
INTERACCIONS ENTRE ELS ALIMENTS I ELS ANTIMICROBIANS ORALS D'ÚS SISTÈMIC

- REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA -

Treball Final de Màster Nutrició i Salut

Autor/a: Maria Jaume Gaya
Director/a: María Josefa Alonso Osorio

Octubre 2019-Febrer 2020



Aquesta obra està subjecta a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.ca>)

Índex

Resum	3
Abstract.....	3
1. Introducció	5
2. Objectius	5
3. Metodologia	11
4. Resultats	13
5. Discussió.....	26
6. Aplicabilitat i noves línies de recerca.....	30
7. Conclusions	32
8. Bibliografia	33

Resum

Introducció: Les interaccions farmacològiques entre els antimicrobians i els aliments poden interferir en l'efectivitat o la seguretat dels pacients. Tenint en compte l'ús racional dels medicaments i la necessitat de combatre la resistència antimicrobiana, aquestes s'han de tenir en compte a l'hora de prescriure, dispensar i administrar antimicrobians.

Objectiu: revisar i resumir l'evidència disponible de les interaccions entre aliments i els antibacterians d'ús sistèmic comercialitzats a Espanya per administració per via oral.

Metodologia: per identificar els antimicrobians d'ús sistèmic comercialitzats a Espanya per administració per via oral es va consultar l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. Un cop identificats, es va consultar la fitxa tècnica, bases de dades (Botplus®, Micromedex®, Lexicom®, UptoDate®), la guia de pràctica clínica i la recerca bibliogràfica a PubMed amb la següent estratègia de recerca: ("Food-Drug Interactions"[Mesh]) AND ("Anti-Infective Agents"[Mesh] OR "Anti-Infective Agents"[Pharmacological Action]).

Resultats: s'han elaborat taules per sintetitzar la informació i establir les recomanacions d'administració dels diferents antimicrobians, tenint en compte els aliments.

Discussió: s'han descrit interaccions clínicament rellevants entre antimicrobians i aliments. Disposar-ne de forma clara pot millorar la informació als pacients, identificació els buits de coneixement i la investigació en aquest àmbit.

Aplicabilitat noves línies d'investigació: la investigació en matèria d'interaccions i aliments a la pràctica clínica diària pot ser un camp interessant i rellevant a l'hora d'establir les recomanacions d'administració.

Conclusions: s'han identificat els antimicrobians sistèmics per via oral comercialitzats a Espanya. Una quantitat no despreciable presenta algun tipus d'interacció amb els aliments.

Paraules clau

Revisió, interaccions, aliments, fàrmacs, antimicrobians.

Abstract

Introduction: Pharmacological interactions between antimicrobials and foods may interfere with the effectiveness or safety of patients. Given the rational use of medicines and the need to combat antimicrobial resistance, these must be taken into account when prescribing, dispensing and administering antimicrobials.

Objective: To review and summarize the available evidence of interactions between food and systemic antibacterial drugs marketed in Spain by oral administration.

Methodology: Spanish Agency for Medicines and Health Products was consulted to identify systemic antimicrobials marketed in Spain by oral administration. Once identified, drug product labelling, drug-databases (Botplus®, Micromedex®, Lexicom®, UptoDate®), clinical practice guide, and literature search were consulted on PubMed with the following search strategy: ("Food- Drug Interactions "[Mesh]) AND (" Anti-Infective Agents "[Mesh] OR" Anti-Infective Agents "[Pharmacological Action]).

Results: Tables have been developed to summarize the information and to establish the recommendations for the administration of the different antimicrobials, taking into account food.

Discussion: Clinically relevant food-antimicrobial interactions have been described. Having it clear can improve patient information, identify gaps in knowledge and research in this field.

Applicability of new lines of research: Interaction and food research in daily clinical practice can be an interesting and relevant field in establishing management recommendations.

Conclusions: Systemic antibacterial drugs marketed in Spain by oral administration have been identified. Food-drug interactions are common.

Key words

Review, food-drug interactions, antimicrobial drug, drug interactions.

1. Introducció

Tot i que la investigació farmacològica es centra en el desenvolupament de nous fàrmacs per millorar l'eficàcia o la seguretat del tractament de les malalties més prevalents, no s'hauria de deixar de banda la necessitat d'aprofundir en els fàrmacs ja comercialitzats. Així els professionals sanitaris tenim la responsabilitat de garantir l'ús racional dels medicaments, de manera que els pacients els medicaments més adequats en la dosi i posologia correcta per obtenir els millors resultats en efectivitat i seguretat. (1) En aquest context, és important tenir en compte conceptes com les interaccions que poden esdevenir entre els fàrmacs administrats i altres substàncies presents a l'organisme que poden interferir en aquest efecte. Aquestes substàncies poden ser fàrmacs, nutrients o tòxics, entre altres.

Les interaccions dels aliments i els medicaments es defineixen com l'aparició d'efectes diferents als esperats quan s'administren conjuntament i són la conseqüència de la seva interrelació física, química o fisiològica. (2) Aquestes interaccions poden produir efectes negatius des d'irrellevants clínicament fins a molt greus, però també poden ser positius i útils en terapèutica perquè millorin l'eficàcia o disminueixin efectes adversos. (3)

La fitxa tècnica és el document oficial que l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) posa a disposició dels ciutadans i els professionals sanitaris, i que conté tota la informació disponible del fàrmac. Un dels apartats que es descriuen és la forma d'administració dels medicaments i les interaccions amb altres fàrmacs o aliments. (4) De fet, des del 2006 la "Food Drug Administration" (FDA), que és l'agència reguladora d'Estats Units, recomana realitzar estudis de biodisponibilitat dels medicaments orals administrats en dejú i amb aliments, per demostrar la bioequivalència entre ambdues situacions. (5) Però, per desgràcia, a vegades aquesta informació és escassa; especialment en poblacions especials com en pediatria, geriatria, malalts amb insuficiència renal o hepàtica i polimedicats. (4)

Amb el temps, es van publicant estudis específics o casos clínics que valoren aspectes concrets en condicions clíniques reals que poden modificar les condicions d'ús. Així, a l'hora de prendre decisions a la pràctica clínica diària, a més de la fitxa tècnica, es consulten altres fonts d'informació. (6)

En general, l'evidència publicada aborda el tema des d'un punt de vista teòric i poc pràctic que impedeix prendre decisions en la pràctica clínica diària. Així, des de diferents àmbits assistencials de la farmàcia, s'ha posat de manifest aquesta necessitat de potenciar el coneixement i aplicar mesures pràctiques a l'hora d'establir recomanacions per l'administració de fàrmacs amb o sense aliments, ja que l'efectivitat i la seguretat dels pacients pot estar en joc. (6)

Vilaplana va publicar un document al 2002 que exposava la interacció entre aliment i medicament des de la farmàcia comunitària. En aquest, es posa de manifest la necessitat d'abordar el tema també des de la farmàcia comunitària com àmbit assistencial. En la publicació es contextualitza el mecanisme d'interacció i s'exposen els exemples més ben descrits perquè no passis desapercibuts a la pràctica diària com la interacció entre inhibidors de la MonoAmino Oxidasa i les tiamines de la dieta, la interacció entre metronidazol i etanol i les interaccions de quinolones i tetraciclins amb els cations bivalents. (7)

De la mateixa manera, una farmacèutica d'atenció primària va publicar una entrada al bloc de Societat Espanyola de Farmacèutics d'Atenció Primària (SEFAP), exposant la necessitat de tenir en compte aquesta interacció i exposant exemples de rellevància clínica. (8)

Per exemple, la Societat Espanyola de Farmàcia Hospitalària (SEFH) va analitzar les interaccions entre fàrmacs citotòxics i aliments. Dels estudis publicats sobre antineoplàstics orals entre el 2002 i 2006, el 10% es centraven en les interaccions fàrmac-aliment, però d'aquest només l'1% provenia d'assajos clínics. Així, es posen de manifest os reptes: el primer és que la fitxa tècnica aprovada per les autoritats sanitàries pot no haver tingut en compte aquesta interacció i el segon és que la informació que proporciona la pràctica assistencial està sotmesa a més biaixos i més variabilitat que els assajos clínics. (9)

El "Sistema Nacional de Salud" va publicar al 2011 un Informe Terapèutic que posava de manifest la necessitat de tenir en compte aquests aspectes a l'hora de prescriure, dispensar i administrar un medicament. Aquest document és una referència nacional que exposa que les interaccions entre fàrmacs i aliments no són tant fàcils de detectar com les interaccions entre fàrmacs ja que es disposa de menys informació, encara que la freqüència potencial sigui major. (6)

Per tal d'establir un marc teòric de referència, l'Informe terapèutic descriu els tipus d'interaccions que es poden donar i com es classifiquen en funció del mecanisme d'acció i els efectes sobre la salut dels pacients: (6)

- **Interaccions físico-químiques:**

Són aquelles reaccions que es produeixen sense la interferència dels processos fisiològics i sol produir una reducció de la quantitat de fàrmac o nutrient absorbit. Per exemple, el contacte de la tetraciclina amb la llet, fa que es formin uns complexos insolubles entre la tetraciclina i el calci que n'impedirán la seva absorció.

- **Interaccions farmacocinètiques**

Són aquelles interaccions que es produeixen durant els processos fisiològics que origina canvis en la concentració plasmàtica o en el lloc d'acció del fàrmac o el nutrient. És a dir, es produeix una alteració en el procés farmacocinètica conegut com LADME del fàrmac o del nutrient o d'ambdós.

El LADME és el procés farmacocinètica d'Alliberació, Absorció, Distribució, Metabolisme i Eliminació al qual està exposat qualsevol substància que s'incorpora a l'organisme de l'ésser humà. Cadascun d'aquests processos determina la concentració de substància que es presenta a l'organisme i, per tant, l'efecte que tindrà sobre aquest.

Es tracta d'un procés molt complex en el que participen moltes substàncies i és el mecanisme d'acció més freqüent de les interaccions entre fàrmacs i també entre fàrmacs i nutrients.

