

Influencia de la dieta y la actividad físico-deportiva sobre el efecto de los fármacos

Saioa Gómez-Zorita¹, Aritz Urdampilleta^{1,2,3}

¹Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco (UPV-EHU).

²Centro Público de Enseñanzas Deportivas, KIROLENE. Gobierno Vasco.

³Asesoramiento Científico-Técnico de la Planificación Deportiva, NUTRIAKTIVE. Entrenamientos en Altitud e Hipoxia Intermitente. Centro K2. Vitoria-Gasteiz.

Recibido: 11.10.2012
Aceptado: 14.12.2012

Resumen

Las adaptaciones fisiológicas debidas al entrenamiento deportivo son diversas, influyendo en la regulación metabólica de los sistemas orgánicos implicados. Con el fin de incrementar el rendimiento deportivo o la capacidad de recuperación del organismo, se emplean numerosos suplementos o fármacos, en ocasiones junto a dietas no ortodoxas (dietas vegetarianas, dietas hiperproteicas, bajas en calorías-proteínas...) repercutiendo a su vez en los efectos que ejercen los fármacos en los individuos. Así, las comidas con alto contenido en grasa pueden estimular la secreción de sales biliares lo que incrementa la captación intestinal de fármacos lipófilos. Por otro lado, un déficit de proteínas junto a una baja ingesta de hidratos de carbono, produce un incremento del catabolismo. Esto puede llevar a una disminución de la cantidad y actividad de los enzimas responsables de la metabolización de fármacos. Finalmente, dieta acidificante aumenta la reabsorción renal de fármacos ácidos y la eliminación de los fármacos básicos. Al contrario, una dieta alcalinizante favorece la reabsorción de fármacos básicos y la eliminación de fármacos ácidos. Así, los deportistas son un colectivo de riesgo, con gran susceptibilidad de padecer interacciones fármaco-nutricionales que puedan tener efectos secundarios, aunque en ocasiones estas interacciones pueden ser deseadas. A la vez la propia actividad física y ciertos estados como la deshidratación, también influyen sobre los efectos farmacológicos. La actividad física, puede modificar la farmacocinética de los medicamentos, pudiendo dar lugar a una respuesta clínica diferente a la esperada, ya que la cantidad de fármaco que llega al torrente sanguíneo y a los tejidos puede verse modificada. El objetivo de esta búsqueda bibliográfica es conocer los puntos detallados anteriormente sobre este tema innovador y así poder actuar en el colectivo deportivo. Sólo de esta manera se podrá evitar un compromiso para la salud y una disminución del rendimiento deportivo.

Palabras clave:

Interacciones.
Alimentos. Fármacos.
Dieta. Deporte.
Actividad física.

Diet and physical activity influence on the drug effects

Summary

The physiological adaptations due to sports training are diverse, influencing the metabolic regulation of organ systems involved. In order to enhance athletic performance or resilience of the body, numerous supplements or drugs are used, sometimes with unorthodox diets (vegetarian diets, high-protein diets, low in calories and proteins...) and that affects the drug effects in the organism. The high fat diet stimulates the biliary secretion; this can increase the gut absorption of the lipophilic drugs. On the other hand, low caloric intakes with a protein intake reduction increase the catabolism. This can decrease the quantity and the activity of the enzymes involved in the drug metabolism. Finally, acidifying diets increase the renal reabsorption of the acid drugs and the elimination of the basic drugs. An alkalinizing diet has the opposite effect than the acidifying diet. Thus, athletes are a risk group, with high susceptibility to drug-nutrient interactions that may have side effects but sometimes these interactions can be positives and desired. Physical activity itself and certain states such as dehydration, also influence the pharmacological effects. The physical activity can modify the drugs pharmacokinetic, changing the drug effects because the quantity of the drugs, presence in the blood and in the tissues, could have been modified. So, the aim of this review is to know the points listed above on this innovative with the objective of acting in the sport collective. Only in this way could be avoid a commitment to health and decreased athletic performance.

Key words:

Interactions.
Food. Drugs.
Diet. Sport.
Physical activity.

Correspondencia: Saioa Gómez Zorita
E-mail: saioa.gomez@ehu.es

Introducción

Las interacciones entre medicamentos y nutrientes han sido investigadas durante décadas. Los primeros estudios trataban principalmente de los cambios potenciales en la absorción de fármacos debido a la ingesta simultánea de alimentos. Así la primera referencia a una interacción data de 1927, Borrows y Farr describieron que los aceites minerales podían disminuir e incluso impedir la absorción de vitaminas liposolubles¹.

Con todo ello, se conoce como interacciones fármaco-alimentarias la modificación o cambio en el efecto o en la actividad de un fármaco o elemento nutricional por la toma conjunta de ambos. Por tanto un elemento nutricional puede inducir un cambio sobre un medicamento (interacción alimento-medicamento, IAM) o bien los fármacos pueden tener efectos diversos sobre los procesos nutritivos o la biodisponibilidad de nutrientes (interacción medicamento alimento, IMA). En algunos casos esta interacción puede ser bidireccional², es decir que ambos se ven modificados por la toma conjunta.

Estas interacciones no siempre tienen por qué ser negativas, sino que en ocasiones estas son beneficiosas y deseadas³.

Por otro lado, los sujetos más susceptibles de sufrir estas interacciones y que estas sean clínicamente relevantes, son los sujetos polimedificados, tal y como sucede en los ancianos o en pacientes con patologías crónicas. Así como los niños pequeños, por no tener madurados por completo los sistemas biológicos, e inmunodeprimidos⁴. Sin embargo esto no excluye al resto de la población. De hecho, los deportistas deberían ser considerados como un grupo de riesgo, dado que en ocasiones ven comprometido en cierto modo su sistema inmunológico y por otro lado, en ocasiones toman numerosos suplementos y fármacos junto con dietas no ortodoxas, con el fin de mejorar el rendimiento deportivo⁵.

Así mismo, existen componentes de la dieta de gran importancia en la inducción de interacciones, como aquellos alimentos con alto contenido en tiramina (nueces, queso, chocolate), sodio (aceitunas, queso, embutidos), fibra (cereales integrales, vegetales)... por lo que deberíamos prestar especialmente atención a estos, pero sin olvidar o descartar el resto de alimentos⁶.

Cabe añadir que la administración concomitante de medicamentos y alimentos puede dar lugar a interacciones que modifican los efectos de estos con una intensidad que puede ser leve o nula y en otros casos puede llegar a ser grave e incluso mortal⁶. De esta información se deduce la gran importancia de la familiarización por parte de los profesionales sanitarios con las interacciones entre medicamentos y alimentos, con el objetivo de optimizar la efectividad y minimizar la toxicidad de los medicamentos⁷.

