dolutegravir*. [Internet]. Volumen 1. Edición 12. Japón, EE. UU.: Editorial Journals ASM; 2 de diciembre de 2011. [19 de diciembre de 2011; enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22183173>
26. Calderón, M; Chalrez, C.; Gordon, L.; Alfaro, R.; Kovacs, J.; Penzak, S. *Perfil de Influencia de Panax ginseng en el estado estacionario farmacocinético de Lopinavir / Ritonavir (LPV / r) en voluntarios sanos*. [Internet]. Volumen 11. Edición 11. Texas: editorial HHS; noviembre de 2014. [noviembre de 2014; enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25142999>
27. Demarles, D.; Gillotin, C.; Buenaventura-Paci, S.; Vicente, I.; Fosse, S.; Taburet, A. M. *De dosis única farmacocinética de Amprenavir coadministrado con zumo de pomelo*. [Internet]. Volumen 46. Edición 5. París, Francia: Editorial GlaxoSmithKline; 16 de octubre de 2001. [4 de febrero de 2002;

enero de 2020]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11959608>

28. Kupferschmidt, H.; Fattinger, K.; Riem, H.; Follath, F.; Krähenbühl. *El zumo de pomelo incrementa la biodisponibilidad del inhibidor de la proteasa Saquinavir en hombres*. [Internet]. Volumen 45. Edición 1. Zürich, Suiza: Blackwell Science; 25 de abril de 1997. [13 de noviembre de 1997; enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9578182>
29. Kuang, Y.; Deutsch, P.; Haddix, H.; Hesney, M.; Hoagland, V.; Ju, W.; Justice, S.; Osborne, B.; Sterrett, A.; Stone, J.; Woolf, E.; Waldman, S. *De dosis única farmacocinética de Indinavir y el efecto de la comida*. [Internet]. Volumen 42. Edición 2. Filadelfia, EE. UU.: wiley; 17 de marzo de 1997. [1 de noviembre de 1997; enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9527781>
30. Lino, V.; Adair, L.; Allen, L.; Shahab-Ferdows, S.; Hampei, D.; Chasela, C.; Tegha, G.; Daza, E.; Corbett, A.; Davis, N.; Kamwendo, D.; Kourtis, A.; van der Host, C.; Jamieson, D.; Bentley, M. *Las concentraciones plasmáticas de micronutrientes son alteradas por la terapia antirretroviral y suplementos nutritivos basados en lípidos en lactantes infectados por el VIH de las mujeres de Malawi*. [Internet]. Volumen 26. Edición 4. EE. UU.: ASN journal; 11 de febrero de 2015. [5 de junio de 2015; enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26156797>
31. Wang, L.; Chittick, G.; Mc Dowell, J. *De dosis única farmacocinética y la seguridad de Abacavir (1592U89), Zidovudina, Lamivudina y administrar solos y en combinación en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana*. [Internet]. Volumen 43. Edición 2. Carolina del Norte: GlaxoWellcome Inc.; 1999. [de mayo de 1999; enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10390227>
32. Eckard, A.; O’Riordan, M. A.; Rosebush, J.; Thera, S. Habib, J.; Ruff, J.; Labbato, D.; Daniels, J.; Uribe-Leitz, M.; Tangpricha, V.; Chahroudi, A.; McComsey, G. *La suplementación de vitamina D disminuye activación inmune y el agotamiento en la juventud infectada por el VIH-1*. [Internet]. Volumen 23. Edición 4. EE. UU.: GlaxoSmithKline; 1 de enero de 2014. [1 de enero de 2014; enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28994661>