Per exemple, si un nutrient i el fàrmac es metabolitzen pel mateix isoenzím, poden competir i interferir en la concentració de fàrmac lliure que conté el plasma. O un altre exemple seria el cas del suc de pomelo que és un inhibidor de l'isoenzím 3A4 que metabolitza molts fàrmacs. Així el consum de suc de pomelo, pot augmentar significativament la concentració de fàrmacs com les estatines, produint efectes adversos a dosis aparentment terapèutiques.

A vegades, la interacció es produeix per la combinació d'un procés físico-químic que afecta la farmacocinètica. Per exemple, si la ingesta d'un nutrient modifica el pH de l'estómac, pot alterar l'absorció del fàrmac. Un altre exemple seria la hipovitaminosi de vitamines liposolubles produïda per l'administració d'orlistat que és un medicament indicat en l'obesitat que impedeix l'absorció de greixos de la ingesta.

- **Interaccions farmacodinàmiques:**

Són aquelles interaccions que es produeixen en el lloc d'acció per sinèrgia de l'efecte o bé antagonisme. Un exemple característic és la depressió del sistema nerviós central que es veu augmentada per l'administració concomitant de depressors d'aquest com les benzodiazepines i l'alcohol. O per exemple l'efecte antabús que s'experimenta quan s'associa l'antimicrobià metronidazol i l'alcohol.

A més, els antimicrobians són uns fàrmacs que reuneixen unes característiques diferents de la resta. Aquests, a més d'afectar el pacient al qual se li ha administrat, també tenen un impacte ecològic i l'entorn. És a dir, són capaces de produir esdeveniments adversos en persones que no han pres el medicament. És a dir, un pacient que mai no ha pres un antimicrobià, es pot infectar per un bacteri multirresistent i provocar-li conseqüències greus per la salut.

Així, la resistència antibiòtica és un amenaça per la salut pública a nivell mundial. Així, la rellevància del problema es fa ressò a la Organització Mundial de la Salut o la Unió Europea (UE). A Espanya, segons les dades del 2016 del Conjunt Mínim Bàsic de Dades (CMBD), van morir 2.956 persones degut a una infecció per bacteries resistents. A més, el tractament d'aquestes infeccions suposa un augment de la despesa de 1.500 milions d'euros anuals a la UE. S'estima que si no s'intervé en l'evolució de la resistència, en 35 anys, les infeccions per bacteries multirresistents serà la primera causa de mort a Espanya arribant als 40.000 morts per any. (10)

Combatre la resistència antimicrobiana és una prioritat per la UE que va iniciar una estratègia comú que es va formalitzar al 2011 amb el Pla Director d'Acció sobre Resistències a antibiòtics. En el cas d'Espanya, es va publicar 2014 "Plan Nacional frente a Resistencia a los Antibióticos" (PRAN). Aquestes iniciatives tenen com objectiu establir les bones pràctiques en els àmbits relacionats amb les resistències que inclou: vigilància, prevenció, control, accessibilitat i medi ambient. En aquest

context, una de les estratègies en els que els professionals sanitaris podem contribuir en la lluita contra les resistències és amb l'ús racional dels antimicrobians. Per fer-ho és important conèixer les característiques de cadascun d'ells per poder optimitzar la farmacocinètica i la farmacodinàmica per obtenir la màxima efectivitat amb la millor seguretat pel pacient i per l'entorn. Per tant, conèixer la forma d'administració dels antimicrobians, així com les interaccions amb altres fàrmacs o amb els aliments, pot millorar l'ús i, per tant, els resultats. (10)

Per tant, tot i que la utilització d'antimicrobians és molt àmplia, establir l'esquema terapèutic més eficaç i segur a la pràctica diària és complexa. És per això, que és necessari resumir de manera clara i senzilla l'evidència disponible sobre les interaccions entre aliments i fàrmacs per simplificar la pràctica diària dels farmacèutics que treballen a l'àmbit assistencial i optimitzar l'ús dels antimicrobians ja que són un fàrmacs crítics per la salut pública actual i futura del nostre entorn.

En aquesta línia, al 2018 Pino-Marín et. al. van publicar una revisió estructurada de les interaccions dels antibiòtics amb aliments o altres fàrmacs amb el grau de rellevància clínica. Es van centrar en les interaccions fàrmac-fàrmac o fàrmac-aliment que interferien en l'absorció del fàrmac i per tant alteraven la velocitat o la magnitud d'aquesta. (11)

De la mateixa manera, la Generalitat de Catalunya al 2018 va publicar un butlletí d'informació terapèutica revisant les interaccions entre fàrmacs i aliments. En el cas dels antiinfecciosos, es van destacar les següents interaccions:: cefuroxima-axetilo (que l'administració amb aliments, millora l'absorció), Isoniazida (l'administració amb aliments pot reduir la biodisponibilitat del fàrmac fins un 50%), azitromicina (que en càpsules s'administra en dejú però es pot prendre amb aliments en el cas de comprimits o sobres) i quinolones i tetraciclins que s'ha d'evitar l'administració de làctics, complexos multivitamínics, suplementos de ferro o aliments enriquits amb minerals. (12)

Per tant, es considera necessari identificar les interaccions descrites entre als antimicrobians disponibles al nostre entorn i els aliments, per tal d'establir recomanacions d'administració d'aquests, basades en l'evidència per garantir l'ús racional dels antimicrobians en un entorn on cada cop és més important l'optimització

de la seva utilització. A més, els farmacèutics tenen un paper important en identificar possibles interaccions i posar en coneixement d'altres professionals sanitaris com infermeres i metges les recomanacions d'administració dels medicaments.

2. Objectius

L'objectiu general és realitzar una revisió de l'evidència publicada sobre interaccions entre aliments i fàrmacs antimicrobians, per tal d'establir les recomanacions d'administració d'aquests.

Els objectius específics són: identificar els antibacterians d'ús sistèmic comercialitzats a Espanya que s'administrin per via oral, conèixer l'efecte que pot produir en l'efectivitat o la seguretat dels antimicrobians la interacció amb els aliments i establir recomanacions d'administració clares i senzilles sobre aquestes.

Les preguntes investigables que s'han plantejat a l'hora de portar a terme la revisió són les següents:

1. Els pacients diagnosticats d'infeccions bacterianes a Espanya, de quins fàrmacs antimicrobians d'ús sistèmic administrats per via oral disposen?
2. En els pacients en tractament amb antibacterians d'ús sistèmic administrats per via oral, quin efecte poden tenir els aliments administrats concomitantment en la seva efectivitat i/o seguretat?
- 3- En els pacients en tractament amb antibacterians d'ús sistèmic administrats per via oral, quines recomanacions d'administració s'han d'establir pel que fa a la relació entre aliments i fàrmac?

3. Metodologia

El treball consisteix en una revisió sobre l'evidència publicada sobre les interaccions entre aliments i els antimicrobians comercialitzats a Espanya.

Per tal d'identificar els fàrmacs antibacterians d'ús sistèmic administrats per via oral que estan autoritzats i comercialitzats a Espanya, es va consultar la plana web del "Centro de Información de Medicamentos y Productos Sanitarios" (CIMA) de l'AEMPS (4) que s'encarrega de posar a disposició dels ciutadans i els professionals sanitaris aquesta informació. Així es tracta d'una base de dades que permet realitzar la recerca per principi actiu, medicament, codi nacional o grup terapèutic; de manera que es pot consultar l'estat d'autorització i comercialització dels medicaments, així com la fitxa tècnica i el prospecte d'aquests.

A més, es va completar i confirmar la informació obtinguda mitjançant la consulta a la "Base de Datos de Medicamentos del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos" (BOT plus 2®) que és una base de dades que conté informació sobre els medicaments autoritzats a Espanya. (13) En aquesta es pot obtenir informació del producte, des de l'estat de la comercialització com les característiques del medicament.

D'aquesta manera es va obtenir el llistat d'antimicrobians comercialitzats a Espanya.

Per abordar el segon objectiu específic que consistia en conèixer l'efecte que pot produir la interacció entre els aliments i els antimicrobians sobre la seguretat o l'efectivitat d'aquests, es van consultar en una primera fase les dues fonts d'informació següents:

- a) La fitxa tècnica del medicament, disponible a l'aplicació de la CIMA de l'AEMPS (4),
- b) La BOT plus 2® (especialment en els casos en què la fitxa tècnica no especificava la informació o bé no es podia consultar perquè la fitxa tècnica no estava disponible a l'aplicació de l'AEMPS). (13)

A continuació es van consultar altres bases de dades de medicaments com:

- a) Micromedex® que és una base de dades americana de pagament que és propietat de “IBM Watson Health” i conté la síntesi de la informació rellevant dels medicaments que havia elaborat prèviament l’empresa de Thomson® i és especialment reconeguda per incorporar informació rellevant d’interaccions dels medicaments. (14)
- b) Una guia de pràctica clínica considerada de referència a nivell nacional com a en teràpia antimicrobiana com la “Guia Mensa”. (15)
- c) La base de dades UpToDate® que conté la informació de Lexicomp® que també és una base de dades americana sobre medicaments i també és d’accés restringit. (16,17)

A més, per tal de complementar la síntesi d’informació, es va realitzar una revisió de l’evidència disponible sobre el tema. La recerca bibliogràfica es va realitzar amb la base de dades de PubMed. Utilitzant amb les paraules claus que corresponen als següents estratègia de recerca MESH: ("Food-Drug Interactions"[Mesh]) AND ("Anti-Infective Agents"[Mesh] OR "Anti-Infective Agents"[Pharmacological Action]). (18)

Es van descartar totes les entrades que parlaven d’interaccions d’animals, així com els estudis que exposaven interaccions de fàrmacs experimentals o no comercialitzats a Espanya; a més es van descartar els antimicrobians no antibacterians com és el cas d’antivirals, antifúngics i antiparasitaris.

4. Resultats

Per tal de conèixer de quins fàrmacs antimicrobians d'ús sistèmic administrats per via oral disposen els pacients diagnosticats d'infeccions bacterianes a Espanya, s'ha elaborat una taula que resumeix els principis actius, associacions i presentacions que estan comercialitzades a Espanya. Així, s'han inclòs els grups de la classificació anatòmica terapèutica (ATC) J01 (antimicrobians d'ús sistèmic) i J04 (antituberculosos d'ús sistèmic) autoritzats i comercialitzats actualment a Espanya amb les diferents presentacions (veure taula 1).