Los posibles efectos de los alimentos sobre los fármacos pueden ser cuantitativos o cualitativos. Así si el efecto es cuantitativo, la actividad farmacológica puede verse potenciada aumentando el riesgo de toxicidad o disminuida pudiéndose producir ineficacia terapéutica. Si el efecto es cualitativo puede aparecer un retraso de los efectos farmacológicos o bien una respuesta farmacológica distinta a la esperada⁶.

Las interacciones constituyen un problema grave de salud pública, ya que generalmente afectan negativamente tanto a la seguridad, utilidad y eficacia del tratamiento farmacológico como el estado nutricional^{8,9}, pero poco se sabe de la aplicación de métodos prácticos

y eficientes para la prevención de estas interacciones en las distintas estructuras sanitarias.

Por tanto, el objetivo de la presente revisión fue describir las posibles interacciones entre el patrón dietético y fisiología del deportista con los medicamentos, con el fin de lograr un correcto cumplimiento terapéutico y que los deportistas cumplan sus objetivos.

Metodología

En el presente estudio se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica donde se establecieron palabras claves empleadas en los descriptores del *Medical Subjects Headings* (MeSH) para localizar los artículos. Las palabras clave empleadas y estrategia de búsqueda fue la siguiente: "interactions AND nutrients OR drugs OR diet AND sport OR physical activity AND humans" en buscadores científicos de habla inglesa como *Medline* (a través de PUBMED), *Science Direct*, *SportDiscus* y *Biomed Central*.

En lengua castellana, se emplearon las palabras clave "interacciones, fármacos, nutrientes, alimentos, dieta, actividad física" (AF), en las bases de datos de generales Scielo, Dialnet y específicas como Boletín de Información Farmacoterapéutica. Además se obtuvieron otros artículos, a través del motor de búsqueda "Google Académico" y fichas técnicas de medicamentos.

Mención aparte merecen las bases de datos de revisiones, que se erigieron en uno de los pilares fundamentales y en una herramienta imprescindible en la elaboración del trabajo. Dentro de éstas, cabe destacar la base de datos de Cochrane.

Se siguió la estrategia de bola de nieve para obtener la mayor cantidad de información posible. No se limitaron los años de búsqueda al ser un tema poco estudiado en el colectivo de los deportistas. Respecto a los criterios de inclusión, se utilizaron principalmente estudios realizados en humanos así como revisiones y libros.

Tipos de interacciones

Según el mecanismo de acción las interacciones pueden ser farmacocinéticas o farmacodinámicas¹⁰.

Farmacocinéticas

Las interacciones farmacocinéticas tienen lugar sobre los procesos del LADME (liberación, absorción, distribución, metabolismo, excreción). La liberación del fármaco es el primer paso, el medicamento entra en el cuerpo y libera el principio activo; la absorción es el paso del fármaco al torrente sanguíneo; la distribución es el proceso por el cual el fármaco se incorpora desde la circulación sistémica a los diferentes órganos, tejidos y fluidos corporales; el metabolismo o biotransformación de un fármaco, se define como el conjunto de procesos químicos que sufre éste en el organismo, con la finalidad de favorecer su eliminación o aumentar su actividad en el caso de profármacos; la eliminación es el conjunto de procesos, por medio de los cuales el fármaco o sus metabolitos son eliminados al exterior del organismo³.

Absorción

La absorción gastrointestinal de un fármaco o nutriente puede verse afectada por el uso concomitante de ambos¹¹. Depende de la superficie

y del tiempo de contacto con la mucosa gastrointestinal, que se ve influido por la motilidad gastrointestinal, propiedades fisicoquímicas del nutriente o fármaco, pH gástrico, y por ciertos transportadores como la glicoproteína-P¹². Un incremento del tiempo de contacto, puede suponer un efecto más tardío de ciertos fármacos, o en el caso de otros como los antibióticos, puede suponer ineficacia terapéutica debido a que no se alcanza la concentración mínima eficaz. Como ejemplo, la formación de quelatos que se produce entre los productos lácteos y las tetraciclinas, estos precipitados insolubles no son absorbidos dando lugar a ineficacia terapéutica por parte del antibiótico. Por otro lado, los alimentos ricos en grasa aumentan la secreción de sales biliares lo que puede incrementar la disolución de algunos medicamentos y por tanto aumentar su absorción¹⁰.

Distribución

Los fármacos circulan por el torrente sanguíneo principalmente unidos a proteínas plasmáticas mediante uniones reversibles, esta unión puede ser desplazada por la unión de otras sustancias a las proteínas, incrementando la cantidad de fármaco libre, que es aquel que puede ejercer el efecto terapéutico. Además un déficit de proteínas plasmáticas, por ejemplo debido a una alimentación inadecuada, también puede dar lugar a un incremento de la fracción libre del fármaco. En ambos casos, el resultado de la interacción probablemente dé lugar a un incremento en su actividad¹³. Así mismo diversos agentes pueden competir con los fármacos por la unión a los tejidos donde ejercen su acción dando lugar a un menor efecto terapéutico.

Metabolismo

El metabolismo de los fármacos, consiste en convertirlos en sustancias eliminables por orina, es decir en moléculas polares e hidrosolubles. Las interacciones a este nivel, suelen ser las de mayor repercusión clínica¹⁴.

El sistema enzimático citocromo P450 permite eliminar sustancias liposolubles. Aunque el hígado es el principal órgano en el que tiene lugar el metabolismo, este sistema se encuentra presente en diversos tejidos, como la mucosa intestinal. El CYP3A4, es la isoforma más abundante del citocromo P450, siendo responsable de la biotransformación de más del 50% de los fármacos¹⁵. Así, el zumo de pomelo que es un inhibidor del citocromo P450 potencia el efecto de la cafeína ya que es metabolizada mediante este sistema¹⁶.

Excreción

La excreción de los fármacos se da principalmente por vía renal, aunque cabe citar la excreción biliar, y la intestinal¹⁷.

La mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles y para ser eliminados por orina deben encontrarse en forma ionizada. Por tanto, variaciones en el pH de la orina pueden provocar modificaciones en la eliminación de fármacos. Por tanto, es de gran importancia conocer el carácter de los alimentos como acidificante o alcalinizante fisiológicos¹⁷.

Farmacodinámicas

Las interacciones farmacodinámicas, se producen a nivel del efecto del fármaco o del componente activo del alimento, es decir se producen en el lugar de acción y pueden actuar como agonistas (efecto potenciado) o antagonistas (efecto opuesto).

