



TESIS DOCTORAL

“NUEVAS APROXIMACIONES AL ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN ENTRE FÁRMACOS Y ALIMENTOS”

Autora: ANA MARÍA NEVADO BULNES

PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR, BIOMEDICINA Y BIOTECNOLOGÍA

Esta tesis cuenta con la autorización de los directores de la misma, el Dr. Jose María Carvajal González y la Dra. Sonia María Mulero Navarro, y de la Comisión Académica del programa. Dichas autorizaciones constan en el Servicio de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Extremadura.

2023

ÍNDICE:

0. SUMARIO.....	3
1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.....	5
2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	29
3. RESULTADOS Y CONCLUSIONES.....	57
4. DISCUSIÓN Y BIBLIOGRAFÍ	252

0. SUMARIO

SUMARIO

La nutrición es un aspecto fundamental en el desarrollo de la vida humana, tanto desde el aspecto socio-económico como el médico. En estos últimos años, al estudio bioquímico de los nutrientes se le ha añadido nuevas aproximaciones de tipo personalizado. Estos aspectos tienen en cuenta tanto el efecto de los alimentos sobre el organismo como el efecto que tienen los genes para metabolizar o digerir los diferentes nutrientes. Aunque las interacciones entre fármacos y alimentos son conocidas desde hace décadas, faltan estudios que aborden estos procesos de forma global, usando técnicas de bioquímica estructural y computacional. El entorno de los centros de salud de atención primaria es ideal para realizar estos estudios, debido a su faceta de farmacovigilancia y del volumen de pacientes que contienen. En esta tesis se aborda una nueva forma de predecir interacciones entre alimentos y fármacos a partir de la similitud estructural entre los compuestos alimentarios y los medicamentos. Nuestros resultados han generado una base de datos y una app para poder consultar las posibles interacciones entre medicamentos y alimentos. Además, en esta tesis se realiza un estudio de 24 fármacos de atención primaria para observar las características demográficas de sus consumos en la zona de salud de Almaraz (Cáceres, Extremadura). Varias de estas posibles interacciones con los fármacos estudiados se validan mediante docking estructural entre la proteína ligando y los compuestos alimentarios similares al fármaco. Además, se validan a través de encuestas directas a los pacientes las posibles interacciones de estos alimentos en la sintomatología de las enfermedades para las que el medicamento se ha prescrito. En resumen, esta tesis doctoral abre la posibilidad de un abordaje predictivo y personalizado para la detección de interacciones entre fármacos y alimentos.

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1.1 Nutrición y ciencia de los alimentos

Hasta ser considerada ciencia y llegar a los términos de Nutrigenómica y Nutrigénica, la nutrición ha tenido un largo recorrido a través de la historia (Belitz *et al.*, 2009). La nutrición es tan antigua como lo es la mera necesidad del hombre por buscar alimento. En la antigua Grecia, Hipócrates, asoció la medicina con la dieta y apreció que todas las personas no reaccionaban de la misma manera a la misma dieta (Belitz *et al.* 2009). Con el avance de la historia se fueron consiguiendo nuevos descubrimientos que relacionaban al ser humano, la dieta y la salud (Afshin *et al.*, 2019). Otro momento importante es el descubrimiento del metabolismo por Lavoisier (1743-1794) que fue capaz de demostrar que la oxidación de los alimentos es la fuente del calor corporal (Belitz *et al.*, 2009). Entre los siglos XVIII y XIX uno de los objetivos fundamentales era conocer la química de los alimentos, empezando a estudiarse y clasificarse los componentes de los alimentos. En un primer momento se conocían los tres grupos mas abundantes en la mayoría de los alimentos: Hidratos de carbono, grasas y proteínas (Brennan *et al.*, 2011). El descubrimiento y posterior clasificación y caracterización de los componentes minoritarios exigieron el desarrollo de técnicas de laboratorio que fueron desarrolladas a lo largo del S. XX. A estos tres grupos de nutrientes se unieron, en un primer momento, los minerales y después se unieron las vitaminas (Brennan *et al.*, 2011). En la actualidad, cada uno de los componentes que conforman los alimentos ha creado un área especializada de estudio e investigación y podemos proceder a su estudio.

La mayoría de los alimentos están formados por sustancias complejas procedentes tanto de animales como del mundo vegetal. Estas sustancias se denominan nutrientes y se clasifican en hidratos de carbono, lípidos, proteínas, pigmentos, vitaminas, minerales y agua (además de conservantes y otros compuestos). En los siguientes apartados, se describirán los grupos más relevantes.

1.1.1 Hidratos de Carbono

Son compuestos formados por átomos de Carbono, Hidrógeno y Oxígeno con una estructura polihidroxialdehído o polihidroxicetona la cual determina su funcionalidad y caracterización que repercute de diferentes formas en los alimentos. Todos los carbohidratos presentan dos grupos funcionales con estructura de cetona o aldehído (Nelson y Cox, 2017).

Los hidratos de carbono son los compuestos orgánicos más abundantes y consumidos (según la EFSA en torno a un 45-60% de la energía consumida tanto en niños como en adultos) en la naturaleza. Su contenido en muchos alimentos es evidente, pero en otros, como los más elaborados, se hace más difícil su apreciación.

Proceden tanto del mundo animal como del vegetal, siendo en este último donde se encuentran en mayor variedad y abundancia. Existen gran cantidad de carbohidratos, siendo los principales la glucosa, sacarosa, fructosa y polímeros como celulosa o almidón (Nelson y Cox, 2017).

Se puede considerar a la glucosa como el carbohidrato más importante para la producción de energía a nivel celular. Su completa oxidación mediante la glucólisis y el ciclo de Krebs genera ATP que es la unidad básica de transferencia de los sistemas biológicos. Su clasificación teniendo en cuenta su estructura química es la siguiente (Nelson y Cox, 2017):

MONOSACÁRIDOS

No pueden ser hidrolizados a otros más simples y están formados por una unidad de azúcar $C_6(H_2O)_6$, constituyendo el grupo más simple de los Hidratos de Carbono y los únicos que pueden ser absorbidos por el organismo. Física-químicamente, se caracterizan por ser:

- solubles en agua
- insolubles en etanol y éter
- dulces
- aspecto cristalino

La glucosa es el monosacárido mas abundante en la naturaleza, se encuentra en muchas frutas, también es abundante en la miel y es empleada para la elaboración de gran número de alimentos.

OLIGOSACÁRIDOS

Compuestos formados por 2 a 10 monosacáridos que están unidos entre si mediante un enlace glucosúrico. La unión de dos monosacáridos genera un disacárido, nuevas uniones de monosacáridos generarían trisacáridos y así sucesivamente, hasta un máximo de 10 monosacáridos.

En el ámbito de la nutrición los oligosacáridos mas importantes son los disacáridos y están clasificados en función de su poder reductor. Como los mas abundantes se pueden citar la Maltosa, Sacarosa y Lactosa.

POLISACÁRIDOS

Compuestos formados por mas de 10 monosacáridos unidos entre ellos por distintos enlaces glucosídicos. Dentro de estos compuestos se puede diferenciar entre:

Homopolisacáridos, siempre se repite el mismo tipo de monosacárido. En este apartado encontramos el Glucógeno, el Almidón o la Celulosa.

Heteropolisacáridos, formados por distintos monosacáridos que se entrelazan entre si, como por ejemplo las pectinas.

Ambos grupos pueden ser lineales o ramificados en función de la distribución espacial de sus cadenas. Los polisacáridos son los hidratos de carbono mas abundantes en la naturaleza y según su función biológica se pueden englobar en dos grupos. Uno donde los polisacáridos aportan la estructura y rigidez a los tejidos y un segundo que forma la reserva energética de animales y vegetales.

1.1.2 Lípidos

La palabra lípido proviene del griego lipos que significa grasa. Los lípidos forman un grupo muy heterogéneo de compuestos que podríamos clasificar de muchas formas distintas. Tienen en común la insolubilidad en agua y la solubilidad en disolventes no polares, pero esto no es una característica exclusiva de este grupo de compuestos.

Están formados por Carbono, Hidrogeno y Oxigeno y desempeñan funciones estructurales en los sistemas biológicos constituyendo también una fuente de energía para los mismos.

Existen diferentes formas de clasificarlos en función de determinadas características (Fahy *et al.*, 2005):

SIMPLES

Denominados ácidos grasos, donde englobamos las grasas y los aceites que forman el grupo más importante en relación con los alimentos. Se pueden considerar grasas y aceites como un mismo compuesto pero que diferenciamos atendiendo a su origen (animal o vegetal) o a su estado (sólido o líquido).

COMPUESTOS

Están formados por una parte lipídica la cual se une a otra de naturaleza no lipídica mediante enlaces covalentes. Este grupo tiene gran importancia biológica por el papel que desarrollan en las membranas celulares. Entre ellos, los fosfolípidos, compuestos con mucha importancia biológica ya que intervienen en numerosos procesos de las membranas celulares.

ASOCIADOS

Todos aquellos que no se incluyen en los grupos anteriores, como por ejemplo carotenoides (también dentro del ámbito de pigmentos), colesterol, vitaminas liposolubles...

1.1.3 Proteínas

Las proteínas forman el tercer grupo de macronutrientes tanto de los seres vivos como de los alimentos. Están formadas por aminoácidos que se unen entre sí por medio de enlaces peptídicos formando moléculas de gran peso molecular y lineales. Podemos distinguir entre péptidos cuando están formados por menos de 50 aa y polipéptidos cuando tienen varios cientos o miles. Esta secuencia de aminoácidos es específica de cada tipo de proteína y es la que confiere las funciones y propiedades (Berg *et al.*, 2002).

Existen 20 aminoácidos esenciales para el ser humano, de ellos 11 son sintetizados por el organismo y no necesitamos ingerirlos, al contrario que los 9 restantes que debemos aportarlos mediante los alimentos y actualmente se los conoce como indispensables.

En relación con la nutrición, podemos clasificar las proteínas como: (i) completas, cuando contienen los 9 aa esenciales para el ser humano en concentraciones suficientes para cubrir las necesidades de los seres vivos, y (ii) incompletas, son aquellas que son deficientes en uno o varios aa esenciales y tenemos que aportarlos por el resto de alimentos. En un lugar aparte podemos hablar de proteínas complementarias, que serían aquellas que sumando todos los aa que aporta cada una por separado logramos sumar los 9 aa esenciales en concentraciones suficientes para el ser humano (Millward, 2012).