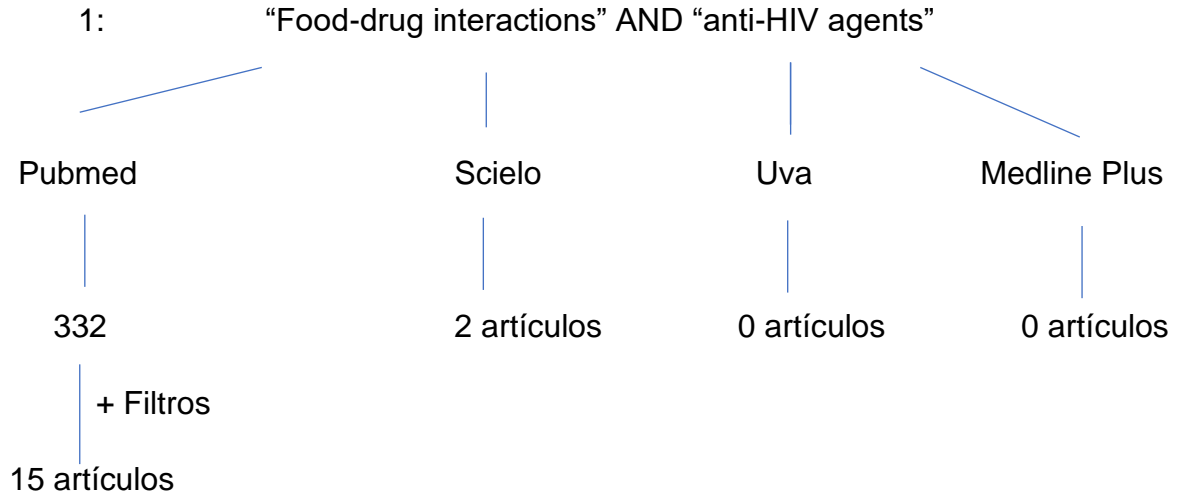
33. Tldrik, T.; Gonçalves, R.; Wyvill, K.; Peer, C.; Siernstein, W.; Leman, K. *Un estudio de Fase 1b de sorafenib (BAY 43-9006) en pacientes con sarcoma de Kaposi*. [Internet]. Volumen 1. Edición 1. Maryland, EE. UU: Editorial the Oncologist; 5 de diciembre de 2016. [16 de diciembre de 2016; enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28341759>
34. Jewell, R.; Pimienta, A.; Gould, E.; Xu, J.; Lou, Y. Davies, M. *La seguridad, tolerabilidad, y perfil farmacocinético de GSK2838232, una novela segunda generación inhibidor de la maduración del VIH, como se evaluó en sujetos sanos*. [Internet]. Volumen 1. Edición 1. Carolina del Norte, EE. UU.: wiley online library; febrero 2019. [15 de mayo de 2018; enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29930812>
35. Adkison, K.; Shachoy-Clark, A.; Fang, L.; Lou, Y.; O'Mara, K.; Berrey, M.; Piscitelli, S. *Farmacocinética y seguridad a corto plazo de 873.140, una novela CCR5 Antagonista, en sujetos adultos sanos*. [Internet]. Volumen 49. Edición 7. Carolina del Norte, EE. UU.: Sociedad Americana de Microbiología; 16 de diciembre de 2004. [11 de abril de 2005; enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15980352>
36. Martínez, P.; Ayala, O.; Cifrian, C. *Las mujeres y el VIH SIDA*. [Internet]. Volumen 7. Edición 2. Madrid: Mainzer S.L.; 1992. [2007; abril de 2020]. Disponible en: http://www.inmujer.gob.es/areasTematicas/AreaSalud/Publicaciones/docs/GuiasSalud/Salud_VII.pdf
37. Bermejo Fraile, B. *Validez y precisión*. [Internet]. Volumen 1. Edición 1. Amim.es: sin Editorial. Septiembre de 2002. [septiembre de 2002; abril de 2020]. Disponible en: <http://www.medena.es/es/comun/fichero.asp?id=53>
38. ViforPharma.es [Internet]. Barcelona: editor ViforPharma; 2008. [2020; abril de 2020]. *Síntomas de la hiperpotasemia*; página 1 [aprox. 1 pantalla]. Disponible en: <https://espacioviforpharma.es/hiperpotasemia/sintomas/>
39. Consumer.es [Internet]. Vizcaya: Montse Arboix; 2012. [11 de mayo de 2012; abril de 2020]. Página 1 [aprox. 1 pantalla]. Disponible en: <https://www.consumer.es/bebe/bajo-peso-en-el-embarazo-un-factor-de-riesgo-para-la-madre-y-el-bebe.html>
40. Oliveira, J.; Rondó, P.; Lima, L.; Fortuna, E.; Yudkin, J. *Efectos de una dosis baja de aceite de pescado en marcadores inflamatorios de brasileños adultos*

infectados por el VIH en terapia antirretroviral: Un estudio aleatorizado, paralelo, controlado con placebo. [Internet]. Volumen 7. Edición 2. Brasil: Editorial mdpi.com; 21 de mayo de 2015. [5 de agosto de 2015; enero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4555133/>