Este tipo de interacciones son menos frecuentes, sobre todo porque son pocos los componentes activos de los alimentos con efectos biológicos comparables a los de los fármacos¹⁸.

Un ejemplo es la interacción que se produce entre la vitamina E (más de 400 UI) y los ácidos grasos omega-3 contenidos en los aceites de pescado que pueden potenciar los efectos de anticoagulantes como el ácido acetilsalicílico (AAS), aumentando el riesgo de sangrado¹⁹. Este caso se puede dar en los alpinistas, que toman AAS con el objetivo de reducir el dolor de cabeza, causado por el mal agudo de montaña (MAM) en la ascensión a montañas por encima de los 4000 m junto con ácidos grasos omega-3²⁰. En un deportista aumentar el riesgo de sangrado (por posibles hemorragias internas) así como disminuir la agregación plaquetaria, puede ser peligroso en caso de traumatismo o caída deportiva, ya que la irrigación sanguínea a los músculos activos es muy grande y si la coagulación está disminuida, la intervención médica será más difícil²¹.

Influencia de la dieta

Las comidas con alto contenido en grasa pueden estimular la secreción de sales biliares lo que incrementa la captación intestinal de fármacos lipófilos o de aquellos que requieren sales biliares para una óptima absorción. Así comidas ricas en grasa favorecerían la absorción de las vitaminas liposolubles como la vitamina D. Además, estimulan la liberación de colecistocinina que disminuye la motilidad intestinal incrementando el tiempo de contacto entre las drogas y el intestino y por tanto posiblemente se incremente la absorción del fármaco. Sin embargo esto no se tiene porque traducirse en cambios clínicamente relevantes³.

Un déficit de proteínas junto a una baja ingesta de hidratos de carbono (HC), produce un incremento del catabolismo y para obtener energía se hipoteca la masa magra^{22,23}, obteniendo energía directamente en el músculo a través de los aminoácidos (aa) ramificados o a través de aa glucogénicos como la alanina²⁴. Esto puede llevar a una disminución de la cantidad y actividad de los enzimas responsables de la metabolización de fármacos, produciéndose una disminución de los procesos de biotransformación, y por tanto cabe esperar una potenciación de los efectos del fármaco¹. Esta situación es de especial importancia en aquellos deportistas que compiten por peso y están expuestos a dietas hipocalóricas²⁵.

Las variaciones en el pH de la orina pueden modificar la excreción de fármacos. Existen alimentos y medicamentos acidificantes y alcalinizantes de la orina, esto depende de su carga mineral (Tabla 1). Por tanto, es de gran importancia conocer el carácter de los alimentos como acidificantes o alcalinizantes fisiológicos²⁶. Por ejemplo, la carne, pescado, huevos, cereales y derivados son acidificantes. La leche, verduras, legumbres (excepto lentejas), frutos secos y frutas (excepto ciruelas y arándanos) son alimentos alcalinizantes, de especial importancia en la alimentación del deportista²⁷.

Una dieta acidificante aumenta la reabsorción renal de fármacos ácidos y la eliminación de los fármacos básicos. Al contrario, una dieta alcalinizante favorece la reabsorción de fármacos básicos y la eliminación de fármacos ácidos. Como ejemplo de fármacos ácidos tenemos el AAS, ácido nalixídico y fusídico y los barbitúricos. Como ejemplo de fármacos básicos tenemos la cafeína, quinina, pseudoefedrina, efedrina y propanolol²⁸. En resumen, una dieta alcalinizantes que sería una dieta

Tabla 1. Alimentos acidificantes o alcalinizantes y fármacos ácidos y básicos.

Acidificante	Alcalinizante
De origen animal y cereales	Verduras y frutas y lácteos
Carnes	Leche y derivados (mantequilla, yogur)
Pescados y mariscos	Verduras y hortalizas
Huevos	Legumbres (no lentejas ni soja)
Frutos secos (nueces, cacahuets)	Frutos secos (almendras, coco, castañas)
Cereales y derivados (pan, galletas)	Frutas
Pastas alimenticias	(no ciruelas y arándanos)
Quesos	
Frutos secos (cacahuete, nueces, avellanas)	
Lentejas	
Ciruelas y arándanos	
Ácido	Básico
Acenocumarol	Anfetamina
Acido acetil salicílico	Bicarbonato sódico*
Ácido fusídico	Cafeína*
Ácido nalixídico	Citrato de potasio
Barbitúricos	Dextrometorfano
Ibuprofeno	Efedrina
Indometacina	Gluconato de calcio
Naproxeno	Magaldrato
Succinilcolina	Propanolol
Sulfamida	Pseudoefedrina
Sulfpirazona	Quinidina
Tolbutamida	
Valproato	
Warfarina	

*Ayudas ergonutricionales científicamente demostrados.

rica en fruta y verdura aumentaría en principio los niveles plasmáticos de fármacos básicos como la cafeína.

La actividad física, sobre todo de alta intensidad, tiende a acidificar tanto a nivel periférico como a nivel orgánico (acidosis muscular generada por la activación de la vía anaeróbica láctica). Aunque el organismo tiene mecanismos de tampón como el bicarbonato sódico o las mismas proteínas plasmáticas para no acidificar la sangre, es importante que mediante la dieta, después de la actividad física aportemos alimentos alcalinizantes (lácteos, purés de verduras, fruta) o fármacos alcalinizantes como el bicarbonato sódico o las sales de fruta, para ayudar al organismo a volver a la homeostasis y así ayudar a la recuperación del deportista^{27,29}.

Los alimentos anteriormente mencionados, no ayudarán únicamente en el aspecto anteriormente tratado, sino que también, se ha demostrado que si tomamos HC combinado con un poco de proteína de alto valor biológico (proporción de 4-3/1, HC/ proteínas), ideal en las bebidas recuperadoras para deportistas²⁰, aumentan más rápidamente los depósitos de glucógeno muscular que únicamente ingiriendo HC^{23,30}.

Efecto de la actividad física sobre los fármacos

La AF puede modificar la farmacocinética de los medicamentos, pudiendo dar lugar a una respuesta clínica diferente a la esperada, ya

que la cantidad de fármaco que llega al torrente sanguíneo y a los tejidos puede ser modificada. Dependerá de las características del medicamento, intensidad del ejercicio, cantidad de musculatura implicada o duración del mismo³¹.