Per valorar l'efecte dels aliments sobre la seguretat i efectivitat dels antibacterians d'ús sistèmic, un paràmetre farmacocinètica crític és la biodisponibilitat d'aquests. És a dir, la quantitat de fàrmac que s'absorbeix al tracte gastrointestinal i és capaç d'assolir la circulació sistèmica. Habitualment s'expressa en magnitud com un percentatge. Així, l'administració concomitant amb aliments pot augmentar o disminuir aquesta percentatge.

Cal tenir en compte un altre paràmetre farmacocinètica que és la velocitat d'absorció. Aquesta depèn de la velocitat del buidatge gàstric i, per tant, menjades copioses o riques en greixos poden reduir la velocitat d'absorció de qualsevol fàrmac pel simple fet de retardar el pas del medicament de l'estómac a l'intestí prim. En el cas dels antibiòtics, si la velocitat d'absorció és un paràmetre important, s'haurà de tenir en compte a l'hora de decidir la via d'administració (oral, intravenosa o intramuscular) i d'establir les recomanacions dietètiques dels pacients en tractament amb antimicrobians. (4)

Així, s'ha elaborat una taula que resumeix els principis actius dels antibacterians d'ús sistèmic que estan comercialitzats a Espanya per administració oral amb la biodisponibilitat i l'efecte que poden tenir els aliments sobre aquesta. (veure taula 2).

Taula 1: Antibacterians d'ús sistèmic comercialitzats a Espanya administrats per via oral

ATC	Principi actiu	Presentacions
J01AA02	Doxiciclina	Càpsules, comprimits, dragees, i suspensió
J01AA08	Minociclina	Càpsules
J01CA01	Ampicil·lina	Càpsules i comprimits
J01CA04	Amoxicil·lina	Càpsules, comprimits, sobres i suspensió
J01CE02	Fenoximetilpenicil·lina	Càpsules i sobres
J01CF02	Cloxacil·lina	Càpsules i suspensió
J01CR02	Amoxicil·lina/Clavul·lànic	Comprimits, sobres i suspensió
J01DB01	Cefalexina	Càpsules
J01DB05	Cefadroxil	Càpsules i suspensió
J01DC02	Cefuroxima	Comprimits, sobres i suspensió
J01DC04	Cefaclor	Càpsules i suspensió
J01DD08	Cefixima	Càpsules i suspensió
J01DD16	Cefditorè pivoxil	Comprimits
J01EA01	Trimetoprim	Càpsules i suspensió
J01EC02	Sulfadiazina	Comprimits
J01EE01	Sulfametoxazol/trimetoprim	Comprimits i suspensió
J01FA01	Eritromicina etilsuccinat	Càpsules, comprimits, sobres i suspensió
J01FA02	Espiramicina	Comprimits
J01FA06	Roxitromicina	Comprimits
J01FA07	Josamicina	Comprimits i suspensió
J01FA09	Claritromicina	Comprimits, comprimits retard sobres i suspensió,
J01FA10	Azitromicina	Càpsules, comprimits, sobres i suspensió
J01FF01	Clindamicina	Càpsules
J01FF02	Lincomicina	Càpsules
J01MA01	Ofloxací	Comprimits
J01MA02	Ciprofloxací	Comprimits i suspensió
J01MA06	Norfloxací	Comprimits
J01MA12	Levofloxací	Comprimits
J01MA14	Moxifloxací	Comprimits
J01RA04	Espiramicina/Metronidazol	Comprimits
J01XC01	Àcid fusídic	Comprimits
J01XD01	Metronidazol	Comprimits i suspensió
J01XD02	Tinidazol	Comprimits
J01XE01	Nitrofurantoïna	Comprimits i suspensió
J01XX01	Fosfomicina	Càpsules i suspensió
J01XX08	Linezolid	Comprimits i suspensió
J01XX11	Tedizolid	Comprimits
J01XX91	Fosfomicina trometamol	Sobres
J04AB02	Rifampicina	Càpsules i suspensió
J04AB04	Rifabutina	Càpsules
J04AC51	Isoniazida/Piridoxina	Comprimits
J04AK01	Pirazinamida	Comprimits
J04AK02	Etambutol	Comprimits
J04AK06	Delamanid	Comprimits
J04AM02	Rifampicina/Isoniazida	Comprimits
J04AM05	Rifampicina/Isoniazida/Pirazinamida	Comprimits
J04AM06	Rifampicina / Pirazinamida / Etambutol / Isoniazida	Comprimits

Taula 2: Efecte dels aliments sobre l'efectivitat dels fàrmacs: Biodisponibilitat dels antibacterians orals d'ús sistèmic

Principi actiu	Biodisponibilitat	Efecte dels aliments a la biodisponibilitat
Amoxicil·lina	70-80 %	No afecten la BD
Amoxicil·lina/Clavul·lànic	60-80%	No afecten la BD
Ampicil·lina	45%	Redueixen fins un 50% la BD
Azitromicina	37%	No afecten la BD, excepte en càpsules que redueixen la BD
Cefaclor	60%	No afecten la BD
Cefadroxil	85%	No afecten la BD
Cefalexina	95%	Redueixen fins un 10% la BD
Cefditorè pivoxil	15-20 %	Augmenten la BD
Cefixima	40-50 %	No afecten la BD
Cefuroxima	37-52% *	Augmenten la BD
Ciprofloxací	70-80 %	No afecten la BD, excepte aliments amb cations (suplements, làctics o sucres enriquits)
Claritromicina	50%	No afecten la BD
Clindamicina	90%	No afecten la BD
Cloxacil·lina	43%	Redueixen considerablement la BD
Delamanid	No s'especifica	Augmenten la BD (fins a 2,7 cops)
Doxiciclina	93%	Redueixen fins un 20% la BD
Eritromicina etilsuccinat	35-75 %	No afecten la BD (eritromicina base si que la redueixen)
Espiramicina	60%	No afecten la BD
Etambutol	80%	No afecten la BD
Fenoximetilpenicil·lina	60%	Redueixen fins un 50% la BD
Fosfomicina càlcica	30-40 %	No afecten la BD
Fosfomicina trometamol	37%	Redueixen la BD
Fusídic (àcid)	85%	No afecten la BD
Isoniazida	90%	Redueixen considerablement la BD
Josamicina	35%	Redueixen fins un 50% la BD
Levofloxací	99-100 %	No afecten la BD
Lincomicina	20-30 %	Redueixen fins un 60% la BD
Linezolid	100%	No afecten la BD
Metronidazol	99-100 %	No afecten la BD
Minociclina	95%	No afecten la BD
Moxifloxací	91%	No afecten la BD
Nitrofurantoina	87%	Augmenten fins un 94% la BD
Norfloxací	30-40 %	No afecten la BD, excepte làctics que poden reduir un 40% la BD
Ofloxací	95%	No afecten la BD
Pirazinamida	75-80 %	No afecten la BD
Rifabutina	20%	No afecten la BD, excepte greixos que redueixen BD
Rifampicina	60-90 %	Redueixen fins un 20% la BD
Roxitromicina	No s'especifica	Redueixen considerablement la BD
Sulfadiazina	85%	Redueixen considerablement la BD
Sulfametoxazol	90-100 %**	No afecten la BD
Tedizolid	90 %	No afecten la BD, excepte greixos que redueixen un 26% la BD
Tinidazol	100%	No afecten la BD
Trimetoprim	99%	No afecten la BD

Així, els aliments poden repercutir en l'efectivitat del tractament si poden reduir les concentracions sistèmiques assolides i per tant evitar que el paràmetre farmacocinètic/farmacodinàmica que es correlaciona amb el resultat ens salut, sigui insuficient en termes de la concentració mínima inhibidora de la soca bacteriana que causa la infecció. A més, també poden repercutir en la seguretat ja que les conseqüències de la inefectivitat pot comportar un empitjorament clínic del pacient degut a la infecció.

A continuació, s'han consultats diferents fonts d'informació per conèixer la presència d'interaccions antimicrobià-aliment. A partir de la informació recollida, s'ha elaborat una taula que resumeix les recomanacions d'administració dels diferents antibacterians seleccionats prèviament (veure taula 3). Les fonts d'informació sintetitzades són: la fitxa tècnica de les diferents presentacions autoritzades i comercialitzades a Espanya (4), BOTplus 2.0 (13), Micromedex® (14), Lexicom® (17) i la guia de terapèutica antimicrobiana (15).

Un cop revisades les bases de dades i la guia de pràctica clínica de referència a nivell nacional (4,13-17), es va revisar l'evidència publicada a PubMed. Seguint l'estratègia de recerca citada anteriorment es van obtenir 468 resultats.

A títol d'exemple es s'ha elaborat la taula 4 que descriu les vegades que apareixia el nom dels diferents antimicrobians seleccionats a la recerca de PubMed.

Un cop llegit el resum de cada una de les 468 publicacions es van seleccionar les 36 que complien els criteris d'inclusió sense complir els d'exclusió. 32 publicacions tractaven de la interacció entre un antibiòtic concret o una família d'antimicrobians amb un aliment o un grup d'aliments i 4 publicacions tractaven de la interacció del suc d'aranja o derivats semblants (especialment el mecanisme d'interacció i la possibilitat de reproduir-se amb altres cítrics). Les publicacions eren majoritàriament estudis *in vitro* o *in vivo* en humans i, en alguns casos, revisions de l'evidència publicada fins aleshores.