1.1.4 Vitaminas y Minerales

Las vitaminas son un grupo de sustancias que se encuentran en cantidades muy reducidas en los alimentos (micronutrientes) y que no pueden ser sintetizadas por el organismo, de tal forma que su presencia pasa de forma desapercibida, todo lo contrario que su carencia que puede ocasionar grandes problemas de salud (Combs, 2012). Hay un total de trece vitaminas y a día de hoy todavía no se conoce con exactitud el papel que desarrolla cada una de ellas. Se clasifican en liposolubles e hidrosolubles. Las liposolubles (A, D, E y K), que son solubles en disolventes orgánicos y en aceites e insolubles en agua. Su

función biológica no está muy clara, pero si están perfectamente identificados los problemas que puede ocasionar su carencia. Las hidrosolubles son solubles en agua y el ser humano necesita un consumo continuado de estas vitaminas porque su capacidad de almacenarlas es limitada. Las vitaminas hidrosolubles son nueve, formadas por la vitamina C y todas las del complejo B (Combs, 2012).

Los minerales, o también denominados nutrientes inorgánicos son elementos que representan el 4% del peso total del organismo, aproximadamente. Al igual que ocurre con las vitaminas son indispensable para el correcto funcionamiento del organismo y su carencia trae consigo graves problemas de salud. Todos son hidrosolubles, se sintetizan en el organismo y su biodisponibilidad es muy distinta entre ellos. Se clasifican en función de las cantidades necesarias de consumo como macrominerales y microminerales. Entre los macrominerales, se puede destacar el calcio (el más abundante en el ser humano) (Weaver, 2018), el fósforo (se encuentra como ion fosfato y está muy relacionado con el calcio) (Weaver y Kannan, 2016), o el hierro (su principal función es el transporte y almacenamiento del oxígeno en el cuerpo humano) (Beard y Dawson, 1997).

1.2 Interacciones entre alimentos y fármacos

Todos los nutrientes comentados en el apartado anterior, al ser consumidos y procesados por el sistema digestivo, pueden coincidir con los medicamentos con los que se trata un paciente. Especialmente los fármacos por vía oral tendrán una posibilidad mayor de interactuar con los nutrientes. Las interacciones entre medicamentos y alimentos pueden ocasionar efectos indeseados tanto en la seguridad y eficacia del tratamiento farmacológico como en el estado nutricional del paciente (Ruxton y Derbyshire, 2010). Un importante objetivo en Salud Pública es el conocimiento de un uso simultáneo y seguro de alimentos y fármacos para que ambos puedan cumplir con su finalidad.

La proporción de efectos secundarios debidos a las interacciones entre alimentos y medicamentos no se conoce con exactitud y solo se presta la atención necesaria cuando el efecto adverso producido es grave (Interactions between dietary supplements and medications, 2017).

Las interacciones entre los medicamentos y los alimentos no se detectan con tanta facilidad como las producidas por dos o más fármacos debido al control en el aprobado de los medicamentos. Este tipo de interacciones entre fármacos y alimentos hay que tenerlas en cuenta ya que la probabilidad de que se manifiesten es mucho mayor debido a que la comida y los alimentos, la gran mayoría de las veces son administrados simultáneamente. En la práctica diaria estas interacciones son pasadas por alto hasta que los efectos adversos graves se ponen de manifiesto. Esta circunstancia puede ser debida a una falta de consenso universal en cuanto a su clasificación y definición. Para evitar estas interacciones es necesario aportar un conocimiento adecuados de las mismas a los profesionales sanitarios y pacientes para saber que alimentos se pueden tomar junto a la medicación u cuales no (Patel *et al.*, 2017).

Una interacción entre un medicamento y un nutriente puede definirse en dos sentidos (Pronsky, 2018):

1. Modificación de los efectos de los nutrientes por la administración anterior o simultánea de uno o varios medicamentos.
2. Modificación de los efectos de un medicamento por la administración anterior o simultánea de un nutriente.

De lo anteriormente expuesto, se concluye que siempre hay o un fármaco o un nutriente que ve modificado su acción y un fármaco o un nutriente que es el responsable de esta alteración en la función principal. Esto se traduce en un efecto inesperado y generalmente negativo. Estos efectos pueden ser de diferente relevancia clínica, desde un retraso en la velocidad de absorción del medicamento, con el consiguiente retraso en la aparición del efecto farmacológico hasta interacciones que afectan a la biodisponibilidad del fármaco o del nutriente (Anderson y MacGibbon, 2018).

Para que una interacción sea considerada de relevancia clínica la actividad del fármaco o su toxicidad tiene que ser modificada de tal manera que su administración necesite un reajuste de la dosis u otra intervención médica.

La importancia de la interacción depende de varios factores, relativos al fármaco o a la propia enfermedad. Los fármacos que generalmente ocasionan interacciones relevantes con los alimentos son:

- * Fármacos con un margen terapéutico estrecho, es decir la dosis terapéutica y la dosis tóxica están muy próximas y necesitan una estrecha vigilancia. Un ejemplo de estos fármacos es la Digoxina (Eghiaian y Devic, 2017).
- * Fármacos con curvas dosis-efectos muy pronunciadas, donde los cambios en la dosis (por ejemplo, por la disminución o retardo en la absorción) producen cambios importantes en el efecto farmacológico (Kuo y Scofield, 2014).
- * Fármacos que necesitan una concentración plasmática sostenida para poder ser eficaces. Este es el caso de los antibióticos, que necesitan mantener su concentración dentro del margen terapéutico para poder ejercer su efecto.

Las interacciones entre alimentos y medicamentos se pueden clasificar en base a distintos criterios. En una primera clasificación se puede tomar de referencia el sustrato que se ve modificado por la presencia del otro, teniendo así dos posibilidades (Anderson y MacGibbon, 2018):

1. Interacciones de los alimentos sobre los medicamentos (IAM)

El alimento altera el efecto del medicamento, bien por su administración conjunta o por el estado de malnutrición que pudiera tener el paciente. La actividad terapéutica del medicamento se ve alterada, puede disminuirse, retardarse o aumentarse. Esto puede deberse tanto a la presencia de alimentos en las diferentes partes del tubo digestivo como a determinados compuestos específicos que contenga el alimento.

Son interacciones importantes puesto que alteran la respuesta farmacológica y el medicamento podría no cumplir con su misión para restaurar una situación patológica del organismo.

2. Interacciones de los medicamentos sobre los alimentos (IMA)

En este caso el medicamento puede modificar el uso normal de los nutrientes y las consecuencias producidas en este tipo de interacción serían de tipo nutricional (Cheung y Leung, 2020). Estas interacciones están muy relacionadas con la duración del tratamiento y los efectos que producen, generalmente, son negativos. Un ejemplo es el déficit de vitamina B6 que producen los tratamientos prolongados con isoniazida (tuberculosis) (Lewis, Sandler y Walsh, 2014; Ahmed, 2018).

Desde una perspectiva molecular se clasifican estas interacciones en tres tipos atendiendo a su mecanismo:

1. Físico-químicas

Son exclusivamente originadas por procesos fisicoquímicos, los procesos fisiológicos del organismo no influyen. Casi siempre el resultado de esta interacción es una disminución del fármaco o nutriente que se absorbe y son debidas a: (i) formación de precipitados insolubles con algún componente del alimento. Un ejemplo es la interacción de las tetraciclinas y la leche o derivados lácteos (Johnson y McConnel, 1978; Kennedy, Noble y Greene, 1968). Esta interacción puede comprometer la eficacia del fármaco entre un 50 y un 60%; (ii) adsorción del medicamento a un componente de la dieta o viceversa. Se dificulta el acceso del fármaco a la circulación sanguínea y en consecuencia disminuye la biodisponibilidad del mismo; (iii) aumento de la solubilidad del fármaco debido a algún componente de la dieta como la grasas, por ejemplo. (iv) interacciones debidas a alteraciones del pH gastrointestinal (vi) interacciones basadas en mecanismo redox.

2. Farmacocinéticas

El alimento modifica la farmacocinética normal del medicamento, alterando la concentración del fármaco en los lugares de acción del mismo, afectando a su actividad terapéutica.

La biodisponibilidad del fármaco esta relacionada con los procesos de absorción y metabolismo de primer paso, en consecuencias las interacciones que mayor relevancia pueden tener son las que afecten a estos dos procesos.

La farmacocinética del fármaco viene descrita por los procesos LADME, vamos a ver como se afecta cada paso (Rowland y Tozer, 2010).

Liberación

La liberación del principio activo puede verse afectada por las condiciones fisiológicas como el pH, motilidad intestinal, secreciones...procesos que se ven afectados por la presencia de alimentos.

Absorción

La presencia de alimentos en el tracto digestivo afecta a la absorción de los fármacos. La presencia de alimentos puede retrasar el vaciado gástrico, aumenta la motilidad intestinal, estimulando secreciones intestinales... todos estos procesos pueden retrasar o disminuir la cantidad de fármacos que se absorbe y pasa al torrente sanguíneo. En este paso, la interacción también puede producirse si nutriente y medicamentos usan el mismo transporte. Este es el caso de la Levodopa y los aa.

Distribución

En este punto el fármaco ha alcanzado la circulación general y debe ser transportado hasta sus lugares de acción, metabolización o excreción. Encontramos dos tipos de supuestos: desplazamiento del fármaco por un nutriente de sus uniones a proteínas plasmáticas o un déficit de estas proteínas por un estado de malnutrición. En las dos situaciones la consecuencia es un aumento de la concentración de fármaco libre con su consecuente aumento de su efecto terapéutico o de su toxicidad.

Metabolismo

El objetivo de esta fase es poder modificar el fármaco para proceder a su eliminación por vía urinaria. Estas son las interacciones que más repercusión clínica tienen.

Excreción

Para que los fármacos puedan ser eliminados por la orina tiene que estar ionizados al pH de la orina. Si este pH se modifica por la acción de algunos nutrientes, se dificulta la eliminación del fármaco provocándose alteraciones por esta vía. Otro tipo de interacción en este punto es la interacción competitiva en la reabsorción tubular.

3. Farmacodinámicas

Este tipo de interacciones es menos frecuente ya que por su naturaleza, los medicamentos y los alimentos tienen destinos y finalidades distintas.

Este tipo de interacciones producen cambios en la respuesta del paciente a la combinación del medicamento y del nutriente sin modificar la farmacocinética del fármaco ni la biodisponibilidad del nutriente. Pueden tener un efecto agonista, potenciándose la acción o antagonista, disminuyendo o inhibiendo la acción.

1.3 Farmacovigilancia en Atención Primaria

El farmacéutico de Atención Primaria en España inició su proceso de inclusión en las estructuras de atención primaria de los distintos sistemas de salud a mediados de la década de los 80 con funciones encaminadas a promover el uso racional de medicamento e impulsando estas iniciativas y ejecutándolas al mismo tiempo que las extendía al resto de profesionales de la atención primaria (SEFAP, 2010).

La Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP) es una asociación científica y profesional dirigida a potenciar la labor del farmacéutico de atención primaria ofreciendo las herramientas necesarias para favorecer el correcto desempeño de estas funciones.