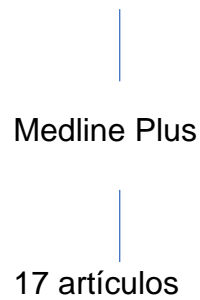
41. Centro de prensa de la OMS. *Nuevas directrices de la OMS para fomentar el uso adecuado de las medicinas tradicionales.* OMS [Internet]. 2004. [2020]; Volumen (1): 2 páginas. Disponible en: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr44/es/>

Anexos:

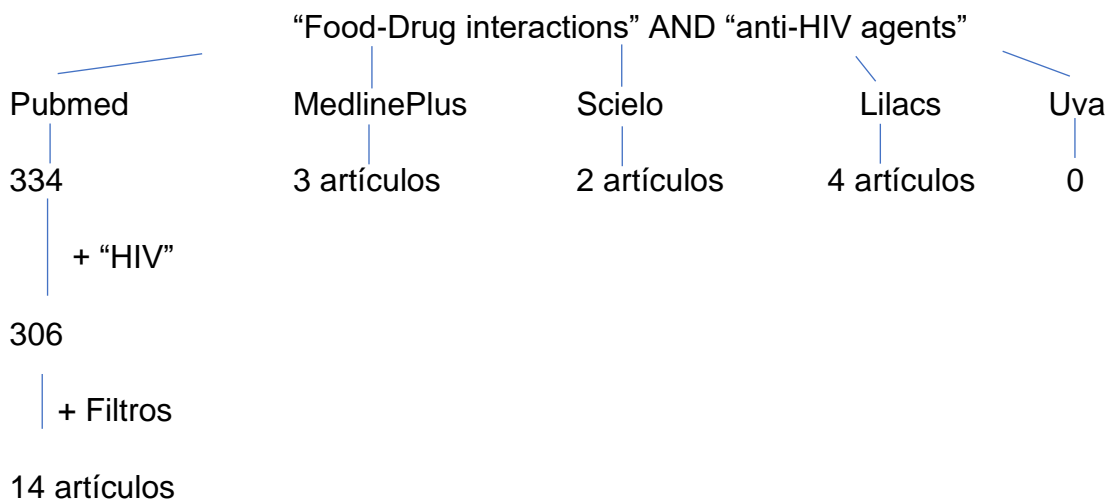
1. Búsquedas bibliográficas 1 y 2:



"Interacciones medicamento-alimento" AND "VIH" AND "grasa"



2:



2. Tabla CASPe:

A/¿Son válidos los resultados del ensayo?

Preguntas "de eliminación"

<p>1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?</p> <p><i>Una pregunta debe definirse en términos de:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados. 	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?</p> <p><i>¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precazmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados? 	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>

B/ ¿Cuáles son los resultados?

<p>7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</p> <p><i>¿Qué desenlaces se midieron?</i></p> <p><i>¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?</i></p>	
<p>8 ¿Cuál es la precisión de este efecto?</p> <p><i>¿Cuáles son sus intervalos de confianza?</i></p>	
<p>6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>

C/¿Pueden ayudarnos estos resultados?

<p>9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?</p> <p><i>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?</p> <p><i>En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?</p> <p><i>Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO</p>

3. Tabla de resultados CASPe.

Art.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Puntos CASPe	8.5	10	11	10	10	11	9	10	10	11	9.5	9	10.5	10	11