El ejercicio puede afectar a la biodisponibilidad del fármaco modificando su absorción por parte del organismo. Así, realizar AF de manera rutinaria incrementa el flujo sanguíneo colateral y el tiempo de tránsito gastrointestinal³². Según la literatura la AF, no suele afectar de manera sustancial a la absorción de fármacos administradas por vía oral. Sin embargo, incrementa la absorción cuando se administran vía intramuscular, subcutánea, transdérmica o inhalada³³.

La AF de alta intensidad (por encima del umbral anaeróbico, 70-80% VO₂max), incrementa la cantidad de ácido láctico, muscular y sanguíneo, y disminuye el pH gastrointestinal, lo que puede alterar el grado de ionización de los fármacos y su polaridad³⁴ y por tanto, puede modificar su absorción. A la vez la AF por encima del 75% VO₂max, retrasa el vaciado gástrico^{35,36} por lo que los fármacos sensibles al medio ácido podrán ser degradados y a la vez los fármacos tardarán más tiempo en realizar su actividad terapéutica. Sin embargo en deportistas altamente entrenados no se ha visto este efecto sobre el vaciado gástrico ya que se produce una adaptación a la actividad física crónica³⁷.

A su vez la AF, reduce el tiempo de tránsito intestinal, por lo que podrá disminuir la absorción de ciertos fármacos³⁸ al disminuir el tiempo de contacto con la superficie de absorción. Por otro lado disminuye el flujo sanguíneo esplácnico, por lo que disminuirá la absorción de fármacos que se absorban por este mecanismo, como el AAS³⁹.

El incremento de la temperatura corporal (tener en cuenta que los deportistas, por la deshidratación que genera la misma AF, a partir de una deshidratación del 6%, pueden llegar a 38-39°C de temperatura corporal)⁴⁰ puede incrementar el movimiento cinético de las moléculas, aumentando su difusión a través de las membranas biológicas. La AF puede incrementar o disminuir el flujo sanguíneo en un área de aplicación de un fármaco y según esto puede verse modificada la dispersión del medicamento⁴¹.

A su vez, influye sobre la distribución de medicamentos debido al incremento de la masa magra y la disminución de la masa grasa, incremento de las proteínas plasmáticas así como del volumen plasmático y del flujo sanguíneo³².

Así mismo, aparecen cambios en el aclaramiento hepático ya que se ve incrementada la actividad de ciertos enzimas hepáticos. La AF crónica podría alterar la eliminación de los fármacos mediante cambios en las proteínas de unión, aunque sobre esto existe escasez de evidencia³². Igualmente, incrementa el aclaramiento de algunos medicamentos mediante el incremento de la excreción biliar y disminuye el aclaramiento de aquellos que son altamente extraídos, aumentando sus niveles plasmáticos, como es el caso de la testosterona⁴².

A su vez, dado que el ejercicio físico reduce el flujo sanguíneo renal, los fármacos eliminados principalmente por esta vía pueden ver incrementados sus niveles plasmáticos, como es el caso de la cafeína. Por otro lado, incrementa el aclaramiento de fármacos como el paracetamol mediante el incremento de su excreción biliar, por lo que sus niveles plasmáticos se verán reducidos³³.

Todos estos efectos de la actividad físico-deportiva y sus efectos sobre los fármacos pueden observarse en la Tabla 2.

Tabla 2. Actividad físico-deportiva e interacciones con los fármacos.

Efectos fisiológicos	Interacción con fármacos
No afecta en gran medida en los fármacos afectados vía oral ³² .	Incrementa la absorción de los fármacos cuando se administran vía intramuscular, subcutánea, transdérmica o inhalada ³³ .
La deshidratación y aumentos de la temperatura corporal que se dan en deportes de resistencia sobre todo, afectan en el movimiento cinético de las moléculas en membranas biológicas.	Los fármacos de usos tópicos (cremas, genes, spray) pueden incrementar su efecto en estados de euhidratación o disminuir en estado de deshidratación ⁴¹ .
Influye sobre la distribución de los fármacos, debido a la composición corporal peculiar de los deportistas: mayor masa magra, menos tejido adiposo, mayor volumen sanguíneo total en el organismo y mayor cantidad de agua total ³² .	Su efecto depende si son fármacos hidrosolubles o liposolubles por lo tanto y una composición corporal más magra o más grasa.
El ejercicio físico crónico incrementa la actividad de ciertos enzimas hepáticos, así como por ejemplo las transaminasas, especialmente gamma-GPT o GOT.	Los fármacos hidrosolubles se distribuyen mejor en deportistas muy musculados (poca grasa corporal) y viceversa.
El ejercicio físico reduce el flujo sanguíneo renal y los fármacos eliminados principalmente por esta vía pueden ver incrementados sus niveles plasmáticos ³³ .	Altera la eliminación de los fármacos mediante cambios en las proteínas de unión ³² .

La deshidratación y su efecto sobre los fármacos

En el contexto deportivo, la deshidratación es uno de los principales factores limitantes del rendimiento en la mayor parte de los deportes, sobre todo en deportes de larga duración o cuando su práctica se realiza en situaciones extremas de calor, alta humedad relativa, frío...

La deshidratación afecta al rendimiento deportivo ya que disminuye la obtención de energía aeróbica por parte del músculo, disminuye la fuerza y el metabolismo láctico muestra ciertas limitaciones a nivel enzimático en esta situación⁴⁰. No obstante en la práctica, muchos deportistas compiten en situación de deshidratación, especialmente aquellos que no son de alto rendimiento deportivo y esto hace que no sea solamente perjudicial para el rendimiento deportivo, sino también para la salud⁴⁹.

Especialmente después de la AF de larga duración y si ésta se realiza en situaciones extremas, es inevitable la práctica en estado de cierta deshidratación, y si no se realiza una estrategia de rehidratación adecuada, el organismo se ve afectado en las horas posteriores al ejercicio, observándose un incremento de la temperatura corporal⁵⁰, y esto a la vez, repercute en la nutrición y o posibles fármacos utilizados por el deportista durante la AF.

Hay que prestar especial atención al consumo de ciertos fármacos durante la práctica de AF. Así los AINE alteran la función renal, los

antidepresivos impiden la pérdida calórica, los diuréticos producen alteraciones de la hidratación y electrolitos e impiden la pérdida calórica, algunos broncodilatadores impiden la pérdida calórica y la pseudoefedrina entre otros, ya que pueden agravar el síndrome de agotamiento-deshidratación. En el caso de los AINE, además producen riesgo de neurotoxicidad en caso de deshidratación⁵¹.