Los conocimientos y funciones que desarrolla el farmacéutico de atención primaria son heterogéneos y dependen del servicio de salud y dentro de éste, el ámbito o la zona donde se desarrolle el trabajo diario. Dentro de la propia atención primaria hay distintos niveles y cada uno lleva asociados distintas tareas dentro del engranaje que es el uso racional del medicamento. Se puede dividir en grandes bloques principales las áreas de conocimiento y trabajo que estarían relacionados con la farmacovigilancia:

Información y formación sobre el medicamento

Para poder desarrollar esta función, las estructuras de atención primaria deberán dotarse de un Centro de Información del Medicamento (CIM) con acceso a la información y poder dar respuesta a las demandas de información relacionadas con el medicamento, empleando las fuentes de información disponibles.

Las actividades más frecuentes de esta estructura se dividen en información activa (el propio CIM toma la iniciativa a la hora de informar a los profesionales mediante la elaboración de boletines u hojas informativas) e información pasiva (actividad que atiende a las demandas de información de los

profesionales sanitarios, gestores y usuarios. engloba las respuestas a consultas terapéuticas concretas, realizadas mayoritariamente por los profesionales sanitarios.

Selección de medicamentos

Se entiende por selección de medicamentos al proceso continuo, multidisciplinario y participativo por el que se pretende asegurar el acceso a los fármacos necesarios en un determinado nivel del sistema sanitario, teniendo en cuenta su eficacia, seguridad, calidad y coste, así como impulsar la utilización racional de los mismos. La implantación de procesos de selección permite mejorar el uso de los medicamentos, puesto que se identifican y seleccionan las alternativas terapéuticas más adecuadas para tratar las patologías.

Esta selección va de la mano del uso racional del medicamento puesto que cada día hay mas oferta de medicamentos en el mercado y la prescripción debe hacerse de forma segura, eficaz y eficiente porque una novedad no siempre es un avance.

La selección atiende a criterios internacionales, nacionales y locales y las guías Farmacoterapeuticas son una herramienta imprescindible para el desarrollo de la actividad.

Evaluación de la utilización de medicamentos

El medicamento es la herramienta terapéutica mas empleada y en consecuencia su uso tiene efectos relevantes sobre la salud y sobre los recursos. El ensayo clínico es la actividad que mayor información sobre la eficacia y la seguridad de un nuevo fármaco nos proporciona, tratando de evaluar los medicamentos.

En Atención Primaria, es necesaria la investigación farmacológica y, en concreto, la realización de ensayos clínicos, ya que, en muchos problemas de salud, la valoración de la medicación a largo plazo y de los tratamientos

sintomáticos, encuentran su lugar idóneo de análisis en este ámbito. En cuanto al ámbito de la docencia existen programas formativos de colaboración con el residente de medicina familiar y comunitaria y funciones de formación para el personal de enfermería y personal auxiliar de enfermería.

1.4 El futuro de la nutrición personalizada

La nutrición personalizada trata de poder desarrollar tratamientos individualizados, teniendo como objetivo la interacción entre los genes y los distintos tipos de nutrientes que forman los alimentos para poder así prevenir determinadas patologías crónicas (Fenech, 2012). Es una adaptación del concepto de Medicina Personalizada que surge desde la caracterización del genoma humano (Collins, Lander y Rogers, 2003).

El desarrollo del Proyecto Genoma Humano ha abierto la puerta a la caracterización de genes que causan enfermedades, conociendo que muchos de ellos son los causantes de enfermedades mono genéticas. Sin embargo, existen muchas enfermedades de gran prevalencia en nuestra sociedad que están causadas por diversos genes y donde además juega un papel importante factores externos como la dieta o el medio ambiente. Podemos citar patologías como la obesidad, la diabetes, enfermedades cardiovasculares o el cáncer (Collins, Lander y Rogers, 2003).

El hecho de que algunos componentes de la dieta tengan un papel importante en la regulación de la expresión genética no tiene lugar a dudas. El genoma humano es sensible a la nutrición, de modo que algunos genes pueden modificarse en respuesta a los componentes de la dieta ya sea de origen animal como vegetal (Ordovas y Corella, 2004).

Con estos antecedentes nace la Nutrición molecular (interacción gen-nutriente), la cual tiene como objetivo aportar el conocimiento necesario para establecer un diagnóstico y pautar un tratamiento basado en el genotipo individual del paciente (Celis-Morales *et al.*, 2016). Actualmente, esta ciencia puede crecer hacia varias direcciones existiendo dos esenciales como son: (i) la influencia de las variaciones genéticas en la respuesta del organismo a los nutrientes. (ii) el estudio de la influencia de los nutrientes en la expresión de los genes (ver figura 1.4.1).

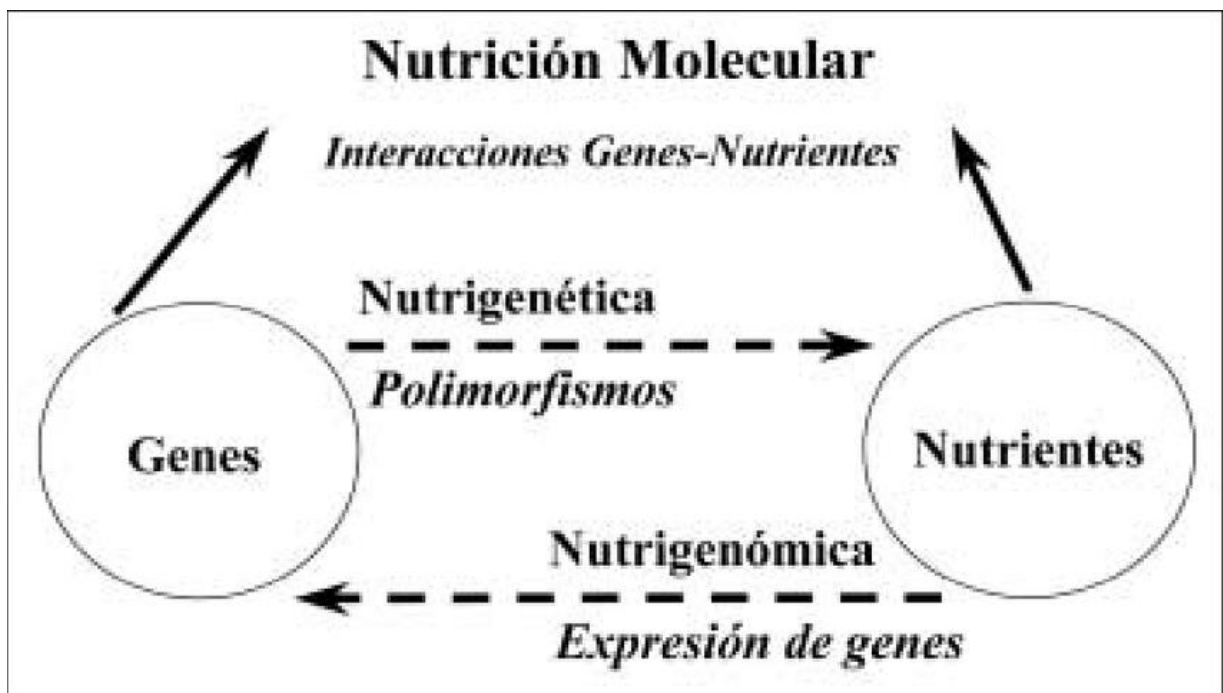


Figura 1.4.1. Esquema sobre la relación entre genes y nutrientes.

La nutrigenómica nos proporciona conocimiento sobre como afecta la dieta en el paso de un fenotipo sano a un fenotipo de disfunción crónica, es decir como influyen los nutrientes en la expresión de los genes. Algunos de los principios de esta ciencia son:

1. Existe actividad de los componentes de los alimentos sobre el genoma humano, que ya sea de forma directa o indirecta puede alterar la estructura o expresión de los genes.
2. En ciertos individuos y bajo unas determinadas condiciones, la dieta puede ser un factor de riesgo de una enfermedad crónica.
3. Hay genes regulados por la dieta que pueden tener un papel importante en el transcurso de la enfermedad, desde su inicio hasta su cronicidad.
4. La constitución genética individual se debe incluir en el binomio salud-enfermedad.

5. Cualquier intervención dietética basada en el conocimiento del genotipo y las necesidades nutricionales será útil para prevenir, aliviar o curar enfermedades crónicas.

En la dieta existen componentes bioactivos, como por ejemplo constituyentes del té verde que son capaces de disminuir los valores de mediadores inflamatorios (Chu *et al.*, 2018). Actualmente se trabaja para la identificación de mas componentes bioactivos que ayuden a desarrollar alimentos funcionales ya que el papel que juega la dieta sobre la regulación de la expresión genética esta fuera de dudas, el genoma humano es sensible a la dieta.

Los componentes de la dieta pueden alterar la expresión genómica a nivel celular:

1. Actuando como ligandos que activen factores de transcripción que favorezcan la síntesis de receptores.
2. Al ser metabolizados por rutas metabólicas alterando así las concentraciones de sustratos o intermediarios.
3. Influyendo de forma positiva o negativa sobre las rutas de señalización.

Como ejemplo vamos a citar el metabolismo de los ácidos grasos. Muchas moléculas de la dieta pueden ser ligandos para receptores nucleares. Muchos de los genes involucrados en el metabolismo de los ácidos grasos están regulados por la familia de receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPARs), se descubrió que ácidos grasos como el palmítico, oleico y araquidónico eran ligandos para los PpaRs, es decir, estos receptores actúan como ligandos para los ácidos grasos (Kersten y Stienstra, 2017).

Otra opción es ofrecer la posibilidad de personalizar la nutrición según las características individuales de los consumidores teniendo en cuenta el conocimiento de las variantes genéticas que afectan al metabolismo de los nutrientes y a las dianas de éstos. En este punto entran en juego los polimorfismos. Éstos, para que sean importantes dentro de estas ciencias deberán presentarse con frecuencia elevada dentro de la sociedad y deberán

modificar o regular proteínas que ocupen posiciones importantes en las rutas metabólicas.

El tipo más frecuente de estos polimorfismos es el del polimorfismo de un solo nucleótido, que ha demostrado ser una herramienta muy útil para investigar el papel de la dieta tanto en la salud como en la enfermedad. En la práctica, la mayoría de las enfermedades, como por ejemplo la hipertensión, son enfermedades poligénicas donde además intervienen otros factores no genéticos.

Se han encontrado varios polimorfismos con un papel importante en la nutrición, como por ejemplo la variación de la afinidad de las enzimas por el sustrato o cofactores. La presencia de polimorfismo puede aumentar la constante de Michaelis-Menten (es una medida de afinidad de la enzima por el sustrato o cofactor) que se define como la concentración de ligando requerida para ocupar la mitad de los lugares de unión. Así, en la región codificante de la enzima metileno tetrahidrofolato reductasa el cambio 677>T supone el reemplazo de una Valina por una Alanina en la posición 222. Esta mutación lleva consigo un aumento de la constante de Michaelis-Menten para el sustrato FAD y una reducción de la actividad enzimática (Frosst et al., 1995). Los efectos de este polimorfismo pueden suplirse administrando dietas ricas en folatos.