Taula 3: Recomanacions d'administració dels antibacterians d'ús sistèmic administrats per via oral comercialitzats a Espanya

ATC	Principi actiu	Presentacions comercialitzades	FT disponible a CIMA(4)	Biodisponibilitat FT o Botplus* (4,13)	Efecte dels aliments a la biodisponibilitat (4,13,16,17)	Recomanacions administració FT i Botplus* (4,13)	Interaccions FT (4)	Micromedex (14)	Lexicom (17)	Guia antimicrobiana Mensa (15)
J01CA04	Amoxicil·lina	Càpsules, comprimits, sobres i suspensió	si	70-80 %	No afecten la BD	Amb o sense menjar	-	-	=	=
J01CR02	Amoxicil·lina/Clavul·lànic	Comprimits, sobres i suspensió	si	60-80%	No afecten la BD	Al principi de les menjades, millora la tolerància gastrointestinal	-	-	=	=
J01CA01	Ampicil·lina	Càpsules i comprimits	no	45%	Redueixen fins un 50% la BD	Administrar en dejú	-	=	=	=
J01FA10	Azitromicina	Càpsules, comprimits, sobres i suspensió	si	37%	No afecten la BD, excepte en càpsules que redueixen la BD	Amb o sense menjar *Càpsules: en dejú.	-	-	=	=
J01DC04	Cefaclor	Càpsules i suspensió	si	60%	No afecten la BD	Amb o sense menjar	-	-	-	=
J01DB05	Cefadroxil	Càpsules i suspensió	no	85%	No afecten la BD	Amb o sense menjar. Aliments milloren la tolerància gastrointestinal	-	-	=	=
J01DB01	Cefalexina	Càpsules	si	95%	Redueixen fins un 10% la BD	Amb o sense menjar. Aliments milloren la tolerància gastrointestinal	-	Fàrmac no descrit a la base de dades	=	=
J01DD16	Cefditorè pivoxil	Comprimits	si	15-20 %	Augmenten la BD	Després de les menjades	-	-	=	Augmenta la BD amb aliments greixosos
J01DD08	Cefixima	Càpsules i suspensió	si	40-50 %	No afecten la BD	Amb o sense menjar	-	-	=	=
J01DC02	Cefuroxima	Comprimits, sobres i suspensió	si	37-52% *	Augmenten la BD	Després de les menjades	-	-	En els assajos clínics no es va demostrar la influència dels aliments a l'efectivitat clínica	=
J01MA02	Ciprofloxací	Comprimits i suspensió	si	70-80 %	No afecten la BD, excepte aliments amb cations (suplements, làctics o sucus enriquits)	Amb o sense menjar. Evitar administrar només amb làctics i sucus enriquits amb calci	-	= Reduir el consum de cafeïna ja que inhibeix el seu metabolisme i augmenta l'efecte d'aquesta.	= Aliments milloren la tolerància gastrointestinal. Administrar ciprofloxací 2h abans o 6h després dels cations. Nutrició enteral: suspendre 1-2h abans i després d'administrar ciprofloxací	=
J01FA09	Claritromicina	Comprimits, comprimts retard sobres i suspensió,	si	50%	No afecten la BD	Amb o sense menjar. Comprimts retard unidua: amb aliments	-	-	=	Aliments augmenten la BD
J01FF01	Clindamicina	Càpsules	si	90%	No afecten la BD	Amb o sense menjar, però got d'aigua ple per evitar irritació esofàgica	-	-	=	=
J01CF02	Cloxacil·lina	Càpsules i suspensió	si	43%	Redueixen considerablement la BD	Administrar en dejú	-	-	=	=
J04AK06	Delamanid	Comprimits	si	No s'especifica	Augmenten la BD (fins a 2,7 cops)	Després de les menjades	-	Evitar el suc d'aranja augmenta els metabolits amb toxicitat cardíaca.	Fàrmac no descrit a la base de dades	=
J01AA02	Doxiciclina	Càpsules, comprimts, dragees, i suspensió	si	93%	Redueixen fins un 20% la BD	Després de les menjades. *Dejú per càpsules d'alliberació modificada. Administrar amb un got d'aigua i esperar 1h per tombar-se	-	Làctics redueixen l'absorció (administrar 1h abans o 2h després dels làctics)	El consum crònic d'alcohol redueix la concentració de doxiciclina	=
J01FA01	Eritromicina etilsuccinat	Càpsules, comprimts, sobres i suspensió	si	35-75 %	No afecten la BD (eritromicina base si que la redueixen)	-	-	Evitar el suc d'aranja, ja que pot augmentar la toxicitat	Amb menjar per millorar tolerància gastrointestinal. No administrar amb llet i begudes àcides (suc de fruita, beguda de cola...)	=
J01FA02	Espiramicina	Comprimits	si	60%	No afecten la BD	-	-	-	Amb o sense menjar. Aliments milloren la tolerància gastrointestinal	35%, de BD. Redueix un 50% l'absorció
J01RA04	Espiramicina/Metronidazol	Comprimits	si	veure fàrmacs	No afecten la BD	-	No consumir alcohol fins un dia després de finalitzar el tractament amb Metronidazol (efecte antabús)	Consum d'alcohol com a beguda o excipient, està contraindicat fins 3 dies després d'haver suspès metronidazol.	Amb o sense menjar. Aliments milloren la tolerància gastrointestinal	=
J04AK02	Etambutol	Comprimits	si	80%	No afecten la BD	Administrar abans de les menjades, preferentment al matí.	-	-	Administrar amb o sense menjar. Aliments milloren la tolerància GI. Si s'ha de disoldre o dispersar utilitzar suc de poma (emascara el gust i és estable)	=
J01CE02	Fenoximetilpenicil·lina	Càpsules i sobres	si	60%	Redueixen fins un 50% la BD	Administrar en dejú.	-	Fàrmac no descrit a la base de dades	=	=
J01XX01	Fosfomicina	Càpsules i suspensió	si	30-40 %	No afecten la BD	Amb o sense menjar. No administrar amb aliments o begudes àcids sols.	-	-	Fàrmac no descrit a la base de dades	Els aliments la BD es redueix un 20%
J01XX91	Fosfomicina trometamol	Sobres	si	37%	Redueixen la BD	Administrar en dejú. Preferiblement amb bufeta buida.	-	-	Utilitzar aigua freda per reconstituir el sobre. No administrar sense reconstituir en en aigua calenta (reacció exotèrmica).	=
J01XC01	Fusidic (àcid)	Comprimits	si	85%	No afecten la BD	adm dp de las comidas	-	Fàrmac no descrit a la base de dades	Fàrmac no descrit a la base de dades	=
J04AC51	Isoniazida/Piridoxina	Comprimits	si	90%	Redueixen considerablement la BD	Administrar en dejú. Aliments milloren la tolerància GI.	-	Alcohol: redueix concentració d'isoniazida i pot fer reacció tipus antabús. Aliments rics en histamina. Aliments rics en tiramina.	Redueix l'absorció d'àcid fòlic i altera el metabolisme piridoxina. Augmentar ingesta de fòlic, niacina i magnesi. Evitar aliments rics en Tiramina: acció IMAO. Evitar aliments rics amb histamina: acció IDAO	=

ATC	Principi actiu	Presentacions comercialitzades	FT disponible a CIMA(4)	Biodisponibilitat FT o Botplus* (4,13)	Efecte dels aliments a la biodisponibilitat (4,13,16,17)	Recomanacions administració FT i Botplus* (4,13)	Interaccions FT (4)	Micromedex (14)	Lexicom (17)	Guia antimicrobiana Mensa (15)
J01FA07	Josamicina	Comprimits i suspensió	no	35%	Redueixen fins un 50% la BD	Administrar en dejú. Comprimits: 1h abans de la menjada. Suspensió: 2 h després de les menjades.	-	Fàrmac no descrit a la base de dades	Fàrmac no descrit a la base de dades	=
J01MA12	Levofloxací	Comprimits	si	99-100 %	No afecten la BD	Amb o sense menjar	-	res	=	=
J01FF02	Lincomicina	Càpsules	si	20-30 %	Redueixen fins un 60% la BD	res a FT. Bot: administrar con estómagu vací	-	=	Fàrmac no descrit a la base de dades	=
J01XX08	Linezolid	Comprimits i suspensió	si	100%	No afecten la BD	Amb o sense menjar	Evitar aliments rics en tiramina:	Evitar aliments rics en tiramina. No consumir taronges amargues o de Sevilla fins a 14 dies d'haver suspès linezolid (por augmentar l'efecte IMAO) Monitorar tensió arterial.	Aliments que contenen amines (tiramina, dopamina, cafeïna, etc) augment l'efecte. Pot induir hipertensió arterial o síndrome serotoninèrgic. Consumir preferentment aliments frescs.	=
J01XD01	Metronidazol	Comprimits i suspensió	si	99-100 %	No afecten la BD	Amb o sense menjar	alcohol amb metronidazol (efecte antabús). Calor, envermelliment, dolor abdominal, vòmits i taquicàrdia. No consumir alcohol fins 1 dia després de finalitzar el tractament amb metronidazol	Consum d'alcohol com a beguda o excipient, està contraindicat fins 3 dies desp' res d'haver suspès metronidazol.	aliments milloren la tolerància gastrointestinal	=
J01AA08	Minociclina	Càpsules	no	95%	No afecten la BD	Amb menjar (administrar durant una menjada). Estar almenys 60 min a tornar-se. Es pot prendre amb quantitats moderades de làctics.	-	Inclou interacció amb prod. Làctics. Adm 1h abans o 2 dp dels làctics. Minociclina 11 % de reducció	No s'afecte per aliments ni làctics. Adminsitrar amb o sense menjar	menjar i llet redueixen 20%.
J01MA14	Moxifloxací	Comprimits	si	91%	No afecten la BD	Amb o sense menjar (làctics no alteren)	-	-	=	=
J01XE01	Nitrofurantoina	Comprimits i suspensió	si	87%	Augmenten fins un 94% la BD	Durant les menjades o amb un got de llet.	-	-	=	=
J01MA06	Norfloxací	Comprimits	si	30-40 %	No afecten la BD, excepte làctics que poden reduir un 40% la BD	En dejú (1 h abans o 2 h després d'aliments o llet)	cafeïna i cations	Redueix el metabolisme de la cafeïna per inhibició del CYP1A2. Evitar consumir cafeïna durant el tractament o reduir la dosi.	=	=
J01MA01	Ofloxací	Comprimits	si	95%	No afecten la BD	Amb o sense menjar	-	-	=	=
J04AK01	Pirazinamida	Comprimits	no	75-80 %	No afecten la BD	Amb o sense menjar, aliments milloren la tolerància gastrointestinal	-	-	=	=
J04AB04	Rifabutina	Càpsules	si	20%	No afecten la BD, excepte greixos que redueixen BD	Amb o sense menjar	-	-	Aliments milloren la tolerància gastrointestinal (náusees i vòmits)	=
J04AB02	Rifampicina	Càpsules i suspensió	si	60-90 %	Redueixen fins un 20% la BD	En dejú (30 minuts abans de les menjades)	-	En dejú (1h abans o 2 h després de les menjades)	Càpsules es poden mesclar amb salsa de poma o gelatina	=
J04AM02	Rifampicina/Isoniazida	Comprimits	si	veure fàrmacs	veure fàrmacs	En dejú (1 h abans de les menjades)	-	veure fàrmacs	veure fàrmacs	
J04AM05	Rifampicina/Isoniazida/Pirazinamida	Comprimits	si	veure fàrmacs	veure fàrmacs	En dejú (1 h abans de les menjades)	-	veure fàrmacs	veure fàrmacs	
J04AM06	Rifampicina / Pirazinamida / Etambutol / Isoniazida	Comprimits	si	veure fàrmacs	veure fàrmacs	En dejú (1 h abans de les menjades)	-	veure fàrmacs	veure fàrmacs	
J01FA06	Roxitromicina	Comprimits	si	No s'especifica (elevada)	Redueixen considerablement la BD	En dejú (15 minuts abans de les menjades)	-	Fàrmac no descrit a la base de dades	Fàrmac no descrit a la base de dades	No disponible
J01EC02	Sulfadiazina	Comprimits	no	85%	Redueixen considerablement la BD	En dejú	-	-	Vitamina C o agents acidificants com suc de nabius poden provocar cristalúria. Evitar ús concomitant.	No disponible
J01EE01	Sulfametoxazol/trimetoprim	Comprimits i suspensió	si	90-100 %**	No afecten la BD	Amb o sense menjar, aliments milloren la tolerància gastrointestinal	-	Consum d'alcohol com a beguda o excipient, està contraindicat (efecte antabús).	=	=
J01XX11	Tedizolid	Comprimits		90 %	No afecten la BD, excepte greixos que redueixen un 26% la BD	Amb o sense menjar (evitar menjades greixoses)	-	-	=	=
J01XD02	Tinidazol	Comprimits	no	100%	No afecten la BD	Administrar durant o després de les menjades	Consum d'alcohol com a beguda o excipient, està contraindicat (efecte antabús).	Consum d'alcohol com a beguda o excipient, està contraindicat fins 3 dies desp' res d'haver suspès tinidazol.	=	=
J01EA01	Trimetoprim	Càpsules i suspensió	no	99%	No afecten la BD	Amb o sense menjar (làctics no alteren)	-	-	Aliments milloren la tolerància gastrointestinal	=