La deshidratación disminuye el volumen de distribución (Vd) de los fármacos hidrosolubles como el paracetamol. Los factores que alteran el Vd influyen sobre la concentración máxima que se alcanza tras una dosis única o una dosis inicial, por lo que deberá reducirla cuando el Vd se vea disminuido. Por el contrario, los cambios en el Vd no afectan al nivel que se alcanza tras dosis múltiples ni, por lo tanto, las dosis de mantenimiento. Los fármacos muy hidrosolubles sufrirán un acortamiento de su vida media plasmática secundaria a la disminución de su volumen de distribución, a la vez que alcanzan mayores concentraciones plasmáticas⁵².

Dietas empleadas por los deportistas y sus efectos

En la práctica deportiva, es necesario trabajar, hacer conocer, concienciar y crear un plan de nutrición, ya que la alimentación es uno de los pilares del deportista como parte básica y fundamental en su preparación para el éxito deportivo²³.

Dietas hiperproteicas

Las dietas hiperproteicas (DP) (más de 2 g proteínas/kg peso corporal), ampliamente utilizadas por ciertos colectivos deportistas, colectivo fisiculturista, deportes de fuerza²² o dietas de adelgazamiento, al igual que ocurre con las dietas ricas en grasas, retrasan el vaciado gástrico⁴³ por lo que muchos fármacos tardarían más tiempo en comenzar su efecto ya que se retrasaría su absorción, dado que los fármacos se absorben principalmente a nivel intestinal. Por otro lado este efecto sería perjudicial para aquellos fármacos susceptibles a la degradación en medio ácido ya que aumentaría el tiempo de contacto de los fármacos con este medio⁵³.

Además, aumentan la secreción ácida del estómago, por lo que algunos fármacos básicos podrían precipitar y no absorberse⁵⁴, al contrario de lo que podría ocurrir con los fármacos ácidos como el AAS que puede comenzar su absorción aunque en pequeña proporción en el estómago. Al mismo tiempo aumenta el flujo sanguíneo esplácnico, lo que incrementaría la absorción de fármacos⁵⁵.

Cabe añadir que las DP pueden desplazar la unión de las proteínas plasmáticas (pp) a algunos fármacos ya que los aminoácidos libres compiten por la unión a las pp, por lo que habría más fármaco libre lo que podría suponer una mayor respuesta farmacológica¹⁹ y posiblemente mayor riesgo de sufrir reacciones adversas.

Pueden estimular el sistema microsomal hepático, aumentando la velocidad de metabolización de ciertos fármacos, al contrario que una dieta rica en HC y pobre en proteínas. Así disminuyen el efecto farmacológico del paracetamol ya que aumenta su metabolización por parte del sistema microsomal hepático y a la vez aumentan sus efectos tóxicos, debido al incremento de sus metabolitos⁴⁶.

Igualmente la DP, tiene efectos sobre los sistemas orgánicos por ejemplo, aumenta el flujo plasmático renal y la tasa de filtración glomerular mediada por la liberación de glucagón¹⁹. Al tratarse de dietas acidificantes, aumenta los niveles plasmáticos de los fármacos ácidos y disminuye los niveles de los básicos, por mecanismos sobre la reabsorción y eliminación renal⁵⁶.

Con todo esto se observa cómo según el fármaco el efecto puede ser uno u otro.

Dietas vegetarianas

Los vegetarianos suelen ser grandes consumidores de soja que es una buena fuente de isoflavonas, inhibidoras del citocromo-P450, por lo que pueden incrementar los niveles plasmáticos de cafeína y AINE. Al contrario ocurre con los compuestos indólicos que inducen el citocromo P450 y están presentes en el brócoli, coliflor y calabaza, entre otros alimentos (Kane, 2000).

Además las flavonas pueden interactuar con transportadores como la glicoproteína-P de los enterocitos⁵⁷, su inhibición puede aumentar la biodisponibilidad (BD) de fármacos, como el antihistamínico fexofenadina.

Las dietas vegetarianas son dietas alcalinizantes, pueden aumentar el pH urinario de 5,5 a 7,5, por lo que cabría esperar un incremento de los niveles plasmáticos de fármacos básicos, como la cafeína y la efedrina, y una reducción de los niveles plasmáticos de los fármacos ácidos, que verán incrementada su excreción²⁸.

Por otro lado, la fibra alimentaria, muy presente en la dieta vegetariana, puede disminuir los niveles plasmáticos de algunos antidepresivos, al igual que ocurre con el paracetamol. Además disminuye la BD de hormonas tiroideas y de etinilestradiol⁴⁸.

Dietas hipocalóricas y desnutrición proteica

Una figura delgada frecuentemente brinda a los deportistas la posibilidad de llegar a lugares importantes dentro de su carrera deportiva, como ocurre en la gimnasia rítmica. Para perder peso rápidamente, especialmente en deportes en los que se compite por peso, emplean diuréticos, laxantes, que provocan vómitos, deshidratación y hasta ayunan, lo que implica riesgo para la salud del deportista⁵⁸. Las dietas hipocalóricas aunque suelen ser puntuales en el deporte, también se utilizan habitualmente, en deportes en los que se valora la estética (gimnasia rítmica, ballet...), o deportes de resistencia de larga duración (especialmente el colectivo femenino), cuando el factor limitante es el peso corporal o deportistas con trastornos de conducta alimentaria⁵⁹. Un claro ejemplo de un posible estado carencial, es la tríada de la mujer deportista⁶⁰.

Los casos en los que se llega a una ligera desnutrición, observado en disminuciones de las proteínas sanguíneas, se asocian a cambios en el Vd de muchos fármacos. La consecuencia es la necesidad de modificar la dosis y posiblemente, el intervalo posológico en caso de verse afectada la vida media del fármaco⁶¹. Esta situación genera incertidumbre respecto a si los regímenes de dosificación, basados en los parámetros farmacocinéticos poblacionales, obtenidos en estudios con pacientes normonutridos, son apropiados para los pacientes con cierto grado de desnutrición.

En caso de DP leves-moderada, la concentración plasmática de albúmina se encuentra reducida y la fracción libre de los fármacos puede incrementarse de forma significativa en la sangre ya que es la proteína portadora más abundante e importante, responsable de la unión reversible de fármacos⁵³. La hipoalbuminemia presente en la mayoría de los pacientes desnutridos, alcanza significado clínico dependiendo de la duración y gravedad del estado nutricional⁶¹, alterándose la unión de los fármacos, tipo ácido débil o neutros a las proteínas, como el ibuprofeno, AAS o naproxeno⁵³.

Por otro lado, causa un incremento del agua extracelular (AEC)⁶². Este incremento del AEC causa hipoalbuminemia por un incremento en el espacio de distribución de la albúmina. A su vez, la hipoalbuminemia puede llevar a un incremento del AEC por disminución de la presión oncótica del plasma⁶³.