Estas ramas nutrición personalizada podrían revolucionar, en un futuro, la prevención y el tratamiento de las enfermedades crónicas. Mediante un análisis de sangre o saliva extraeríamos el DNA del paciente y sobre el se realiza un análisis de las mutaciones genéticas presentes. Actualmente las líneas de trabajo con más peso van encaminadas a la prevención de la obesidad y enfermedades cardiovasculares (Grimaldi, 2017).

Mediante test nutrigenéticos actualmente podemos identificar enfermedades monogénicas (intolerancia a la lactosa) o enfermedades multifactoriales (obesidad), donde además de varios genes intervienen factores externos como pueden ser la dieta o el deporte.

En el caso de la intolerancia a la lactosa, esta enfermedad está producida por una producción insuficiente de lactasa en el intestino delgado. La lactasa es la enzima encargada de descomponer la lactosa en glúcidos simples absorbibles por el organismo. Es una enfermedad monogénica que tiene implicado al gen LCT que codifica la enzima Lactasa y se sitúa en el brazo largo del cromosoma 2. En personas intolerantes a la lactasa se han identificado hasta 9 mutaciones de este mismo gen (Ingram *et al.*, 2009).

En los últimos años el número de empresas que han comenzado a vender kits de DNA ha aumentado considerablemente en el mundo. A grandes rasgos, estos kits ofrecen un análisis de DNA, mediante una muestra de saliva, de cuyo resultado podemos sacar información relativa al riesgo de padecer una enfermedad, condicionantes para la salud, intolerancias, sensibilidad alimentaria y por supuesto, datos para aplicar una nutrigenética y nutrigenómica, todo ello sin necesidad de llevar la evaluación de un médico.

El proyecto genoma humano permitió a los investigadores conocer las variantes genéticas y al menos conocer sus consecuencias funcionales a nivel de proteína. A día de hoy, sabemos que los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) son la clase más común de variante genética, habiéndose encontrado más de 600 millones de SNP en poblaciones de todo el mundo. La mayoría de ellas están registradas en un archivo público y gratuito y tienen relevancia clínica comprobada o sospechada (Collins, Lander y Rogers, 2003).

Un estudio sobre las empresas que ofrecen pruebas genéticas directas al consumidor en el ámbito de la nutrición con 45 de ellas a nivel mundial obtiene las siguientes conclusiones sobre la información que aportan al cliente (tabla 1.1)

Categoría	Rasgos	Nº de Empresas
Intolerancia a la comida	Intolerancia a la lactosa	18
	intolerancia a la fructosa	2
Sensibilidad a los alimentos	Sensibilidad a la cafeína	15
	Sensibilidad al alcohol	8

Categoría	Rasgos	N° de Empresas
	Sensibilidad a la sal	5
	Sensibilidad a los sulfitos	1
	Sensibilidad al níquel	1
	Sensibilidad a las grasas saturadas	3
	Sensibilidad y respuesta a determinados alimentos.	2
	Carbohidratos refinados Sensibilidad	1
macronutrientes		
	Metabolismo de lípidos	13
	Metabolismo de los carbohidratos	6
	Metabolismo de proteínas	1
	Metabolismo de los cereales integrales	1
micronutrientes		
	Metabolismo de la vitamina D	13
	Metabolismo de la vitamina C	10
	Metabolismo de la vitamina A	9
	Metabolismo de la vitamina B6	9
	Metabolismo de la vitamina B12	9
	Metabolismo de la vitamina B9	6
	Metabolismo de la vitamina E	6
	Metabolismo del hierro	4
	Metabolismo de la vitamina B	4
	Metabolismo del calcio	2
	Metabolismo de vitaminas y minerales.	1
	metabolismo del sodio	1
	Metabolismo de la vitamina F	1
	Metabolismo de la vitamina K	1
Comportamiento alimentario		
	control de peso	12
	Control del hambre y el apetito.	4
	Regulación del metabolismo y la conducta alimentaria.	3
	Hábitos alimenticios	1
	Antojo de comida	1
	sentirse lleno	1
Parámetros fisiológicos		
	Niveles de perfil lipídico	5
	Metabolismo basal	1
	IMC	1
	Respuesta de nutrientes	2
	necesidades nutricionales	3
	Presión arterial	1
	microbioma	1
	Sabor amargo	2
Estrés oxidativo		

Categoría	Rasgos	N° de Empresas
	Capacidad antioxidante y desintoxicante	3
	Estrés oxidativo	1
	Necesidades de antioxidantes	1
	glutación	1
hormonas		
	Sensibilidad a la insulina	1
	Resistencia a la insulina	1
	Riesgo de desarrollar resistencia a la insulina	1
Otro		
	artículos ND	15

Tabla 1.1. Existencia comercial de tests genéticos relacionados con la nutrición

Los principales rasgos con interés nutricional analizados son la intolerancia a la lactosa y la sensibilidad a la cafeína. Dado que son enfermedades monogénicas, las recomendaciones que se pueden aportar al paciente son bastante fiables. Estas empresas también analizan ampliamente la predisposición a desarrollar obesidad, Diabetes Mellitus tipo 2 o enfermedades cardiovasculares. Para el caso concreto de la obesidad y las variantes del gen FTO se demostró una asociación mediante varios estudios genéticos.

Dentro de los micronutrientes, las vitaminas son ampliamente estudiadas por estas empresas. La vitamina D es importante en muchos procesos fisiológicos y su déficit se relaciona con diferentes enfermedades crónicas y condiciones metabólicas, incluida la obesidad.

OBJETIVOS

El objetivo general de esta tesis doctoral es profundizar en el conocimiento de las interacciones entre los alimentos y los fármacos, prestando especial énfasis a los usados en Atención Primaria debido a su importancia por volumen de pacientes junto al tipo de asistencia prestada. Este objetivo general se desglosa en varios objetivos específicos:

1. Desarrollar un nuevo modelo de posibles interacciones entre compuestos alimentarios y fármacos basándose en su similitud estructural.
2. Analizar el uso de los fármacos más prescritos en atención primaria mediante su estudio en una zona de Salud de Extremadura y su posible interacción con alimentos.
3. Validar de forma estructural y por encuestas a pacientes el posible rol de los alimentos y su interacción con los fármacos.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 REPOSITARIOS Y BASES DE DATOS PÚBLICAS

Como punto de partida para el estudio se utilizó la información contenida en dos bases de datos públicas que contenían información de (i) alimentos, su composición y su contenido nutricional, y (ii) fármacos conocidos junto con sus dianas moleculares y sus características relacionadas con indicación clínica.

Específicamente, para el apartado de alimentos, se usó la versión 1.0 de FooDB (www.foodb.ca), una base de datos pública financiada por los Canadian Institutes of Health, que consiste en el recurso mundial más largo sobre la biología y química de los componentes alimentarios (ver figura 2.1.1). Proporciona información sobre macro y micronutrientes, color, aroma, sabor y textura. Cada entrada de un componente alimentario en esta base de datos contiene más de 100 campos relacionados con su nomenclatura, descripción, información estructural y físico-química, los alimentos donde se ha detectado, y su concentración, efecto fisiológico y potenciales efectos en la salud. Se ha usado en varios artículos previamente (Sánchez-Ruiz y Colmenarejo, 2021).

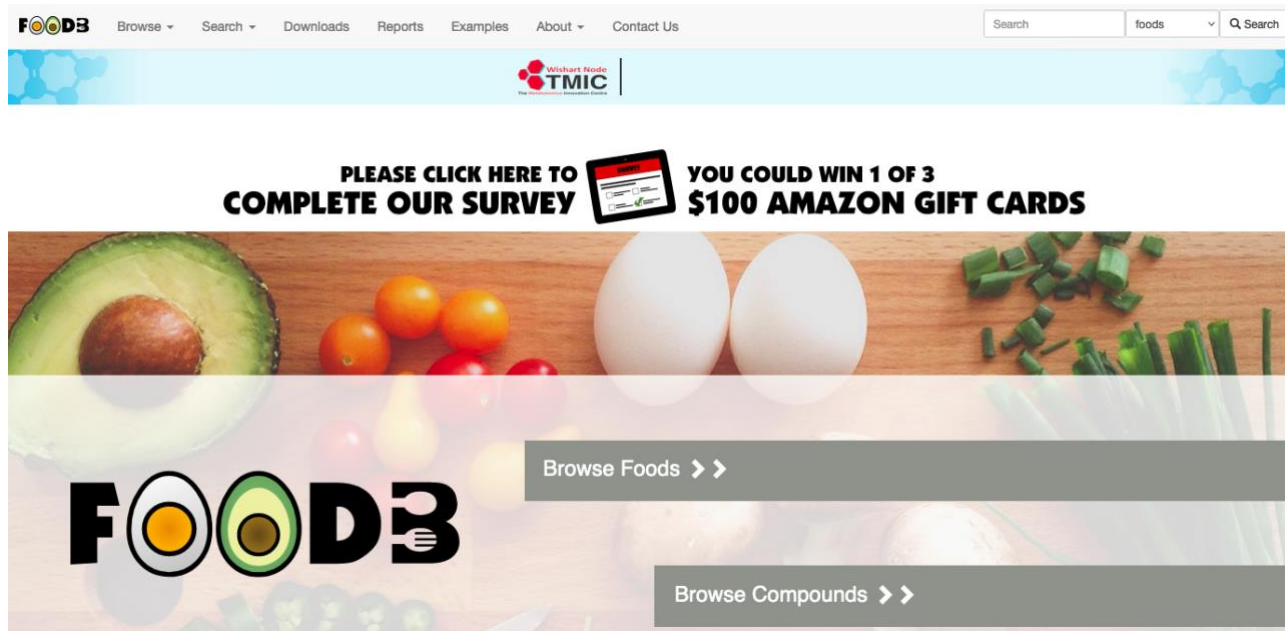


Figura 2.1.1. Captura de pantalla de la base de datos FooDB en enero de 2023.

Para el sistema de detección de similitud estructural (ver métodos 2.2) sólo se usó la información estructural (ID del compuesto alimentario y estructura en formato SMILES) de esta base de datos, mientras que para los análisis

posteriores y la app (ver métodos 2.3-2.5) se usó la información relacionada con los alimentos en los que está presente cada compuesto (y su concentración).

En relación con los fármacos conocidos, se usó la versión 15 de ChEMBL (www.ebi.ac.uk/chembl), una base de datos pública mantenida por el European Bioinformatics Institute de moléculas bioactivas que está curada manualmente (figura 2.1.2, Gaulton *et al.*, 2017)). Contiene para cada una de las moléculas su información estructural junto con propiedades físico-químicas y farmacológicas (peso molecular, parámetros de Lipinski, ADME, dianas moleculares...)