Efecte Antabús: reacció tipus disulfiram que consisteix en la producció de metabòlits tòxics arrel del consum d'alcohol. Produeix: calor, envermelliment, vòmits, taquicàrdia, enrampades, etc. S'utilitza a terapèutica per la deshabituació.

IMAO: inhibidor de l'enzim monoamino oxidasa. Si s'administra tiramina amb IMAO pot produir síndrome serotoninèrgic: cefalea, palpitations, hipertensió.

Aliments rics en tiramina: aliments curats (formatge, embotits), extracte de llevat, begudes d'alcohol no destil·lada (cervesa i vi), advocat i salsa de soja.

IDAO: inhibidor de l'enzim diamina oxidasa. Si s'administra histamina amb IDAO pot produir cefalea, palpitations molèsties gastrointestinals i disnea

Aliments rics amb histamina: Peixos tropicals i tonyina.

Taula 4: Nombre d'entrades per cada antimicrobià a la recerca a Pubmed:

Principi actiu	Pubmed
Amoxicil·lina	3
Amoxicil·lina/Clavul·lànic	1
Ampicil·lina	6
Azitromicina	5
Cefaclor	2
Cefadroxil	0
Cefalexina	3
Cefditorè pivoxil	0
Cefixima	1
Cefuroxima	0
Ciprofloxací	14
Claritromicina	8
Clindamicina	0
Cloxacil·lina	0
Delamanid	0
Doxiciclina	1
Eritromicina etilsuccinat	15
Espiramicina	0
Etambutol	7
Fenoximetilpenicil·lina	6
Fosfomicina càlcica	1
Fosfomicina trometamol	1
Fusídic (àcid)	0
Isoniazida	16
Josamicina	0
Levofloxací	3
Lincomicina	0
Linezolid	4
Metronidazol	2
Minociclina	3
Moxifloxací	2
Nitrofurantoïna	0
Norfloxací	1
Ofloxací	5
Pirazinamida	6
Rifabutina	0
Rifampicina	19
Roxitromicina	1
Sulfadiazina	1
Sulfametoxazol	1
Tedizolid	1
Tinidazol	0
Trimetoprim	1

- Cefalosporines:

- Un revisió retrospectiva va identificar 78 casos de reacció tipus disulfiram associat a les cefalosporines. En tots els casos es va descriure amb l'administració per via intravenosa i 5 d'ells van ser exitus. (19)
- En aquest estudi es compara la influència de sis tipus diferents de dieta (que inclou vegetariana i no vegetariana, amb alt contingut en greix i baix, a base d'arròs i en dejú) en la biodisponibilitat del **Cefactor** administrat en comprimits d'alliberació modificada (que no està comercialitzat a Espanya). L'absorció màxima es va obtenir amb l'esmorzar vegetarià baix en greixos. (20)

- Fluoroquinolones:

- Aquesta publicació del 2019 estableix les recomanacions d'administració de fluoroquinolones en edat pediàtrica per intentar minimitzar les interaccions amb els cations, per els casos que el tractament amb aquest antimicrobians estigui justificat i tingui un balanç benefici-risc favorable. (21)
- Es el resultat d'una recerca bibliogràfica que demostra que **levofloxací** i **moxifloxací** no està influït per l'administració amb làctics com passa amb quinolones més antigues com el cas de ciprofloxací. (22)
- L'administració de **ciprofloxací** amb llet, redueix la biodisponibilitat. Aquest estudi estableix que l'efecte es deu a més del calci a l'adsorció sobre la superfície de la caseïna. (23)
- Una altra es tracta d'una revisió que demostra que hi ha controvèrsia en la influència d'administrar **quinolones** amb les menjades o amb suc de fruites ja que hi ha evidència que els cations quelen el principi actiu i redueixen la biodisponibilitat, però a la vegada hi ha evidència que l'administració amb aliments o suc de fruita no redueix l'efecte de manera rellevant clínicament. (24)
- Aquest estudi realitzat al 2007 per Akinleye et. al va demostrar que l'administració concomitant de **ciprofloxací** i suc de fruites que contenen calci carbonat i raïm, redueixen l'absorció i poden conduir a concentracions subterapèutiques. (25)

- El levofloxací va demostrar bioequivalència segons l'assaig de la FDA entre l'administració en dejú i amb una menjada estàndard. Degut l'evidència que els fàrmacs que interaccionen amb antiàcids, també es pot donar amb aliments fortificats amb minerals com suc; Amsden et. al, van demostrar la bioequivalència en 16 voluntaris sans d'una dosi de 500mg de **levofloxací** amb aigua enfront amb suc, cereals i llet. Així es posa de manifest la necessitat de valorar les interaccions més enllà d'una menjada estàndard segons la FDA, en els casos que el fàrmac presenti interaccions amb fàrmacs o suplementes que contenen grans quantitats de cations. (26)
- Es va valorar la influència en la biodisponibilitat de l'administració concomitant d'una dosi de **levofloxací** amb suc de taronja amb i sense fortificar en calci. La Concentració màxima es va reduir un 14 i 18 %, temps d'absorció màxima un 50%. El fortificat va reduir la concentració màxima suficientment per perdre la bioequivalència . AUC no hi va haver canvis i per tant es va postular que el mecanisme d'acció de la interacció no era per quelació, sinó per competició amb transportadors de polipèptids d'anions orgànics o la glicoproteïna P. Per això es posa de manifest la necessitat de tenir en compte els suc de fruita fortificats a l'hora de valorar la bioequivalència. (27)
- Aquest estudi realitzat amb 68 homes voluntaris sans va demostrar la bioequivalència oral entre el **ciprofloxací** administrat en tres formulacions diferents: comprimits de 500 mg, suspensió oral de 500mg/10ml i 500mg/5ml. A més, l'administració amb aliments enfront a dejú, no va comprometre la biodisponibilitat de les suspensions orals. (28)
- Es va comprovar, en 15 voluntaris sans, la bioequivalència de l'administració d'una dosi de **ciprofloxací** amb aigua, suc de taronja i suc de taronja fortificat amb calci. La Concentració màxima va reduir un 23% en el suc de taronja i un 41% amb el fortificat. En el cas de l'AUC va ser 22% i 38%, respectivament. L'administració amb el suc de taronja va ser bioequivalent, a l'aigua, però no en cas del suc fortificat amb calci. A més, l'administració amb els dos suc, no va ser bioequivalent entre ells. Així, els suc fortificats poden reduir l'efectivitat dels tractaments i comprometre la selecció de resistències antimicrobianes. (29)

- **Isoniazida:**

- Aquest estudi va estudiar a la població peruana i va demostrar que l'administració amb aliments, redueix la concentració d'isoniazida, especialment a l'etapa de continuació del tractament de la tuberculosi. (30)
- Els aliments reduïren de manera significativa les concentracions observades en el post-pandrial enfront en dejú en pacients amb tuberculosi de Taiwan. (31)
- Administrar en dejú ja que els aliments poden reduir l'absorció de manera significativa, especialment els carbohidrats. Per això és important que no s'administri amb fluids que continguin quantitats elevades de sucre o lactosa. A més, per l'acció enzimàtica, evitar l'administració d'aliments rics en tiramina o histamina. (32)
- L'article descriu les interaccions alimentàries més rellevants d'isoniazida que inclou els aliments rics amb histamina (alguns peixos) i els aliments rics en tiramina (aliments curats i elaborats amb llevats vius com la cervesa i el vi). (33)
- Aquesta publicació pretén determinar la variabilitat intra i interindividual i l'efecte dels aliments o antiàcids a la farmacocinètica de l'isoniazida de 300 mg en 14 homes voluntaris sans. La biodisponibilitat es va reduir un 12% quan s'administrà amb una dieta rica en greixos, la Concentració màxima un 51% i el temps d'absorció màxima es va doblar. Així es conclou que si s'administra en dejú es poden evitar aquestes conseqüències en l'absorció d'isoniazida. (34)
- Isoniazida té efecte inhibidor de la monoaminodasa i histaminasa i per això pot produir interaccions clínicament rellevants quan s'administra amb determinats aliments. (35)
- Es descriu el cas d'una dona de 83 anys que va patir una intoxicació histamínica després d'haver ingerit una tonyina en el curs del tractament amb isoniazida. (36)