4. Tablas generales de resultados.

Artículo	Fármaco a estudio	Alimento de interacción	Fase farmacocinética afectada	Efecto observado	Tipo de estudio	Nº de sujetos a estudio	Resultado obtenido
Artículo 1: GSK2838232	GSK2838232, inhibidor de la maduración del VIH + inhibidores de CYP3A4	Comida alta en grasas (60%) y comida moderada en grasa (30%)	Absorción y biodisponibilidad	Absorción retrasada y más variable.	4 estudios clínicos aleatorizados con doble ciego y cohorte de control con placebo.	124 en 4 estudios (9 mujeres) VIH -	La biodisponibilidad después de una comida grasa es 1,6 veces la del ayuno. Después de una comida de grasa moderada era 1.6 veces el ayuno.
Artículo 2: sorafenib en Sarcoma de Kaposi	Sorafenib + inhibidores del CYP3A4	-	Biodisponibilidad y metabolización	Dificultad para la absorción de nutrientes	Estudio clínico aleatorizado con cohorte de control	10 hombres VIH + (9)	20% anemia, hiperpotasemia 10%, anorexia 10%,
Artículo 3: dolutegravir vs anticonceptivos orales	Dolutegravir + anticonceptivos orales	Comida moderada en grasa (30%)	Biodisponibilidad y metabolización	DTG independiente de las comidas.	Estudio cruzado aleatorizado cruzado con placebo, doble ciego	14 mujeres VIH -	Área bajo la curva de concentración – tiempo 33-66%. DTG independiente de las comidas
Artículo 4: dolutegravir vs suplementos minerales	Dolutegravir	Suplementos minerales de calcio y hierro	Absorción y biodisponibilidad	Disminución de la biodisponibilidad del DTG	Estudio cruzado aleatorizado de 2 cohortes	24 sanos	DTG + ayunas DTG + carbonato cálcico o fumarato ferroso = 36-37% menos efecto // 54-57% menos. DTG + CC o FF + grasas = reducción significativa de efecto del DTG DTG ayunas + CC o FF 2h antes = DTG solo

Artículo 5: Elvitegravir, Cobicistat, emtricitabina, tenofovir vs bebida rica en proteínas	Elvitegravir 150mg Cobicistat 150mg (=ritonavir) Emtricitabina 200mg Tenofovir 300mg	Ausencia de alimentos, presencia de alimentos y batido de proteínas (bajo en calorías)	Absorción y biodisponibilidad Metabolismo en CYP3A	Baja efecto en ayunas de la TARGA	Estudio cruzado aleatorizado, de dosis única en tres periodos	12 varones sanos VIH -	Elvitegravir con bebida proteica baja AUC, en ayunas baja 50-55% C _{máx} . Y AUC. Igual con bebida que desayuno. Cobicistat no cambios. Emtricitabina no cambios Tenofovir en ayunas disminuye la C _{máx} y AUC en un 28%.
Artículo 6: lopinavir, ritonavir vs panax ginseng	Lopinavir y ritonavir	Panax ginseng	Metabolización	El panax ginseng disminuye la acción de CYP3A4 = acción de ritonavir ltv	Estudio aleatorizado	12 hombres y 4 mujeres sanos VIH -	En co-administración, 0 cambios. No alteró las [] lgv o ritonavir
Artículo 7: efecto de los alimentos sobre la farmacocinética del inhibidor de la integrasa dolutegravir	Dolutegravir	Comida con bajo contenido en grasa (7%), moderada en grasa (30%) y alta en grasa (63%).	Absorción y biodisponibilidad.	Los alimentos reducen la absorción y aumentan la exposición DTG plasma.	Estudio clínico aleatorizado	24 sujetos hombres y mujeres sanos.	La exposición del DTG aumentó en un 33%, 41% y 66% con comida baja, moderada y alta en grasa (comparado con el ayuno). El DTG se absorbió en 3h, 4h y 6h. DTG mayor grasas: más concentración, más AUC y más T _{1/2} . Raltegravir efecto - 46%, +13% con comida moderada en grasa y x2 en comidas con alto [] grasas

Artículo 8: farmacocinética y seguridad a corto plazo de 873.140 (CCR antagonista)	873.140	Ayunas o con desayuno estándar rico en grasas	Absorción	La comida rica en grasa retrasa la absorción	Estudio clínico aleatorizado con doble ciego con 3 cohortes	70 adultos sanos	Una comida alta en grasas duplicó la exposición sistémica del compuesto
Artículo 9: Amprenavir con zumo de pomelo	Amprenavir	Zumo de pomelo	Metabolismo de primer paso.	El zumo de pomelo inhibe Citocromo 450 CYP3A4	Estudio abierto aleatorizado	6 hombres y 6 mujeres sanos.	Cm _{max} . Y T _{max} . aumentaron al administrar el fármaco con el zumo de pomelo. AUC no se vio afectada. No se consideró significativo.
Artículo 10: abacavir, zidovudina, lamivudina farmacocinética y seguridad	abacavir	Alimentos Grasas	Absorción.	Retraso en la absorción y concentración alcanzada.	Estudio clínico aleatorizado abierto	15 adultos VIH + (13 hombres y 2 mujeres)	Disminuyó un 45% la media de Cm _{max} . Un retardo de 1h en T _{max} . Y una disminución del 10 al 24% de la AUC media. De ZDV. En abacavir, una comida rica en grasas redujo en un 47% y T _{max} . Aumentó en 2h.
Artículo 11: saquinavir y el zumo de pomelo	Saquinavir	Zumo de pomelo	Biodisponibilidad por metabolización en CYP 3A4	El zumo de pomelo puede incrementar la biodisponibilidad de saquinavir	Estudio clínico aleatorizado abierto.	8 hombres sanos VIH -.	La absorción de saquinavir se incrementa con la ingesta de comida. Saquinavir aumenta su biodisponibilidad con el zumo de pomelo en un 100% (similar a duplicar la dosis).