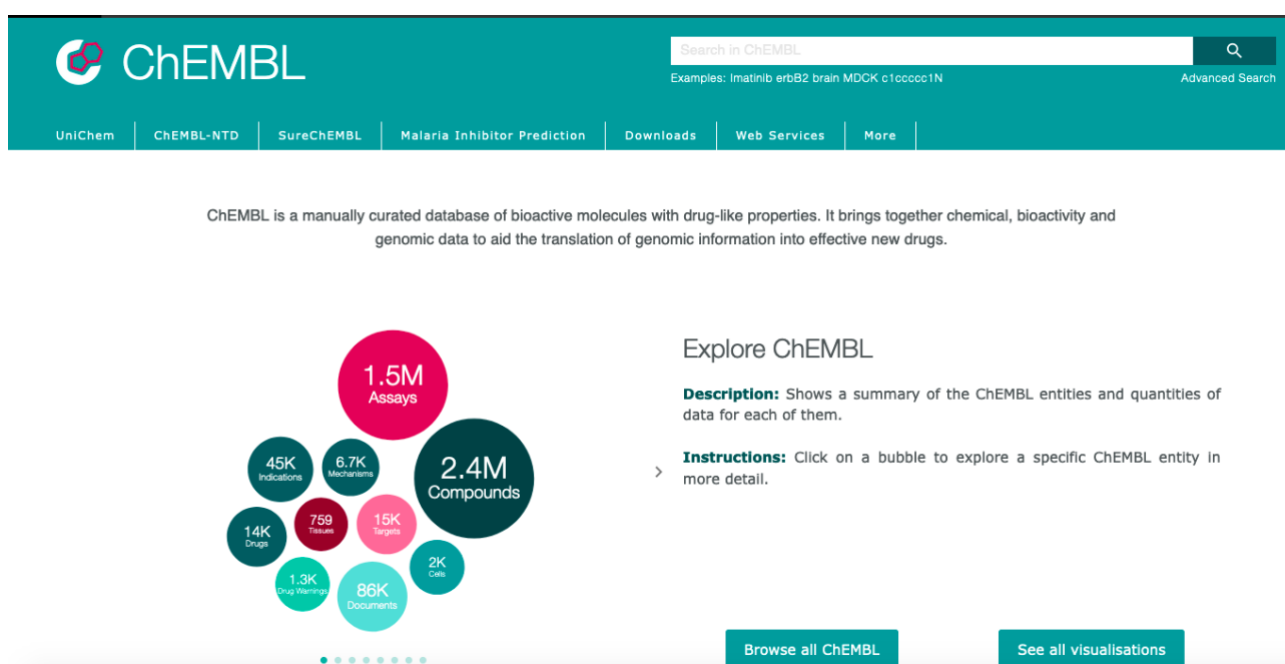


Figura 2.1.2. Captura de pantalla de la base de datos ChEMBL en enero de 2023.

En el caso de ChEMBL, se hizo un filtro para obtener sólo las moléculas que estuvieran aprobadas o en estudio para convertirse en fármacos, y así reducir los más de 2 millones de compuestos a alrededor de 10,000 moléculas. Para el sistema de detección (ver método 2.2) sólo se utilizó, como en el caso de los componentes alimentarios, la información estructural (en formato SMILES) de cada molécula junto a su ChEMBL ID. Para el desarrollo analítico y la app (métodos 2.3-2.5), además se usó el nombre genérico del fármaco, y sus características físico-químicas y farmacológicas.

2.2 COMPARACIÓN MASIVA POR SIMILITUD ESTRUCTURAL

Con el objetivo de encontrar posibles interacciones entre compuestos alimentarios y fármacos, se consideró el análisis de la similitud estructural entre cada fármaco y cada compuesto alimentario. Este tipo de análisis (1 vs 1) entre los > 70,000 compuestos y >10,000 fármacos dan lugar a más de 700 millones de comparaciones posibles. Por lo tanto, este tipo de comparaciones masivas deben realizarse mediante la implementación de un programa informático (algoritmo) que automatice el procesado, comparación y análisis de cada par (ver figura 2.2.1 como esquema).

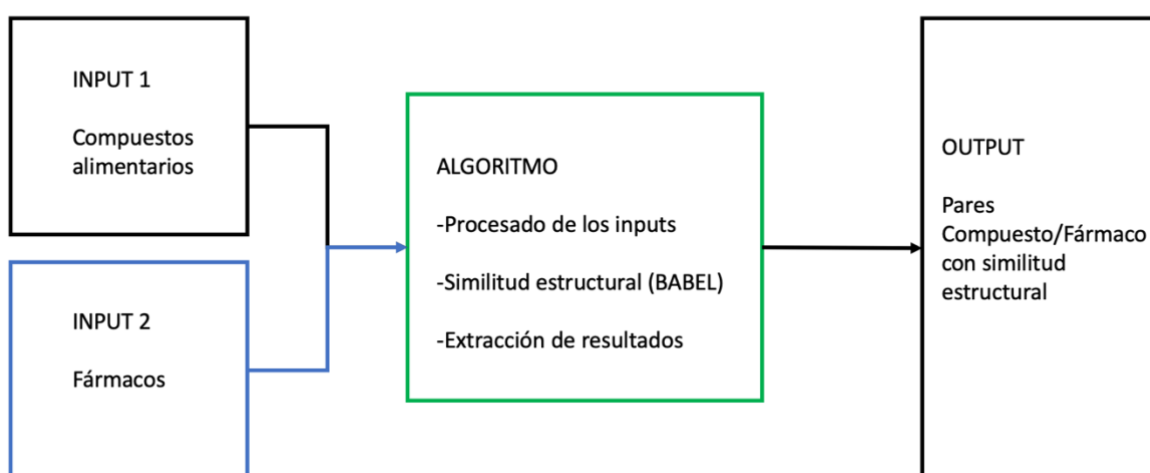


Figura 2.2.1 Esquema del análisis algorítmico para la similitud estructural masiva.

Para realizar esto, se desarrolló un script de PERL que usaba un programa externo (Open Babel, www.openbabel.org) para generar como salida una lista de pares compuesto alimentario / fármaco que tuvieran similitud estructural por encima de un umbral. Como sistema de comparación, se usó el índice de Tanimoto (Tanimoto, 1957). Para entenderlo mejor, hay que primero entender el concepto de 'fingerprint molecular': estos son una forma de codificar la estructura de una molécula (Willet, Winterman y Bawden, 1986). El tipo más común 'fingerprint' es una serie de dígitos binarios (bits) que representan la presencia o ausencia de subestructuras particulares en la molécula. La

comparación de 'fingerprints' permite determinar la similitud entre dos moléculas. En el caso del algoritmo de Tanimoto, se establece que A y B son los bits de los 'fingerprints' dentro de la molécula A y la molécula B. AB se define como el conjunto de bits comunes de las huellas dactilares de las moléculas A y B. El coeficiente de Tanimoto resultante varía desde 0, cuando los 'fingerprints' de A y B no tienen bits en común, a 1, cuando los 'fingerprints' son idénticos. De este modo, $Tanimoto(A, B) = (A \cap B) / (A + B - A \cap B)$. Así, el problema de similitud estructural se convierte en lo siguiente: dada la molécula A, encuentre si la molécula B tiene un índice de Tanimoto mayor que un umbral determinado. Cuanto mayor es el valor de un umbral establecido, más similares serán las moléculas si pasan este umbral (ver ejemplo en figura 2.2.2).

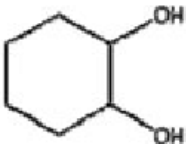
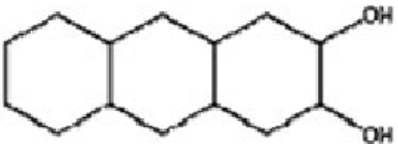
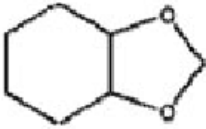
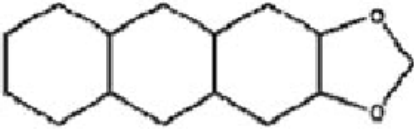
	
	
Tanimoto coefficient = $8 / (8 + 0 + 1) = 0.89$	Tanimoto coefficient = $16 / (16 + 0 + 1) = 0.94$

Figura 2.2.2 Ejemplo tomado de XX para observar el coeficiente de Tanimoto en dos parejas de moléculas.

A continuación, se describe en la tabla 2.1 el código usado para hacer la comparación masiva. En las líneas comentadas (que empiezan por una almohadilla '#'), se describe para qué sirve esa parte del código.

```
#!/usr/bin/perl

#introducción del archivo con las estructuras de los compuestos
alimentarios en formato SMILES tomados de FooDB
$file='compound_smiles.txt';
open(INFO,$file);
```

```

@lines=<INFO>;
close(INFO);
#Bucle externo que realiza la comparación línea a línea (molécula a
molécula)
foreach $lines (@lines)
{
#En esta parte del código, se genera un archivo temporal donde sólo
aparece la estructura de una molécula
    open(OUT, '>', 'temp.smi');
    chomp $lines;
    @row=split(/\t/, $lines);
    print OUT "$row[2]\n";
    close(OUT);
#En estas líneas se generan las comparaciones con la base de datos
CHEMBL, generando un archivo temporal con todas las comparaciones
    system('babel  drug_structures_chembl.fs  test_out.sdf  -s
temp.smi -at0.7 --append "chembl_id"');
    system('babel temp.smi test_out.sdf -ofpt > temp2.txt');
    system('rm test_out.sdf');
    system('rm temp.smi');
#En esta última parte se abre el archivo de salida temporal para
procesarlo y dejar sólo las líneas que tengan Tanimoto Index >= 0.7
    open(INFO2, 'temp2.txt');
    @lines2=<INFO2>;
    close(INFO2);
    foreach $lines2 (@lines2)
    {
        chomp $lines2;
        @set=split(/= /, $lines2);
        if ($set[1]>=0.7)
        {
            @set2=split(/ /, $set[0]);
            @set3=split(/CHEMBL/, $set2[0]);
            print
"$row[0]\t$row[1]\tCHEMBL$set3[1]\t$set[1]\n";
        }
    }
}

```

Tabla 2.1. Código PERL del script usado para comparar masivamente todos los compuestos alimentarios frente a todas las moléculas presentes en la base de datos de ChEMBL.

2.3 DISEÑO DE LA NUEVA BASE DE DATOS FARFOOD

A partir del archivo procesado generado por la comparación estructural entre los compuestos provenientes de FoodDB y los fármacos provenientes de ChEMBL, se diseñó una nueva base de datos que contuviera (i) información de los fármacos, (ii) información de los compuestos alimentarios y (iii) potenciales interacciones entre fármacos y compuestos debido a su similitud estructural. Para ello se definió una arquitectura en la base de datos donde necesitamos dos 'índices' que permitan (a) extraer información (proveniente de FoodDB) de un compuesto encontrado en una interacción, y (b) extraer información (proveniente de ChEMBL) de un fármaco que aparece en una interacción. Este esquema se detalla en la figura 2.3.1.