- **Linezolid:**

- A l'estudi es compara l'absorció de 375 mg de linezolid administrat en dejú enfront l'administració amb una dieta alta en greixos. La biodisponibilitat va ser comparable i bioequivalent amb l'administració intravenosa. La Concentració màxima no va ser bioequivalent, sinó, un 23% menor en el cas de l'administració amb aliments. (37)

- **Macròlids:**

- La **claritromicina** administrada en comprimits d'alliberació no modificada presenta menor solubilitat quan s'administra amb aliments degut a la formació de complexos amb les sals biliars. A més la desintegració del comprimit es duu a terme de forma més lenta. Tot i que no s'han demostrat diferències estadísticament significatives entre la biodisponibilitat de l'administració amb aliments que sense. (38)
- Aquest estudi demostra la bioequivalència de l'administració de **claritromicina** amb aliments enfront sense de la claritromicina en comprimits d'alliberació modificada. La velocitat d'absorció i la magnitud va ser major amb aliments, sense diferències estadísticament significatives. (39)
- **Azitromicina** en càpsules es veu més afectada per l'administració concomitant amb aliments que els comprimits o la suspensió. El mecanisme proposat és la degradació a azitromicina des-cladinosa que es dona quan s'administra en càpsules i no en comprimits. Es proposa que és perquè l'alliberació del fàrmac de les càpsules és més lenta o es retarda en presència d'aliments; resultant amb una major exposició de l'azitromicina als àcids de l'estómac. (40)
- Les interaccions farmacològiques de l'**eritromicina** estan ben descrites i poden ser clínicament rellevants. Són degudes a la inhibició del sistema del citocrom P450 que és el responsable del metabolisme de molts fàrmacs. La **claritromicina** presenta una semblança estructural amb un perfil d'interaccions semblant. **L'azitromicina**, en canvi, presenta una estructura diferent i, en conseqüència, menys interaccions amb altres principis actius. (41)
- Es va demostrar que l'administració conjunta de suc d'aranja i **claritromicina**, va retardar el Temps d'absorció màxima, però no va influir en altres paràmetres farmacocinètics de l'absorció. (42)
- Les càpsules **d'azitromicina** s'han d'administrar en dejú, tal i com indica la fitxa tècnica del producte. Però hi ha estudis que mostren que les noves formulacions en comprimits, dragees i suspensió oral; no pateixen la interacció amb els aliments amb el mateix grau, aconseguint biodisponibilitats del 96%, 112% i 113%, respectivament. (43)

- **Minociclina:**

- Els aliments redueixen la biodisponibilitat de la minociclina. (44)

- **Pirazinamida:**

- Els aliments reduïren de manera significativa les concentracions observades en el postpandrial enfront en dejú en pacients amb tuberculosi de Taiwan. (31)

- **Rifampicina:**

- Els aliments reduïren de manera significativa les concentracions observades en el postpandrial enfront en dejú en pacients amb tuberculosi de Taiwan. (31)
- Al 2003 es va duu a terme un estudi *in vitro* que comparava la biodisponibilitat de dues formulacions de rifampicina a diferents condicions (amb o sense aliments i amb contingut greixós variable). La conclusió de l'estudi va ser que la biodisponibilitat no es reduïa per la presència d'aliments a l'estómac, sinó de la velocitat d'alliberació de la rifampicina del comprimit. Així en la formulació que en els 10 primers minuts s'havia alliberat més del 85% de la rifampicina, la biodisponibilitat no es reduïa quan s'administrava amb aliments. (45)
- Aquesta publicació pretén determinar la variabilitat intra i interindividual i l'efecte dels aliments i antiàcids a la farmacocinètica de rifampicina 600 mg en 14 homes i dones voluntaris sans. La biodisponibilitat es va reduir un 6% quan s'administrà amb una dieta rica en greixos, la Concentració màxima un 36% i el temps d'absorció màxima es va doblar. Així es conclou que si s'administra en dejú es poden evitar aquestes conseqüències en l'absorció d'rifampicina. (46)

- **Tedizolid:**

- No es van demostrar diferències en la biodisponibilitat obtinguda entre l'administració postpandrial o en dejú. (47)

- **Suc d'aranja i altres cítrics:**

- Hi ha estudis *in vitro* que demostren que quantitats elevades de suc de clementina o mandarina poden interferir en el metabolisme hepàtic del citocrom P₄₅₀. (48)
- Un estudi publicat al 2006 per Culm-Merdek et. al, va comparar el poder inhibitori del CYP_{3A4} del suc d'aranja amb el del ritonavir. És interessant, ja que el ritonavir és un inhibidor enzimàtic molt estudiat. A nivell entèric

la potència i durada de la inhibició va ser semblant, en canvi a nivell hepàtic, el ritonavir va ser més potent. (49)

- Al 2005 es va publicar una revisió de la interacció entre el suc d'aranja i determinats medicaments, destacant el mecanisme d'acció (CYP_{3A4} i glicoproteïna P), així com la dosi necessària (un got al dia) per produir la màxima magnitud d'interacció. (50)
- El suc d'aranja és de consum habitual a estats units i és un inhibidor del citocrom P₄₅₀ intestinal 3A4, que és el responsable del metabolisme de primer pas de molts medicaments. L'administració concomitant pot augmentar la biodisponibilitat dels medicaments que en siguin substrat i comprometre la seguretat per produir efectes tòxics a les dosis habituals. (51)

5. Discussió

Els resultats d'aquesta revisió poden resultar molt útils a la pràctica diària de prescriptors, dispensadors i administradors d'antimicrobians per ús sistèmic i via oral a l'estat espanyol. Així, estan pensats per abordar el tractament de malalties infeccioses que poden tenir afectació sistèmica i en situacions de poca gravetat i urgència per la via d'administració. Podria ser una eina especialment útil pels farmacèutics de qualsevol àmbit: comunitari, atenció primària, socio-sanitaris, hospitalaris i fins i tot penitenciaris ja que l'ús estès d'antimicrobians fa que hi pugui resultar aplicable.

Tenint en compte que els antimicrobians són fàrmacs d'especial interès en la lluita contra la resistència antimicrobiana i dia a dia es va centrant més el focus en optimitzar-ne l'ús, es pot considerar una eina valuosa per aconseguir l'efectivitat prevista. Però a més, s'ha de tenir en compte que la seguretat també és important, ja que, a més de poder comprometre la salut dels pacients, també pot fer que s'hagi d'utilitzar un antibiòtic de segona línia, menor efectivitat o espectre més ampli degut a la reacció adversa que s'ha originat per aquesta interacció. Com s'han comentat, s'han descrit casos de reaccions greus de síndromes histamínics, serotoninèrgics o efectes antabús; que han compromès la vida dels pacients. Aquest fet, ja justifica la necessitat de conèixer aquestes interaccions i prevenir-les en la mesura que sigui possible.

Comparant els resultats obtinguts d'aquesta revisió amb els comentats prèviament a la introducció, no hi ha cap interacció citada a revisions similars que no s'hagi tingut en compte en aquesta. Una característica distintiva és que la majoria de treballs es centre en la interacció entre els fàrmacs i els aliments de manera general o bé només d'un fàrmac o una família de fàrmacs. En el primer cas, són útils perquè es tenen en compte les interaccions més rellevants o amb millor evidència i solen explicar detalladament els mecanismes d'interacció i les conseqüències que se'n deriven, però es queda una mica curta a l'hora d'intervenir concretament en els antibacterians d'ús sistèmic.

Per exemple, en el cas de la publicació de Schmidt et al del 2002 on es revisen les interaccions entre aliments i fàrmacs, comenta que la majoria de interaccions clínicament rellevants entre els aliments i els fàrmacs estan causats per canvis que

provoca l'aliment a la biodisponibilitat del fàrmac, pel fet que els fàrmacs presenten un marge terapèutic més estret que el de la majoria dels aliments. També destaca que la biodisponibilitat es relaciona sovint amb l'efectivitat, i per tant, aquestes interaccions poden tenir rellevància clínica en quasi bé qualsevol fàrmac que es produeixi. En el cas concret d'antimicrobians les úniques interaccions exposades són la quelació de la tetraciclina, la interacció entre el calci i norfloxaci i ciprofloxací i la resposta fisiològica dels canvis en la secreció d'àcid pel simple fet d'haver menjat que pot afectar a l'azitromicina administrada en càpsules, l'eritromicina en forma de base i a l'ampicil·lina. (52) Per tant, són revisions molt completes però no responen als objectius d'aquets treball ja que pretén donar una resposta més completa a un grup terapèutic determinat.

De fet, no s'han abordat tots els antimicrobians administrats per via oral, sinó que es va reduir el camp d'estudi a antibacterians d'ús sistèmic. Es van excloure els antibacterians administrats per via oral per al tractament local, antifúngics i antivírics, pel fet de suposar un gran volum d'informació que no permetria abordar el tema de manera exhaustiva. Així, es pot considerar que la principal limitació de la revisió, és el fet de no incloure la resta d'antimicrobians de l'arsenal terapèutic com els antibacterians d'ús local com és el cas del tractament erradicador de *Helicobacter pylori* o *Clostridium difficile*; els antifúngics com el cas d'azols, terbinafina, griseofulvina, flucitosina, entre altres i antivirals que inclou els tractaments de patologies tant diverses com *virus influenza*, *virus de la família de Herpes*, *citomegalovirus*, *virus de la immunodeficiència humana*, *virus de família de les hepatitis*, etc.