El déficit de nutrientes influye en la actividad del sistema microsómico hepático, encargado de la metabolización de la mayor parte de los fármacos. En la mayoría de estados de desnutrición, se produce un descenso de la capacidad de metabolización de los fármacos, debido a una disminución de la actividad de los enzimas responsables de la detoxificación del organismo. Además, la deficiencia de nutrientes en general reduce la disponibilidad de sustratos para las reacciones de conjugación⁴⁶. Esto conduce, en definitiva, a la potenciación de los efectos farmacológicos y la potencial aparición de efectos tóxicos.

Así mismo, la restricción calórico-proteica provoca una reducción del aclaramiento renal de los fármacos⁴⁷, viéndose incrementada la vida media de los mismos.

El efecto global de cada una de estas dietas puede observarse en su contexto deportivo y la interacción con los diversos fármacos así como su repercusión (Tabla 3).

Aplicaciones prácticas y conclusiones finales

1. Las dietas ricas en proteínas retrasan el vaciado gástrico por lo que los fármacos tardarán más en realizar su efecto ya que tardarán más tiempo en pasar al intestino, pudiendo incluso no llegar a alcanzar niveles terapéuticos. A la vez, esto puede incrementar la degradación de fármacos que se descomponen en medio ácido. En este caso podría ser recomendable su administración con antiácidos como la ranitidina o bien con alimentos fríos (helados) que acelerarían el vaciado gástrico. Por otro lado, en este medio puede darse la precipitación de fármacos básicos como el ansiolítico meprobamato (no prohibido en el deporte), que verán disminuida su absorción, al contrario que los ácidos como el AAS que verán su absorción incrementada.
2. A su vez, la AF incrementa el flujo sanguíneo esplácnico, por lo que incrementará la absorción de los fármacos que se absorben a través de este mecanismo como el AAS.
3. Los sujetos que consumen DP presentan mayor cantidad de aminoácidos libres en sangre que se unirán a las proteínas plasmáticas y de este modo habrá más fármaco libre, que es aquel que ejerce el efecto terapéutico. Cabe añadir que ven incrementada la velocidad de metabolización de ciertos fármacos, por lo que algunos

Tabla 3. Tipo de dieta-nutrientes, efectos fisiológico e interacciones con fármacos en el colectivo deportivo.

Colectivo deportivo	Tipo de dieta y Alimentos - Nutrientes	Fármacos que pueden verse afectados	Efectos fisiológicos	Interacción con fármacos
Nadadores de travesía, Alpinistas	Dieta alta en grasa Vitamina A, E, D	Griseofluvina	Incrementa captación fármacos lipófilos Estimulan liberación de colesticquinina, motilidad intestinal, incrementa con el contacto con fármacos	Aumenta absorción de fármacos lipófilos y de la vitaminas liposolubles.
Fisioculturistas, deportes de fuerza, dietas de adelgazamiento	Dietas hiperprotéicas (más de 2 g. prot/kg)	Paracetamol Corticoides	Retrasan el vaciado gástrico como las dietas grasas ⁴³ , los fármacos retrasarían su efecto Aumentan la secreción ácida del estómago Aumentan la metabolización de ciertos fármacos (contrario dieta altas en HC) ⁴⁴ (ver efectos dietas acidificantes)	Aumentan secreción ácida en el estómago y fármacos alcalinos podrían tener interacción negativa. A la vez, los ácidos verían potenciado su efecto. Su efecto depende de cuánto fármaco se absorbe a nivel de estómago. Disminuye el efecto del paracetamol y de los corticoides y aumenta sus efectos tóxicos ⁴⁵ .
Deportes de resistencia de larga duración, ballet, gimnasia rítmica, colectivo femenino	Dietas bajas en proteínas (déficit proteico, bajos niveles de albúmina en sangre)	Diuréticos Laxantes	Disminución de los niveles de albúmina sanguínea; la fracción libre de fármacos puede incrementarse. Puede llevar a la disminución de la presión oncótica y riesgo de edema. Disminución de actividad de enzimas responsables de la metabolización del fármaco. Disminución del sistema microsomal hepático y de la biotransformación ⁴⁶ .	Potenciación de los efectos del fármaco ¹ y a la vez, potenciación de los posibles efectos tóxicos secundarios ⁴⁷ . Disminución de la aclaramiento renal de fármacos ⁴⁷ .
Muy pocos, especialmente deportes de resistencia de larga duración y colectivo femenino	Dietas vegetarianas (DV) Soja y sus derivados Isoflavonas Coliflor, brócoli, calabaza Fibra alimentaria	AINE Cafeína Ferofenadina Efedrina Ácido acetilsalicílico Paracetamol	Las isoflavonas son inhibidoras de citocromo P450. Al contrario sucede con los nutrientes inductora del c-450, como sucede con el brócoli, coliflor, calabaza ⁴⁶ . Las flavonas pueden interactuar con transportadores de glicoproteína-P de los enterocitos y su inhibición afecta en la biodisponibilidad de antihistamínicos.	Pueden incrementar niveles plasmáticos de AINE y cafeína. Las DV al aumentar los niveles de pH urinario podrían observarse incrementos plasmáticos de cafeína o efedrina (alcalinos) y reducción de niveles de fármacos ácidos como ácido acetilsalicílico. La fibra puede interactuar negativamente en ciertos antidepresivos, paracetamol, vitaminas, triptorinina o etinilestradiol ⁴⁸ .
	Dieta lacto-vegetariana Dieta rica en alimentos alcalinizantes Lácteos, vegetales, frutas en general* (Tabla 1)	Fármacos alcalinos Cafeína Ibuprofeno Bicarbonato sódico Efedrina Propranolol	Las variaciones de pH en la orina pueden provocar modificaciones en la eliminación de los fármacos, según las propiedades químicas entre los alimentos y fármacos que interaccionan. Los alimentos de carácter acidificante aumentan la reabsorción de los fármacos ácidos y la reabsorción de fármacos básicos y eliminación de fármacos ácidos.	Aumentarían los niveles plasmáticos de fármacos alcalinos ²⁸ .
Deportistas en general, sobre todo deportes de equipo	Dieta rica en cereales y carnes Dieta alta en alimentos acidificantes Cereales Legumbres Carnes/pescado/huevos (Tabla 1)	Fármacos ácidos Ácido aceilsalicílico Barbitúricos Ácido nalixídico Ácido fusídico		Aumentarían los niveles plasmáticos de fármacos ácidos ²⁸ .