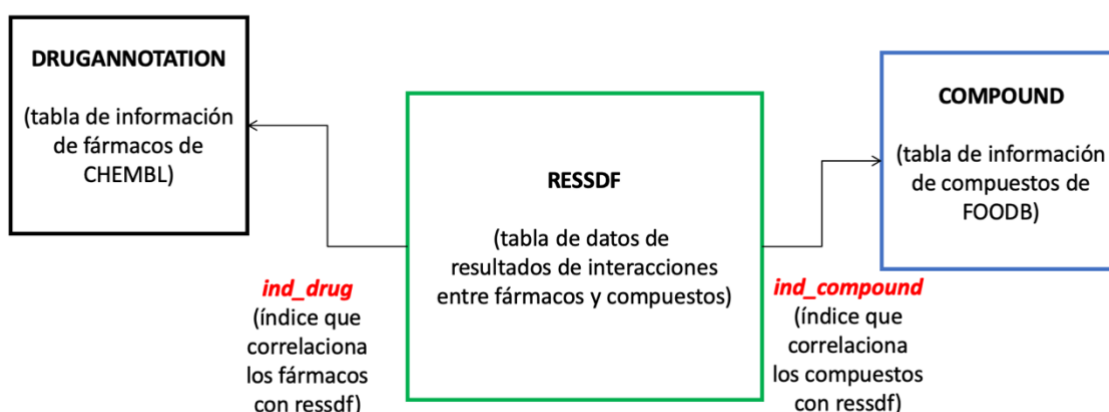


Figura 2.2.1. Esquema de la base de datos FARFOOD a partir de la tabla de datos de interacciones junto a la información sobre fármacos (ChEMBL) y alimentos (FoodDB).

Se desarrolló este esquema de base de datos que denominamos FARFOOD usando el lenguaje MATLAB, seleccionado por su versatilidad en el análisis de datos y en la posible generación de una App a partir de la base de datos. Para ello, se usaron tres tablas iniciales:

- (i) DRUGANNOTATION, una versión tabular de ChEMBL que contenía la información farmacológica y físico-química de los potenciales fármacos.

- (ii) COMPOUND, una versión parseada a partir de XML de la base de datos FooDB que contenía información sobre los compuestos y su presencia en alimentos.
- (iii) RESSDF, el archivo de salida generado por la comparación masiva entre compuestos y moléculas (ver apartado 2.2).

Además, se desarrollaron dos tablas adicionales que indexaban (i) los compuestos presentes en las interacciones (RESSDF) a su correspondiente línea en COMPOUND, y (ii) los fármacos presentes en las interacciones (RESSDF) a su correspondiente línea en DRUGANNOTATION. De esta manera, se puede conocer la información directamente de un fármaco o un compuesto que esté presente en una interacción. En la tabla 2.2, se detalla el código MATLAB que se utilizó para generar estas dos tablas relacionales (*ind_compound* e *ind_drug*, respectivamente).

```

%código que genera una tabla relacional ind_drug
cat_drugs=unique(ressdf.chembl_id(logical(food_true) &
ressdf.tanimoto>=0.7));
ind_drug=nan(size(cat_drugs,1),1);
for i=1:size(ind_drug,1)

ind_drug(i,1)=find(strcmpi(cellstr(cat_drugs(i)),cellstr(druganno
tationchembl.ParentMolecule)));
    i
end

%código que genera una tabla relacional ind_compound
cat_compounds=unique(ressdf.foodb_id(ressdf.tanimoto>=0.7))
ind_compound=nan(size(cat_compounds,1),1);
for i=1:size(ind_compound,1)

ind_compound(i,1)=find(strcmpi(cellstr(cat_compounds(i)),cellstr(
Compound.public_id)));
    i
end

```

*Tabla 2.2. Código MATLAB utilizado para generar las dos tablas relacionales conocidas como *ind_drug* e *ind_compound* en la base de datos FARFOOD.*

2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO CON MATLAB

La información proveniente de la base de datos FARFOOD se analizó usando el propio lenguaje MATLAB usado para su diseño, ya que está orientado al tratamiento estadístico y de visualización de resultados. Existen dos grandes bloques de análisis en la tesis: (i) el análisis estadístico de los fármacos que aparecían en la base de datos FARFOOD, y (ii) el análisis estadístico de los datos demográficos y fármaco-terapéuticos de los datos de uso de fármacos en atención primaria (ver Métodos 2.7).

En cuanto al primer bloque de análisis, el código usado se orientó a la visualización de los resultados obtenidos usando fundamentalmente histogramas y '*pie charts*'. Los datos de fármacos se clasificaban automáticamente usando variables de tipo '*categorical array*'; es decir, vectores de categorías (sexo, tipo de fármaco, indicación o vía, entre otros), o variables cuantitativas (numéricas) en el caso del año de aprobación del fármaco. Para el primer tipo de variables se usó el *pie chart* mientras que para el segundo tipo se usó el histograma. En la tabla 2.3, se describe el código usado en MATLAB para representar estos datos farmacológicos.

```
figure, pie(categorical(drugannotationchembl.Phase(unique(ressdf5.ind2drug))))
figure, pie(categorical(drugannotationchembl.DrugApplicants(unique(ressdf5.ind2drug))))
figure, pie(categorical(drugannotationchembl.USANDefinition(unique(ressdf5.ind2drug))))
figure, pie(categorical(drugannotationchembl.FirstApproval(unique(ressdf5.ind2drug))))
drugannotationchembl.FirstApproval(unique(ressdf5.ind2drug))
figure, histogram(drugannotationchembl.FirstApproval(unique(ressdf5.ind2drug)), 1900:5:2020)
figure, histogram(drugannotationchembl.FirstApproval(unique(ressdf5.ind2drug)), 1920:5:2020)
figure, pie(categorical(drugannotationchembl.Level1ATCCodes(unique(ressdf5.ind2drug))))
figure
```

```

h2=pie(categorical(drugannotationchembl.Level1ATCCodes(unique(ressdf
5.ind2drug))))
th = findobj(h2,'Type','Text'); % text handles
isSmall = ~cellfun(@isempty, regexp({th.String},'0%'));
delete(th(isSmall));
isSmall = ~cellfun(@isempty, regexp({th.String},'1%'));
delete(th(isSmall));
figure,pie(categorical(drugannotationchembl.IndicationClass(unique(r
essdf5.ind2drug))))
figure
h2=pie(categorical(drugannotationchembl.IndicationClass(unique(ressd
f5.ind2drug))))
th = findobj(h2,'Type','Text'); % text handles
isSmall = ~cellfun(@isempty, regexp({th.String},'0%'));
delete(th(isSmall));
isSmall = ~cellfun(@isempty, regexp({th.String},'1%'));
delete(th(isSmall));
figure
h2=pie(categorical(drugannotationchembl.IndicationClass(unique(ressd
f5.ind2drug))))
th = findobj(h2,'Type','Text'); % text handles
isSmall = ~cellfun(@isempty, regexp({th.String},'1%'));
delete(th(isSmall));
isSmall = ~cellfun(@isempty, regexp({th.String},'0%'));
figure
h2=pie(categorical(drugannotationchembl.IndicationClass(unique(ressd
f5.ind2drug))))
th = findobj(h2,'Type','Text'); % text handles
isSmall1 = ~cellfun(@isempty, regexp({th.String},'0%'));
isSmall2 = ~cellfun(@isempty, regexp({th.String},'1%'));
delete(th(isSmall1));
delete(th(isSmall2));
figure
h2=pie(categorical(drugannotationchembl.Level1ATCCodes(unique(ressdf
5.ind2drug))))
th = findobj(h2,'Type','Text'); % text handles
isSmall1 = ~cellfun(@isempty, regexp({th.String},'0%'));
isSmall2 = ~cellfun(@isempty, regexp({th.String},'1%'));
delete(th(isSmall1));
delete(th(isSmall2));
figure

```

```

h2=pie(categorical(drugannotationchembl.Indication(unique(ressdf5.in
d2drug))))
th = findobj(h2,'Type','Text'); % text handles
isSmall1 = ~cellfun(@isempty, regexp({th.String},'0%'));
isSmall2 = ~cellfun(@isempty, regexp({th.String},'1%'));
delete(th(isSmall1));
delete(th(isSmall2));
figure
h2=pie(categorical(drugannotationchembl.IndicationClass(unique(ressd
f5.ind2drug))))
th = findobj(h2,'Type','Text'); % text handles
isSmall1 = ~cellfun(@isempty, regexp({th.String},'0%'));
isSmall2 = ~cellfun(@isempty, regexp({th.String},'1%'));
delete(th(isSmall1));
delete(th(isSmall2));
figure,pie(categorical(drugannotationchembl.DrugType(unique(ressdf5.
ind2drug))))
figure
h2=pie(categorical(drugannotationchembl.DrugType(unique(ressdf5.ind2
drug))))
th = findobj(h2,'Type','Text'); % text handles
isSmall1 = ~cellfun(@isempty, regexp({th.String},'0%'));
isSmall2 = ~cellfun(@isempty, regexp({th.String},'1%'));
delete(th(isSmall1));
delete(th(isSmall2));
figure,pie(categorical(drugannotationchembl.PassesRuleofFive(unique(
ressdf5.ind2drug))))
figure,pie(categorical(drugannotationchembl.FirstInClass(unique(ress
df5.ind2drug))))
close all
figure,pie(categorical(drugannotationchembl.Chirality(unique(ressdf5
.ind2drug))))
figure,pie(categorical(drugannotationchembl.Oral(unique(ressdf5.ind2
drug))))
figure,pie(categorical(drugannotationchembl.Parenteral(unique(ressdf
5.ind2drug))))
figure,pie(categorical(drugannotationchembl.Topical(unique(ressdf5.i
nd2drug))))
figure,pie(categorical(drugannotationchembl.AvailabilityType(unique(
ressdf5.ind2drug))))

```

```

figure, pie(categorical(drugannotationchembl.WithdrawnReason(unique(ressdf5.ind2drug))))
figure
h2=pie(categorical(drugannotationchembl.WithdrawnReason(unique(ressdf5.ind2drug))))
th = findobj(h2,'Type','Text'); % text handles
isSmall1 = ~cellfun(@isempty, regexp({th.String},'0%'));
isSmall2 = ~cellfun(@isempty, regexp({th.String},'1%'));
delete(th(isSmall1));
delete(th(isSmall2));

```

Tabla 2.3. Código MATLAB utilizado para generar las gráficas de la primera parte de los análisis (información sobre los fármacos que incluyen interacciones).