Considero que és important remarcar que les fonts d'informació principals de les interaccions entre els fàrmacs i els aliments provenen dels estudis que suggereixen o imposen les agències reguladores per l'autorització i comercialització de medicaments i de la pràctica clínica habitual. Ambdues fonts d'informació tenen limitacions greus a l'hora d'assegurar que no es produiran interaccions.

En el primer cas, les agències com la FDA inclouen dissenys d'estudis que utilitzen una "menjada estàndard segons la FDA" i a partir d'aquí s'estableix si els aliments

modifiquen la velocitat o la magnitud d'absorció. Però no es té en compte la interacció que puguin fer determinats cítrics com el suc d'aranja o altres com la mandarina, clementina o la taronja, de ús més comú a Espanya que no pas l'aranja com demostren algunes publicacions citades (48) o que en determinants citocroms pugui tenir un efecte inhibitor tant potent com el ritonavir que si que s'avalua en els fàrmacs que siguin substrat d'aquests citocroms. (49)

Tampoc no es té en compte la presència de cations a la dieta, ja que és molt diferent un esmorzar que un dinar o sopar pel que fa a la composició nutricional tant de macronutrients com de micronutrients com els cations que poden interferir. Per això, potser s'hauria de definir amb quin tipus de menjada s'ha estudiat i garantir en la mesura que sigui possible que aquesta és la informació que figurarà a la fitxa tècnica. Ja que es poden donar casos com l'estudi de Khan et. al que va posar de manifest que tot i que el Cefaclor d'alliberació modificada es recomani administrar amb aliments, el tipus de dieta va influir en l'absorció. Així es van obtenir resultats diferents quan la dieta era vegetariana baixa en calories, que si era no vegetariana baixa en calories i el mateix amb alta en calories o amb una dieta a base d'arròs. Estudis així, fan pensar que la informació de la que disposem és escassa. De fet, en alguns casos no es disposava de la informació de la biodisponibilitat a la fitxa tècnica del medicament quan és el document oficial com és el cas del cotrimoxazol (sulfametoxazol/trimetoprim).

Aquesta idea, ja la van plasmar Amsden et. al a la seva publicació al 2003 on exposaven la necessitat de modificar la regulació i que s'haguessin d'incloure als assajos de bioequivalència, aliments fortificats amb cations, a més de la dieta en greixos. Especialment en els fàrmacs que s'ha descrit una interacció amb suplementes rics en cations com calci, ferro, antiàcids, etc; ja que potser que un aliment enriquit en un o varis cations, contingui la mateixa quantitat d'aquests que un suplement. (26)

En el segon cas, l'evidència publicada és fruit de la voluntat investigadora dels diferents científics o professionals sanitaris que la curiositat, la falta d'efectivitat a la pràctica clínica o la detecció de sospites de reaccions adverses greus degut a interaccions entre els aliments i els medicaments, els han conduït a investigar de manera exhaustiva i rigorosa aquest fenomen. Per això és important que els

professionals sanitaris coneguin les interaccions entre els aliments i els fàrmacs de manera que puguin sospitar en cas de presenciar-lo i plantejar noves preguntes investigables a mesura que es va desenvolupant la pràctica clínica. Per exemple, com s'ha comentat anteriorment, Ren et al. van publicar una sèrie retrospectiva de 78 casos de reacció de tipus disulfiram amb l'administració de cefalosporines per via intravenosa a pacients amb alcoholisme crònic, 5 dels quals van ser greus. (19) Aquest estudi tot i ser retrospectiu, presenta una metodologia adequada ja que només inclou els pacients que tenien un test cutani de sensibilització a cefalosporines negatiu, ja que és freqüent categoritzar-ho com una reacció d'infusió o de sensibilitat quan realment es tracta d'una reacció de tipus antabús. Coneixent aquesta interacció amb les cefalosporines intravenoses, ens podríem plantejar si amb les cefalosporines per via oral com la cefuroxima i cefditorè, també es poden donar aquest tipus de reaccions. I no tant sols això, potser que es donin en més grups farmacològics que no es sospiti i s'atribueixi a una reacció d'hipersensibilitat?

6. Aplicabilitat i noves línies de recerca

Més enllà dels canvis la regulació dels assajos a realitzar per aconseguir l'autorització dels medicaments que podrien contribuir a millorar la informació de les interaccions entre els aliments i els medicaments i les seves conseqüències en salut, es podrien plantejar més estudis de pràctica clínica per valorar-ho.

Com s'ha comentat, una de les preguntes investigables que planteja aquest treball és la possible reacció disulfiram de les cefalosporines per via oral en pacients amb alcoholisme crònic. Es podria plantejar un estudi prospectiu, multicèntric que recluti pacients amb un consum alcohòlic freqüent al qual se li prescriuen cefalosporines per un quadre infecció com és el cas de infecció d'orina, pneumònia o cel·lulitis; i valorar la freqüència d'aparició de la reacció disulfiram i la gravetat d'aquesta. Es podrien intentar identificar els factors pronòstics d'aquesta reacció: segons el consum enòlic, el el fàrmac prescrit, la dosis, la freqüència d'administració, l'adherència i la durada del tractament.

Es podria plantejar a diferents centres de salut d'atenció primària ja que sovint disposen de dades de consum enòlic i són els prescriptors de cefalosporines. Es podria dissenyar un full de recollida de dades a partir de la història clínica d'atenció primària que seleccioni els pacients amb hàbit enòlic i prescripció recent de cefalosporines i es volquin les principals dades de manera anonimitzada. Els investigadors haurien de contactar per telèfon per interrogar als pacients sobre l'adherència, els consum enòlic durant la presa d'antibiòtic i si han patit síndrome de tipus disulfiram. En els casos que es considerés pertinent es podria citar el pacient per valorar el grau de l'efecte advers o reforçar l'adherència.

Disseny de l'estudi: estudi prospectiu, multicèntric durant 12 mesos des dels centres de salut de l'àrea de Mallorca.

Selecció de la mostra: pacients amb consum enòlic positiu al registre de la història clínica d'atenció primària que se'ls hagi prescrit una cefalosporina (grups ATC J01DC, J01DD, J01DI) en les últimes 48 hores al sistema de prescripció electrònica i tinguin la dispensació registrada al mateix sistema.

Full de recollida de dades: els sistemes de salut informatitzats com és el cas d'atenció primària de l'àrea de salut de Mallorca permeten el registre automatitzat de les següents dades: identificador anonimitzat, data de naixement, sexe, grau d'hàbit enòlic, pes, alçada, tensió arterial, antecedents de cefalea, data de prescripció de cefalosporina, fàrmac, dosi, freqüència d'administració, data de fi, data de dispensació, telèfon de contacte.

Intervenció: els investigadors haurien de contactar amb el pacient per entrevistar-lo per tal d'identificar signes o símptomes suggestius del síndrome d'antabús com: envermelliment, calor o sufocs, vòmits, nàusees, taquicàrdies, enrampades i mal estar general.

Registre de la intervenció: a cada pacient es registraria el resultat de la intervenció:

- Contacte: si, no contactat.
- Voluntat de participar a l'estudi: si, no.
- Signatura del consentiment informat: si, no.
- Presenta signes o símptomes: no, lleus, moderats, greus.
- Hàbit enòlic dels darrers 7 dies.
- no voluntat de participar a l'estudi, expressa la voluntat de participar i signa el consentiment informat. sense símptomes, participa amb símpt

7. Conclusions

S'han identificat 47 principis actius comercialitzats a Espanya que compleixen els criteris d'inclusió seleccionats: antibacterians d'ús sistèmic que s'administrin per via oral.

De cada un d'ells s'han descrit les presentacions comercialitzades, la biodisponibilitat per via oral i l'efecte que poden produir els aliments a l'absorció del fàrmac, segons les fonts d'informació oficial disponibles.

A més, aquest treball sintetitza l'evidència publicada fins l'actualitat de les interaccions entre els antibacterians d'ús sistèmic que s'administren per via oral que estan comercialitzats actualment a Espanya. És una eina única que inclou les principals fonts d'informació de consulta farmacèutica ja que contempla la fitxa tècnica que és el document oficial aprovat per l'AEMPS, la base de dades dels medicaments del "Consejo General de Colegios Farmacéuticos" i les dues bases de dades americanes de referència per la consulta d'informació de medicaments i especialment interaccions. A més, s'ha revisat una guia de pràctica clínica i s'ha duit a terme una revisió de l'evidència publicada a PubMed. La majoria de publicacions de la revisió són les que nutreixen l'evidència de les bases de dades, però tot i així, hi ha alguns aspectes que no estaven contemplats a les fonts d'informació anteriors.

Així, es tracta d'una eina útil, pràctica i molt senzilla d'utilitzar per poder explicar als pacients de forma clara les recomanacions d'administració, consultant a un sol lloc. Així, garantim que la informació és inequívoca i sempre la mateixa, ja que si es consulten fonts diferents la informació rebuda per part del pacient pot ser diferent.

La finalitat principal d'aquest treball és facilitar la pràctica clínica habitual dels farmacèutics assistencials, especialment els que treballen en àrees de coneixement relacionades amb l'optimització dels tractaments antibiòtics en les infeccions sistèmiques. A més, pot servir per millorar el coneixement dels farmacèutics en matèria d'interaccions entre aliments i medicaments, de manera que augmenti la sospita i la documentació d'aquestes, així com la investigació.