*No confundir alimentos alcalinos con una carga renal alcalinizante. Por ejemplo, el huevo tiene un pH de 9, pero su carga renal es acidificante, tal como sucede con una dieta alta en proteínas animales y alta en cereales.

medicamentos como el paracetamol verán disminuidos sus niveles plasmáticos. Por otra parte, las dietas (dietas hiperproteicas) que habitualmente consumen los deportistas de fuerza o fisioculturismo, son dietas acidificantes de la orina por lo que los fármacos ácidos como los AINE verán disminuida su eliminación, al contrario que los básicos.

4. No obstante, las dietas vegetarianas son alcalinizantes por lo que como norma general, incrementarán la concentración en plasma de la cafeína y efedrina, y disminuirán la de los fármacos ácidos como el AAS. A su vez estas dietas pueden ser ricas en isoflavonas, que inhiben el citocromo P450, por lo que fármacos empleados en el colectivo deportivo como la cafeína o los AINE verán incremen-

tada su concentración, también pueden ser ricas en índoles que estimulan el citocromo P450, disminuyendo los niveles plasmáticos de los fármacos anteriormente citados. Es por ello que según que alimentos predominen el efecto puede ser uno u otro.

5. En ocasiones ciertas modalidades deportivas o situaciones competitivas (deportes que compiten por categorías de peso, deportes estéticos como el ballet, gimnasia rítmica...o trastornos de conducta alimentaria en el deporte) puede ser vulnerables de sufrir déficit proteico, lo que disminuye el metabolismo de los fármacos viéndose su concentración incrementada. Así mismo, en casos graves disminuyen los niveles de albúmina en sangre lo que aumenta los efectos terapéuticos de aquellos fármacos que se unen a dicha proteína como el AAS o el ibuprofeno. Igualmente disminuye el aclaramiento de los fármacos. Con todo ello observamos que la tendencia es a un mayor efecto terapéutico. Siendo estos individuos especialmente vulnerables de sufrir interacciones y que estas sean de gran trascendencia clínica.
6. Por otro lado, la AF en general incrementa la absorción de fármacos administrados vía intramuscular, subcutánea, transdérmica o inhalada; disminuye la cantidad de fármaco libre en el torrente, lo que disminuye su efecto terapéutico pero lo mantiene por más tiempo ya que disminuye la eliminación de fármacos como norma general.

Finalmente, añadir que las interacciones fármaco alimentarias despiertan cada vez más preocupación entre los profesionales sanitarios, aunque muy poco se sabe aún al respecto ya que la interacción con los alimentos es diferente para cada fármaco y no siempre ocurre ni tiene la misma relevancia en todos los individuos.

Para el colectivo deportivo y los profesionales sanitarios que les rodean, es importante que sean conscientes de las interacciones que pueden ocurrir entre los fármacos y los nutrientes, porque pueden comprometer el éxito terapéutico, producir una reacción adversa, provocar trastornos nutricionales, en definitiva disminuir el rendimiento del deportista y en ocasiones comprometer su estado de salud.

Bibliografía

1. Montoro JB, Salgado A. *Interacciones fármacos-alimentos*. Barcelona. Editorial Rubes; 1999.
2. Chan LN. Drug-nutrient interaction in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:327-32
3. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. *Drugs* 2002; 62:1481-1502.
4. Aronson JK. Drug interactions-information, education, and the British National Formulary. *BJCP* 2004; 57(4):371-2.
5. McDowall JA. Supplement use by young athletes. *J Sports Sci Med* 2007;6:337-42.
6. De Blas, Laredo LM, Vargas E. Interacciones de los fármacos más consumidos. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2004; 88(1):1-11.
7. Maka DA, Murphy LK. Drug-nutrient interactions: a review. *AACN Clin Issue* 2000; 11:580-9.
8. Giraldo NA, Ameriles P, Gutierrez FJ, Monsalve M, Faus MJ. Aproximación para establecer y evaluar la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas en pacientes infectados con virus de la inmunodeficiencia humana: actualización 2009. *Farm Hosp* 2010; 34(2):90-3.
9. Ibañez A, Alcalá M, García J, Puche E. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Farm Hosp* 2008; 32(5):293-7.
10. San Miguel MT, Sanchez JL. Interacciones alimento/medicamento. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2011;35:3-12.
11. Frankel EH. *Hand book of food-drug interactions*. Boca Raton.CRC Press; 2003. 2.
12. Ayo JA, Agu H, Madaki I. Food and drug interactions: its side effects. *Nutr Food Sci* 2005; 35(4):243-52.
13. De Cos MA. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En: Flórez J. *Farmacología Humana*. Barcelona. Editorial Masson. 1997;165-76.
14. Mason P. *Important drug-nutrient interactions*. Proceedings of the Nutrition Society 2010; 69:551-7.
15. Galetin A, Gertz M, Houston B. Contribution of Intestinal Cytochrome P450 Mediated Metabolism to Drug-Drug Inhibition and Induction Interactions. *Drug Metab Pharmacokinet* 2010;25(1):28-47.
16. Maish WA, Hampton EM, Whitsett TL, et al. Influence of grapefruit juice on caffeine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacotherapy* 1996;16(6):1046-52.
17. Pratt WB. The entry, distribution, and elimination of drugs. En: Pratt WB, Taylor P Eds. *Principles of drug action. The basis of pharmacology*. New York, 2010;277-88.
18. Vidal-Carou MC. Alimentos funcionales: Algunas reflexiones en torno a su necesidad, seguridad y eficacia, y a cómo declarar sus efectos sobre la salud. *Humanitas humanidades médicas* 2008;24:1-27.
19. Lourenço R. Enteral feeding: Drug/nutrient interaction. *Clin Nutr* 2001;20:187-93.
20. Urdampilleta A y Martínez-Sanz JM. Riesgos médico-nutricionales y planificación dietética en el alpinismo. Motricidad. *Eur J Hum Movement* 2012;28:35-66.
21. Liotta CA. Conmoción cerebral en el deporte. *Trauma Fund MAPFRE* 2011;22(2):108-12.
22. Burke LM, Hawley JA, Wong SH, Jeukendrup AE. Carbohydrates for training and competition. *J Sports Sci* 2011;29: S17-S27.
23. Holway FE, Spriet LL. Sport-specific nutrition: Practical strategies for team sports. *J Sports Sci* 2011;29(S1): S115-S125.
24. Urdampilleta A, Vicente-Salar N, Martínez Sanz JM. Necesidades proteicas de los deportistas y pautas diético-nutricionales para la ganancia de masa muscular. *Rev Esp Nutr Hum Diet* 2012;16:25-35.
25. Calbet JA, Moore FC, Burke LM, Stear SJ, Castell LM. A-Z of nutritional supplements: dietary supplements, sports nutrition foods and ergogenic aids for health and performance-Part 24. *Br J Sports Med* 2011;45:1005-7.
26. Boletín de información farmacoterapéutica. *Interacciones entre medicamentos y alimentos*. INSALUD 1999; 8:1-8.
27. Urdampilleta A, Martínez JM, López Grueso Raúl, Guerrero López J. *Guía Nutricional para Deportes Específicos*. Valencia: Universitat de Valencia; 2011.
28. Piñeiro G, Vázquez MA. *Recomendaciones nutricionales en pacientes geriátricos*. Editores médicos SA; 2004.
29. Burke LM, Loucks AB, Broad N. Energy and carbohydrate for training and recovery. *J Sports Sci* 2011;24:675-85.
30. Beelen M, Burke LM, Gibala MJ, Van Loon L JC. Nutritional strategies to promote postexercise recovery. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2010; 20(6):515-32.
31. Sidhu P, Peng HT, Cheung C, Edginton A. Simulation of differential drug pharmacokinetics under heat and exercise stress using a physiologically based pharmacokinetic modeling approach. *Can J physiol pharm* 2011;89(5):365-82.
32. Persky AM, Eddington ND, Berendorf H. A review of the effects of chronic exercise and physical fitness level on resting pharmacokinetics. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41(11):504-16.
33. Khazaenia T, Ramsey AA. The effects of exercise on the pharmacokinetics of drugs. *J Pharm Pharmacol* 2000;3(3):292-302.
34. Nielsoen HB, Svendsen LB, Jensen TH, Secher NH. Exercise-reduced gastric mucosal acidosis. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:1003-6.
35. Gisolfi CV, Spranger KJ, Summers RW, Schedl HP, Bleiler TL. Effects of cycle exercise on intestinal absorption in humans. *J Appl Physiol* 1991;71:2518-27.
36. Neufer PD, Young AJ, Sawka MN. Gastric emptying during walking and running: effects of varied exercise intensity. *Eur J Appl Physiol* 1989;58:440-5.
37. Crrio I, Estorch M, Serra-Grima R, Ginjaume M, Notivol R, Calabuig R, et al. Gastric emptying in marathon runners. *Gut* 1989;30:152-5.
38. Brouns F, Beckers E. Is the gut an athletic organ? Digestion, absorption, and exercise. *Sports Med* 1993;15:242-57.
39. Rowell LB. Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress. *Physiol Rev* 1974; 54:75-159.
40. American College of Sports Medicine. Exercise and Fluid Replacement. Special Communications. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:377-90.
41. Ciccone CD. Basic Pharmacokinetics and the Potential Effect of Physical Therapy Interventions on Pharmacokinetic Variables. *Phys Ther* 1995;75(5):343-51.
42. Zmuda JM, Thompson PD, Winters SJ. Exercise increases serum testosterone and sex hormone-binding globulin in older men. *Metabolism* 1996;45:935-9.