En cuanto al segundo bloque de análisis, consistió en el estudio de los datos demográficos obtenidos sobre el consumo de diferentes fármacos de Atención Primaria en una zona de salud. Para ello, se usó, como en el caso anterior, histogramas (para el estudio de variables cuantitativas como la edad, el número de días de tratamiento y otras) y *pie charts* para variables categóricas como el sexo, el tipo de prescripción o el tratamiento agudo/crónico. En este caso, como se trabajó con 25 tipos diferentes de fármacos, se diseñó una nueva función de MATLAB que permite a partir de los datos de entrada de un fármaco concreto (ver Métodos 2.7 para conocer el tipo de archivo de entrada) devolver todas las figuras a la vez. En la tabla 2.4 se describe el código de esta nueva función que se llamó `fig_demo_jara.m`.

```

function fig_demo_jara(farmaco,name_farm)
farmaco(find(farmaco.VarName24=='Status'),:) = [];

figure
pie(farmaco.VarName12)
saveas(gcf,strcat(name_farm,'_sexo.jpg'))
close all

figure,pie(farmaco.VarName15)
title(name_farm)
saveas(gcf,strcat(name_farm,'_tipopresc.jpg'))
close all

```

```

figure
h=pie(farmaco.VarName21)
th = findobj(h,'Type','Text'); % text handles
isSmall1 = ~cellfun(@isempty, regexp({th.String},'0%'));
isSmall2 = ~cellfun(@isempty, regexp({th.String},'1%'));
delete(th(isSmall1));
delete(th(isSmall2));
title(name_farm)
saveas(gcf,strcat(name_farm,'_ciclo.jpg'))
close all

figure,pie(farmaco.VarName24)
title(name_farm)
saveas(gcf,strcat(name_farm,'_status.jpg'))
close all

figure,pie(farmaco.VarName26)
title(name_farm)
saveas(gcf,strcat(name_farm,'_tiporec.jpg'))
close all

figure
h=pie(farmaco.VarName17)
th = findobj(h,'Type','Text'); % text handles
isSmall1 = ~cellfun(@isempty, regexp({th.String},'0%'));
isSmall2 = ~cellfun(@isempty, regexp({th.String},'1%'));
delete(th(isSmall1));
delete(th(isSmall2));
title(name_farm)
saveas(gcf,strcat(name_farm,'_nombrecom.jpg'))
close all

figure,hist(floor(years(farmaco.VarName22-
farmaco.VarName11)),0:5:100)
title(name_farm)
xlim([0 100])
xlabel('Edad')
ylabel('Número de casos')
saveas(gcf,strcat(name_farm,'_edad.jpg'))
close all

```

```

figure,hist(days(farmaco.VarName23-farmaco.VarName22),0:2:100)
title(name_farm)
xlim([0 100])
xlabel('Días de tratamiento')
ylabel('Número de casos')
saveas(gcf,strcat(name_farm,'_diastrat.jpg'))
close all

figure,histogram(farmaco.VarName22,'BinWidth',calmonths(1))
title(name_farm)
xlabel('Fecha prescripción')
ylabel('Número de casos')
saveas(gcf,strcat(name_farm,'_fechapresc.jpg'))
close all

figure,hist(farmaco.VarName19,0:5)
title(name_farm)
xlim([0 5])
xlabel('Número de dosis')
ylabel('Número de casos')
saveas(gcf,strcat(name_farm,'_dosis.jpg'))

close all
end

```

Tabla 2.4. Código MATLAB de la función fig_demo_jara que permite generar un conjunto de gráficas determinada partiendo como entrada de los datos demográficos de un fármaco determinado.

2.5 DESARROLLO DE LA APP FARFOOD

Para poder generalizar y facilitar el uso de la base de datos FARFOOD, se diseñó una app usando el propio sistema MATLAB (*Application Designer*) (ver figura 2.5.1). Esta app puede ser usada tanto en sistemas operativos tipo Windows, como Linux y macOS, aunque requiere la instalación del MATLAB Run-time environment por parte del usuario final (es gratuito). Esta app se puede compartir como un archivo ejecutable tipo .exe en Windows o .dmg en macOS, instalándose en el ordenador del usuario como un programa que se ejecuta a través de un icono en la pantalla de inicio o en la de aplicaciones.

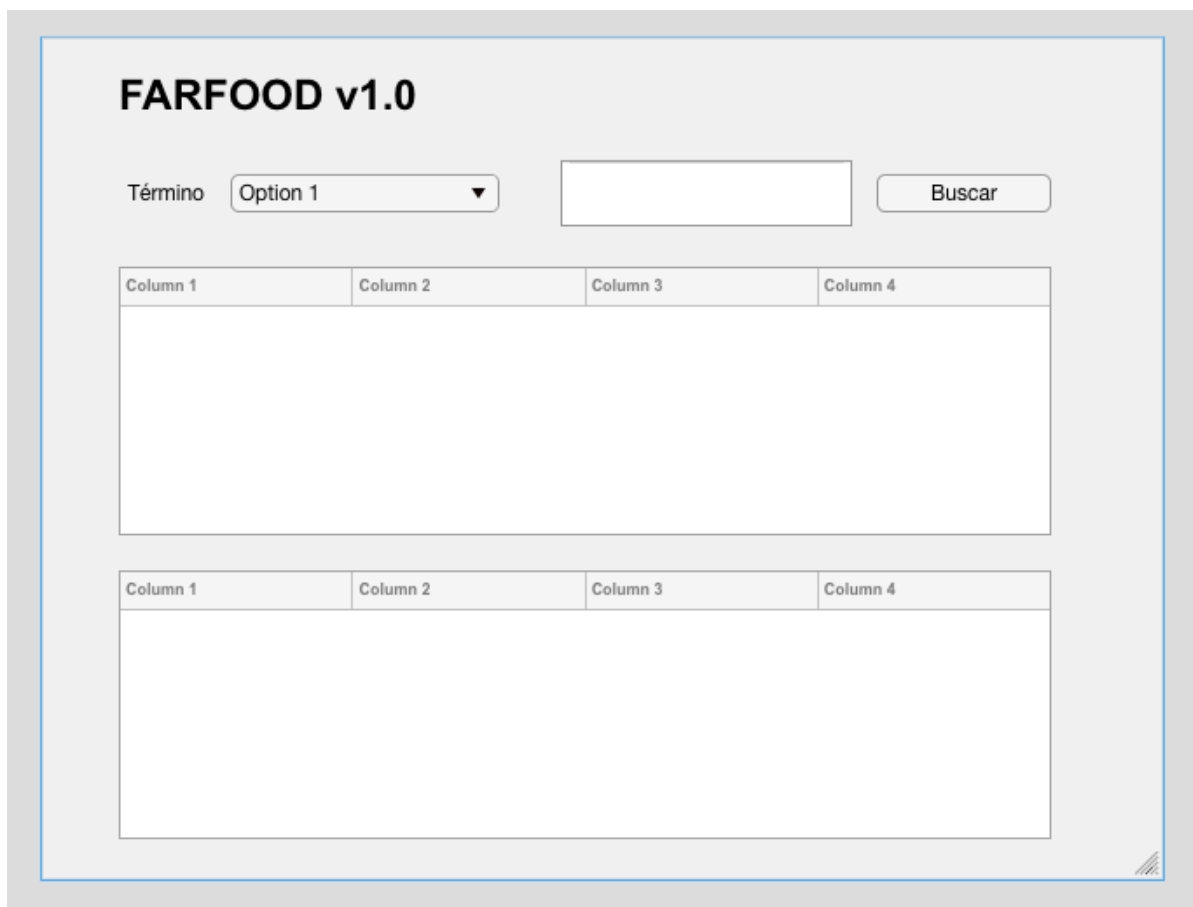


Figura 2.5.1. Captura de pantalla mostrando el diseño de la app vía MATLAB Application Designer.

La app FARFOOD contiene la información de la base de datos (ver métodos 2.3) por lo que se puede acceder a toda la información tanto de las interacciones entre fármacos y compuestos alimentarios, como de los fármacos

(ChEMBL) o de los alimentos (FoodDB). La interfaz de la app se desarrolló buscando la sencillez en el diseño, teniendo en la parte superior un campo de búsqueda flanqueado por un desplegable (ChEMBL ID y ChEMBL name) y un botón de búsqueda (ver figura 2.5.1). Así, la app tiene como núcleo principal los fármacos, ya que su utilidad reside en detectar posibles interacciones de un fármaco que esté consumiendo el usuario final. Así, en la tabla 2.5 se muestra el código interno del botón de búsqueda que permite encontrar el fármaco (por nombre o ID) dentro de las interacciones detectadas.

```
% Button pushed function: BuscarButton
function BuscarButtonPushed(app, event)
    app.mydata = load('data_tesis8.mat');
    keyword=app.TerminodeBusquedaEditField.Value;

res=app.mydata.ressdf5(find(strcmpi(app.mydata.ressdf5.drug_name,keyword)),:);
    app.UITable.Data = res;

end
```

Tabla 2.5. Código MATLAB de la app para el callback creado al pulsar el botón Buscar.

El botón de búsqueda (tabla 2.5) además permite la visualización de los datos de interacciones entre ese fármaco y los compuestos presentes en alimentos en la ventana central de la app (ver figura 2.5.1), ya que se consideró que a nivel de diseño es lo más importante de la app. Para añadir información adicional a los datos de interacciones, se usó la conexión de los datos de interacciones con la información sobre los compuestos (ver métodos 2.3), para visualizar los alimentos que tienen un compuesto y su concentración. Esto se realizó mediante una nueva función que a partir del 'click' del usuario en uno de los compuestos realiza la visualización de todos los alimentos que contienen ese compuesto en la ventana inferior de la app. El código de esta función se detalla en la tabla 2.6.

```
% Cell selection callback: UITable
function UITableCellSelection(app, event)
    indices = event.Indices
```

```
id_comp=table2array(app.UITable.Data(indices(1),indices(2)));

res2=app.mydata.Content_app(find(app.mydata.Content_app.orig_source_
name==id_comp),:);
    %res2=id_comp;
    app.UITable2.Data=res2;

end
```

Tabla 2.6. Código MATLAB de la app para el callback creado al pulsar el cliquear en un compuesto.

2.6 ANÁLISIS DE INTERACCIÓN MOLECULAR POR *DOCKING*

Para realizar una validación de la posible interacción entre los compuestos alimentarios y los fármacos que tenían similitud estructural, se utilizó una aproximación de *docking* molecular (Shoichet y McGovern, 2003). Este tipo de análisis se puede utilizar para predecir conformaciones unidas y energías libres de unión entre ligandos (moléculas pequeñas) y dianas macromoleculares (proteínas). El *docking* se usa ampliamente para el estudio de interacciones y mecanismos biomoleculares, y se aplica al diseño de fármacos basados en estructura. Además, estos métodos son lo suficientemente rápidos como para permitir el *screening* virtual de bibliotecas de ligandos que contienen decenas de miles de compuestos.