8. Bibliografía

- 1) Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- 2) Choi JW, Ko CM. Food and Drug Interactions. Journal of Lifestyle Medicine. 2017;7(1):1-9
- 3) Vidal Carou MC, Bosch Fuste J. Interacciones entre alimentos y medicamentos. Manual práctico de nutrición y salud. [Internet]. [consultat el 20 d'octubre de 2019] Disponible a: https://www.kelloggs.es/content/dam/europe/kelloggs_es/images/nutrition/PDF/Manual_Nutricion_Kelloggs_Capitulo_10.pdf.
- 4) Centro de Información de Medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Base de datos en Internet]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- 5) Guidance for Industry. Drug interaction studies-study design, data analysis, and implications for doping and labeling (Draft Guidance). USA. FDA. 2006, Clinical Pharmacology
- 6) San Miguel Samano MT, Sánchez Méndez JL. Interacciones alimento/medicamento. Inf Ter Sist Nac Salud. 2011;35:3-12.
- 7) Vilaplana M. Interacciones alimentos-medicamento. Consejos desde la farmacia comunitaria. Offarm. 2002; 21(2):84-9.
- 8) Prieto Sánchez R. Interacciones entre medicamentos y alimentos: qué debemos tener en cuenta. Blog Sociedad Española de farmacéuticos de atención primaria. [Internet] [Consultat dia 29 d'octubre de 2019] Disponible a: <https://www.sefap.org/2016/07/06/interacciones-entre-medicamentos-y-alimentos-que-debemos-tener-en-cuenta/>
- 9) Santana Martínez S, Marcos Rodríguez JA, Romero Carreño E. Administración de citostáticos vía oral: interacciones fármaco-alimento. Farm Hosp. 2015;39(4):203-9. [Internet]. [Consultat dia 29 d'octubre de 2019] Disponible a: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432015000400003&script=sci_arttext&lng=es
- 10) Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Plan Nacional frente a las resistencias a los Antibióticos 2019-2021. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid: 2019. [Consultat dia 31 d'octubre de 2019] Disponible en: <http://www.resistenciaantibioticos.es/es>

- 11) Pino-Marín D, Madrigal-Cadavid J, Amariles P. Relevancia clínica de interacciones de antibióticos relacionadas con cambios en la absorción: revisión estructurada. *Rev CES MedD*. 2018;32(3):235-49.
- 12) Madrdejós R. Què cal recordar sobre les interaccions dels aliments amb els medicaments? *Butlletí d'informació terapèutica de la Generalitat de Catalunya*. 2018;29(5):29-35. [Internet] [consultat el 31 d'octubre de 2019]. Disponible a: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/butlleti_informacio_terapeutica/documents/arxiu/BIT_Vol_29_n5_2018_Interaccions-aliments.pdf.
- 13) Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Base de datos *BOT Plus* web. [Internet]. [consultat dia 1 de novembre de 2019]. Disponible a: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- 14) IBM Watson Health. Base de datos Micromedex® [Internet]. [consultat dia 1 de novembre de 2019]. Disponible a: <https://www.micromedexsolutions.com>
- 15) Mensa J, Soriano A, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, et. al. *Guía de terapèutica Antimicrobiana 2019*. Ed. Antares.
- 16) Wolters Kluwer Health. Evidence-Based Clinical Decision Support at the Point of Care-Uptodate [Internet]. [consultat dia 1 de novembre de 2019]. Disponible a: <https://www.uptodate.com>
- 17) Drugs & Drug Interaction [Internet]. UpToDate. [consultat dia 20 de desembre de 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/home/drugs-drug-interaction>
- 18) PubMed- US National Library of Medicine National Institutes of Health. [Internet]. [consultat dia 30 de novembre de 2019]. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- 19) Ren S, Cao Y, Zhang X, Jiao S, Qian S, Liu P. Cephalosporin induced disulfiram-like reaction: a retrospective review of 78 cases. *Int Surg*. 2014;99(2).
- 20) Khan BA, Ahmed T, Karim S, Monif T, Saha N, Sharma PL. Comparative effect of different types of food on the bioavailability of cefaclor extended release tablet *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2004;29(2):125-32.
- 21) Butler JL, Hurst AL. Oral Fluoroquinolone Administration and Interacting Substances: The Pediatric Diet Dilemma. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(1):69-72.
- 22) Monedero I, Macías CP. Fluoroquinolones and dairy intake: dogma or evidence? Considerations on the short-course regimen for children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(12):1316-7.

- 23) Pápai K, Budai M, Ludányi K, Antal I, Klebovich I. In vitro food-drug interaction study: Which milk component has a decreasing effect on the bioavailability of ciprofloxacin? *J Pharm Biomed Anal.* 2010;52(1):37-42
- 24) Fűredi P, Pápai K, Budai M, Ludányi K, Antal I, Klebovich I. *Acta Pharm Hung.* [In vivo effect of food on absorption of fluoroquinolones]. 2009;79(2):81-7
- 25) Akinleye MO, Coker HA, Chukwuani CM, Adeoye AW. Effect of Five Alive fruit juice on the dissolution and absorption profiles of ciprofloxacin. *Nig Q J Hosp Med.* 2007;17(1):53-7.
- 26) Amsden GW, Whitaker AM, Johnson PW. Lack of bioequivalence of levofloxacin when coadministered with a mineral-fortified breakfast of juice and cereal. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(9):990-5.
- 27) Wallace AW, Victory JM, Amsden GW. Lack of bioequivalence when levofloxacin and calcium-fortified orange juice are coadministered to healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(5):539-44.
- 28) Shah A, Liu MC, Vaughan D, Heller AH. *J Antimicrob Chemother.* Oral bioequivalence of three ciprofloxacin formulations following single-dose administration: 500 mg tablet compared with 500 mg/10 mL or 500 mg/5 mL suspension and the effect of food on the absorption of ciprofloxacin oral suspension. 1999;43(Suppl A):49-54.
- 29) Neuhofel AL, Wilton JH, Victory JM, Hejmanowsk LG, Amsden GW. Lack of bioequivalence of ciprofloxacin when administered with calcium-fortified orange juice: a new twist on an old interaction. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(4):461-6.
- 30) Requena-Méndez A, Davies G, Waterhouse D, Ardrey A, Jave O, López-Romero SL, Ward SA, Moore DA. Effects of dosage, comorbidities, and food on isoniazid pharmacokinetics in Peruvian tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(12):7164-70.
- 31) Lin HC, Yu MC, Liu HJ, Bai KJ. Impact of food intake on the pharmacokinetics of first-line antituberculosis drugs in Taiwanese tuberculosis patients. *J Formos Med Assoc.* 2014;113(5):291-7.
- 32) Arbex MA, Varella Mde C, Siqueira HR, Mello FA. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: first-line drugs. *J Bras Pneumol.* 2010;36(5):626-40.
- 33) Kaneko T, Ishigatsubo Y. Isoniazid and food interactions: fish, cheese, and wine. *Intern Med.* 2005;44(11):1120-1.
- 34) Peloquin CA, Namdar R, Dodge AA, Nix DE. Pharmacokinetics of isoniazid under fasting conditions, with food, and with antacids. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3(8):703-10.

- 35) Self TH, Chrisman CR, Baciewicz AM, Bronze MS. Isoniazid drug and food interactions. *Am J Med Sci.* 1999;317(5):304-11
- 36) Morinaga S, Kawasaki A, Hirata H, Suzuki S, Mizushima Y. Histamine poisoning after ingestion of spoiled raw tuna in a patient taking isoniazid. *Intern Med.* 1997;36(3):198-200.
- 37) Welshman IR, Sisson TA, Jungbluth GL, Stalker DJ, Hopkins NK. Linezolid absolute bioavailability and the effect of food on oral bioavailability. *Biopharm Drug Dispos.* 2001;22(3):91-7.
- 38) Radwan A, Jayyousi R, Shraim N, Zaid AN. Evaluation of food effect on the oral absorption of clarithromycin from immediate release tablet using physiological modelling. *Biopharm Drug Dispos.* 2019;40(3-4):121-134.
- 39) Alkhalidi BA, Tamimi JJ, Salem II, Ibrahim H, Sallam AA. Assessment of the bioequivalence of two formulations of clarithromycin extended-release 500-mg tablets under fasting and fed conditions: a single-dose, randomized, open-label, two-period, two-way crossover study in healthy Jordanian male volunteers. *Clin Ther.* 2008;30(10):1831-43.
- 40) Curatolo W1, Foulds G, Labadie R. Mechanistic study of the azithromycin dosage-form-dependent food effect. *Pharm Res.* 2010;27(7):1361-6.
- 41) Pai MP, Graci DM, Amsden GW. Macrolide drug interactions: an update. *Ann Pharmacother.* 2000;34(4):495-513.
- 42) Cheng KL, Nafziger AN, Peloquin CA, Amsden GW. Antimicrob Agents Chemother. Effect of grapefruit juice on **clarithromycin** pharmacokinetics. 1998;42(4):927-9:
- 43) Foulds G, Luke DR, Teng R, Willavize SA, Friedman H, Curatolo WJ. The absence of an effect of food on the bioavailability of azithromycin administered as tablets, sachet or suspension. *J Antimicrob Chemother.* 1996;37(Suppl C):37-44.
- 44) Meyer FP. *BMJ.* Minocycline for acne. Food reduces minocycline's bioavailability. 1996;312(7038):1101.
- 45) Panchagnula R, Rungta S, Sancheti P, Agrawal S, Kaul CL. In vitro evaluation of food effect on the bioavailability of rifampicin from antituberculosis fixed dose combination formulations. *Farmaco.* 2003;58(11):1099-103.
- 46) Peloquin CA1, Namdar R, Singleton MD, Nix DE. Pharmacokinetics of rifampin under fasting conditions, with food, and with antacids. *Chest.* 1999;115(1):12-8.
- 47) Flanagan SD, Bien PA, Muñoz KA, Minassian SL, Prokocimer PG. Pharmacokinetics of tedizolid following oral administration: single and multiple

- dose, effect of food, and comparison of two solid forms of the prodrug. *Pharmacotherapy*. 2014;34(3):240-50.
- 48) Theile D, Hohmann N, Kiemel D, Gattuso G, Barreca D, Mikus G, et. al. Clementine juice has the potential for drug interactions - In vitro comparison with grapefruit and mandarin juice. *Eur J Pharm Sci*. 2017;97:247-256.
- 49) Culm-Merdek KE, von Moltke LL, Gan L, Horan KA, Reynolds R, Harmatz JS, et. al. Effect of extended exposure to grapefruit juice on cytochrome P450 3A activity in humans: comparison with ritonavir. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(3):243-54.
- 50) Palumbo G, Bacchi S, Palumbo P, Primavera LG, Sponta AM. Grapefruit juice: potential drug interaction. *Clin Ter*. 2005;156(3):97-103.
- 51) Kane GC, Lipsky JJ. Drug-grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc*. 2000 Sep;75(9):933-42.
- 52) Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. *Drugs*. 2002;62(10):1481-502.