Artículo 12: indinavir y el efecto de comida	indinavir	Desayuno de alto contenido en grasa, proteínas y alto en calorías.	Absorción	La comida puede disminuir la absorción.	Estudio clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo	25 varones sanos VIH-	La alta [] grasa dio lugar a una disminución del AUC y Cm _{max} ., aunque aumentó el T _{max} . Lo que indica una absorción reducida y retardada del fármaco. La comida baja en grasa no altera significativamente la absorción de indinavir (variaciones no significativas).
Artículo 13: las [] plasmáticas de micronutrientes son alteradas por TARGA en lactantes infectados por el VIH	Lamivudina, zidovudina y nevirapina. Ritonavir y lopinavir.	Nutrientes	Absorción	Dificultad de absorción de nutrientes	Estudio clínico aleatorizado con cohorte de control	709 mujeres VIH +.	TARGA y LNS: se encontraron interacciones significativas en la absorción de folato, vit. B12, TfR. Las [] de folato fueron mejores en LNS con HAART o sin HAART. TARGA valores más bajos de folato que LNS. La vit B12, fue mejor absorbida en LNS que en HAART. HAART + LNS = menos B12. Las [] de TfR menores en TARGA que con LNS. Las mujeres que toman MVPI tenían menores concentraciones de folato con LNS o sin LNS. MVPI con LNS =

							menores niveles de B12. MVPI = mayor Tfr- Nefinavir + LNS: más bajo el folato. Nefinavir sin LNS = mejor nivel de B12. Nefinavir = más Tfr. LNS sólo = más folato y B12.
Artículo 14: la Vit. D disminuye el agotamiento inmunológico en pacientes jóvenes VIH +.		Vitamina D.		La vit. D mejora el agotamiento inmunológico.	Estudio clínico aleatorizado de control con doble ciego	51 sujetos VIH +.	Los recuentos de CD4/CD8 aumentaron respectivamente según la cantidad de vitamina D administrada. No hay interacciones con los fármacos antirretrovirales Ritonavir, dolutegravir, elvitegravir y ripoivirina, raltegravir, lamivudina, emtricitabina, tenofovir, abacavir, zidovudina y estabudina. No mejora la masa ósea.
Artículo 15: efectos de una dosis baja de aceite de pescado en los marcadores inflamatorios	ART	Aceite de pescado			Estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo	83 sujetos VIH +	El aceite de pescado no afectó al fibrinógeno, factor Vlll o CRP.

Artículo 16?: de revisión bibliográfica: variaciones de la biodisponibilidad del inhibidor de la proteasa Saquinavir en hombres.	Saquina-vir	Zumo de pomelo	Absorción y biodisponibilidad	El zumo de pomelo aumenta la biodisponibilidad de Saquinavir	Estudio clínico aleatorizado cruzado	8 varones VIH negativo	El Saquinavir administrado intravenoso no sufrió ninguna alteración. El Saquinavir oral: C _{máx.} y T _{máx.} no fueron afectadas. Sí que se observan dos picos de absorción de 1.5. Se calculó que el AUC se duplicaba.
--	-------------	----------------	-------------------------------	--	--------------------------------------	------------------------	---

5. Tabla interacciones con suplementos minerales:

Administración conjunta	Dolutegravir	Ayunas	Carbonato cálcico	Fumarat o ferroso	Grasas	2h de espacio	Efecto del fármaco
Caso 1:	X	X					Efecto considerado normal
Caso 2:	X		X				Reducción del efecto en un 33-36%
Caso 3:	X			X			Reducción del efecto en un 54-57%
Caso 4:	X		X		X		Reducción significativa
Caso 5:	X			X	X		Reducción significativa
Caso 6:	X	X	X			X	Efecto considerado normal
Caso 7:	X	X		X		X	Efecto considerado normal