43. Dakovic-Svajcer K. Food and drugs. *Med Pregl* 2002;55:5-12.
44. Svensson CK, Mauriello PM, Barde SH, Middleton E, Lalka D. Effect of carbohydrates on estimated hepatic blood flow. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35:660-5.
45. Cardona D. Interacción fármacos-alimentos. *Nutr Hosp* 1999;14(2):129-40.
46. Guzman V, Carmona-Fonseca J. El citocromo P-450 y la respuesta terapéutica a los antimaláricos. *Rev Panam Salud Publica* 2006;19(1):9-22.
47. Jackson SHD, O'Sullivan F. Prescribing medicines for older patients. *Medicine* 2012; 40(7):382-5.
48. Palomino I. Anorexia nerviosa y proceso de atención en enfermería. *Reduca Serie Trabajos de Fin de Grado* 2012;4(1):1-43.
49. Murray B. Hydration and physical performance. *J Am Coll Nutr* 2007;26: S542-S548.
50. Powers SK. Fundamentos del metabolismo del ejercicio. En American College of Sports Medicine. *Manual de Consulta para el Control y la Prescripción de Ejercicio*. Barcelona. Editorial Paidotribo; 2008. 69-75.
51. AEMPS. Información sobre el buen uso de los medicamentos en caso de ola de calor. Comunicación de seguridad 2008. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/docs/ola_calor-2008.pdf
52. Carrillo JA. Volumen de distribución de fármacos, un dato aparente en farmacología. *Revista ROL de enfermería* 2010;33(10):48-52.
53. Barcía E. Fundamentos de las interacciones farmacocinéticas. *Anal Real Acad Farm* 2002; 68:126-72.
54. Ruggiero A, Cefalo MG, Coccia P, Mastrangelo S, Maurizi P, Riccardi R. The role of diet on the clinical pharmacology of oral antineoplastic agents. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68:115-22.
55. Roca AC, Gonzalez M, Blanco K, Calero LM, Rodriguez D, Oropeza DI. Prescripción adecuada de fármacos en el adulto mayor. *Correo Científico Médico de Holguín* 2008; 12(3).
56. Anderson KE: Influences of diet and nutrition on clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1988;14:325-46.
57. Morris, ME, Zhang, S. Flavonoid-drug interactions: Effects of flavonoids on ABC transporters. *Life Sci* 2006;78:2116-30.
58. Durán LJ, Jiménez PJ, Ruiz LM, Jiménez F, Camacho MJ. Trastornos de la alimentación y deporte. *Arch Med Deporte* 2006;23(112):117-25.
59. Sambanis M, Kofotolis N, Kalogeropoulou E, Noussios G, Sambanis P, Kalogeropoulos J. A study of the effects on the ovarian cycle of athletic training in different sports. *J Sports Med Phys Fitness* 2003;43(3):398-403.
60. Izquierdo Z, Cabrera VM, Almenares ME, García F. Actualización, pronóstico y medidas de intervención para la tríada de la mujer deportista. *Rev int med cienc act fis deporte* 2006;6(24):188-99.
61. González-Mendoza M, Vicuña-Fernández N, Naranjo R, Mora J, Marquez JL, García G. Efectos de la desnutrición aguda sobre el metabolismo del acetaminofén. *Revista de la facultad de farmacia* 2002;44:7-13.
62. Xandri JM. Valoración nutricional. *Enfermería global* 2003;3:1-11.
63. Santana S, Barreto J, Martínez C, Espinosa A, Morales L. Evaluación nutricional. *Acta médica* 2003;11(1):26-37.