La mayoría de estos análisis tienen como entrada de datos la estructura de la proteína diana junto con la estructura del ligando potencial, generando como salida una (o varias) estructuras conjuntas del ligando unido a la proteína (ver figura 2.6.1).

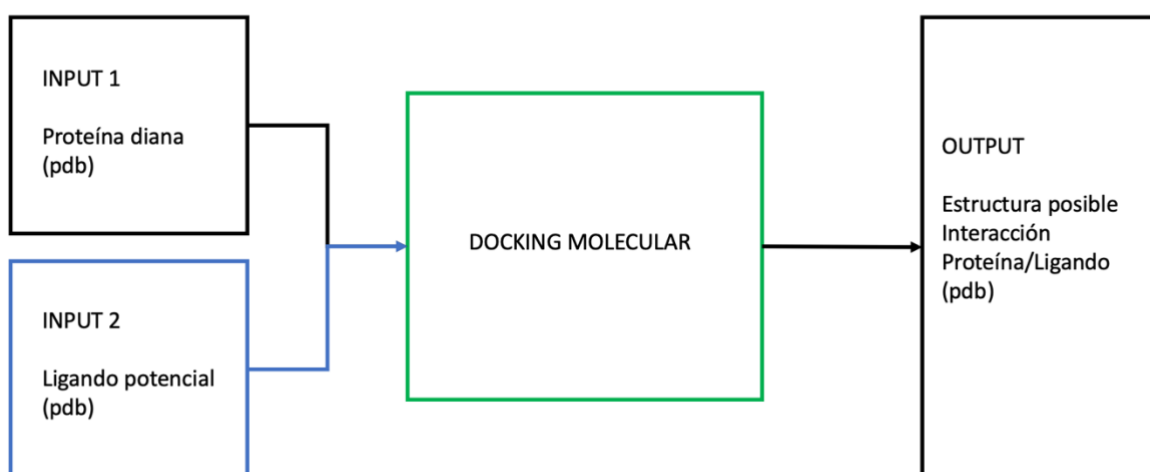


Figura 2.6.1 Esquema del análisis por *docking* de la tesis.

Las estructuras de la proteína diana y del ligando suelen estar descritas en forma de un archivo de texto, usando un formato que se denomina PDB

(protein databank) que es un standard para la representación de coordenadas atómicas (Berman *et al.*, 2000). Después de una serie de líneas de control, cada línea dentro de un archivo PDB representa un átomo, indicando entre sus campos las coordenadas espaciales (X, Y y Z) en las que se coloca este átomo (ver figura 2.6.2 como un ejemplo de varias líneas de un archivo PDB en el que está explicado la posición de más de un aminoácido de una proteína).

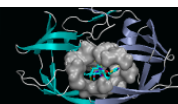
```

ATOM      1  N   VAL A   1           6.280  17.225  4.929  1.00  0.00
ATOM      2  CA  VAL A   1           6.948  18.508  4.671  1.00  0.00
ATOM      3  C   VAL A   1           8.436  18.338  4.977  1.00  0.00
ATOM      4  O   VAL A   1           8.813  17.657  5.941  1.00  0.00
ATOM      5  CB  VAL A   1           6.317  19.598  5.527  1.00  0.00
ATOM      6  CG1 VAL A   1           6.959  20.999  5.376  1.00  0.00
ATOM      7  CG2 VAL A   1           4.819  19.636  5.383  1.00  0.00
ATOM      8  N   LEU A   2           9.259  18.958  4.152  1.00  0.00
ATOM      9  CA  LEU A   2          10.715  18.872  4.330  1.00  0.00
ATOM     10  C   LEU A   2          11.156  20.058  5.187  1.00  0.00

```

Figura 2.6.2 Representación de un fragmento de archivo PDB con varias líneas de texto.

Para el análisis de *docking*, como proteína se usó la que aparecía como diana para cada fármaco específico según la base de datos FARFOOD (que venía dado por el repositorio público ChEMBL), y su archivo PDB se descargó desde Protein DataBank. Como ligando, se usó tanto el fármaco (control positivo de la interacción), con su estructura descargada desde ChEMBL, como el compuesto alimentario, con su estructura descargada desde FooDB. En los casos de los ligandos, se convirtió la molécula desde formato SMILES a formato PDB usando Open Babel. Como herramienta de *docking*, se usó DockThor (<https://www.dockthor.incc.br/v2/>), un servidor público que permite hacer *docking* interactivo (ver figura 2.6.3; no han publicado aún una referencia). En este caso se usaron las condiciones por defecto (*blind docking*).



COVID-19: We provide to the DockThor users structures of COVID-19 **potential targets** already prepared for docking at the Protein tab. New targets and structures will be available soon.

Guedes, I. A. et al. *Drug design and repurposing with DockThor-VS web server focusing on SARS-CoV-2 therapeutic targets and their non-synonym variants.* **Sci Rep** 11, 5543 (2021).

Welcome to DockThor

A Free Web Server for Protein-ligand Docking

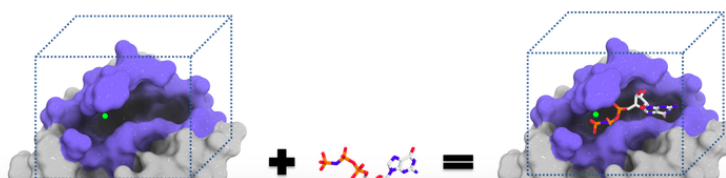


Figura 2.6.3. Captura de pantalla del servidor DockThor en enero de 2023.

2.7 OBTENCIÓN DE DATOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE LA ZONA DE SALUD DE ALMARAZ

La zona básica de salud es aquella delimitación geográfica sanitaria más básica que sirve de referencia para la planificación y organización del trabajo de los "Equipos de Atención Primaria" (EAP), conjunto de profesionales sanitarios y no sanitarios que, en esencia, tienen a su cargo la atención de la población de la Zona Básica.

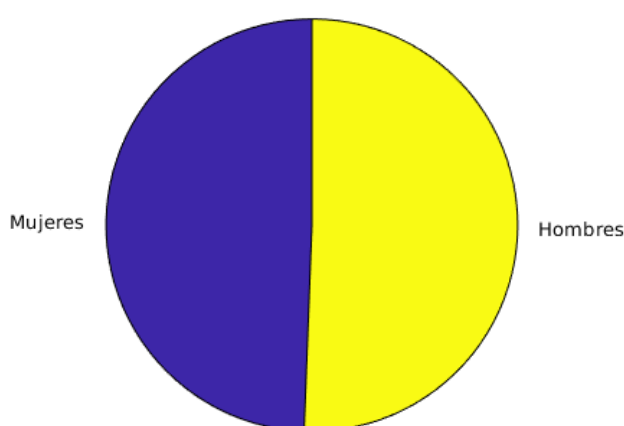


Figura 2.7.1. Distribución de población de la zona básica de salud de Almaraz en función del sexo.

La zona básica de salud de Almaraz se encuentra dentro del Área de Salud de Navalmoral de la Mata (se entiende como tal aquella circunscripción administrativa que agrupa un conjunto de centros y de profesionales de atención primaria bajo su dependencia organizativa y funcional), junto con otras 7 zonas básicas. Situada en el norte de Extremadura, en la provincia de Cáceres, concretamente en el noreste de la provincia, en la mancomunidad del Campo Arañuelo. Está formada por un centro de salud ("Estructuras físicas y funcionales que posibilitan el desarrollo de una atención primaria de salud coordinada, globalmente, integral, permanente y continuada, y con base en el trabajo en equipo de los profesionales sanitarios y no sanitarios que actúan en el mismo. En ellos desarrollan sus actividades y funciones los Equipos de Atención Primaria"), ubicado en el municipio de Almaraz, donde se desarrolla una atención

sanitaria continuada y trabajan profesionales médicos, enfermeros, fisioterapeutas, pediatra, farmacéutico, veterinario, trabajador social, matrona y personal administrativo. La zona básica de salud la completan 7 consultorios (“Centros sanitarios que, sin tener la consideración de Centros de Salud, proporcionan atención sanitaria no especializada en el ámbito de la atención primaria de salud) ubicados en los municipios de Valdecañas de Tajo, Romangordo, Higuera de Albalat, Casas de Miravete, Deleitosa, Saucedilla y Serrejón. Estos consultorios están dotados de Unidad Básica asistencial, formada por un médico y un enfermero y prestan su atención en horario de 8-15 de la mañana. La zona de salud de Almaraz presta servicio a una población cercana a los 4000 habitantes y que centra el motor principal de sus economías en torno a la central nuclear de Almaraz. En las figuras 2.7.1 y 2.7.2 se muestran las características demográficas (sexo y edad) de la población de la zona de salud de Almaraz.

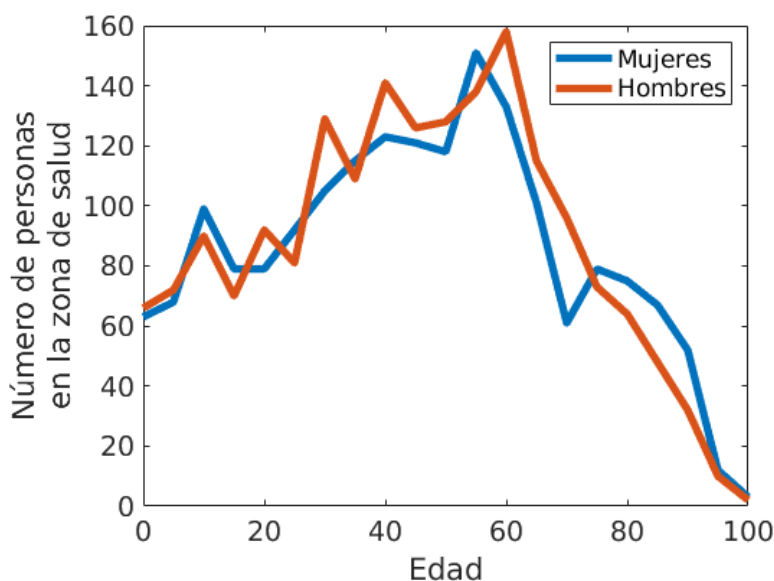


Figura 2.7.2. Histograma de edades de los habitantes de la zona de salud de Almaraz en función de su sexo.

La recogida de datos de estos pacientes se hizo mediante la aplicación Jara Asistencial. Mediante este procedimiento obtenemos pacientes con prescripciones (sólo prescripción en receta informatizada o electrónica). Se puede buscar por código o nombre de principio activo, por código nacional, por nombre del medicamento y por subgrupo terapéutico. En la figura 2.7.3 se

muestra una captura de imagen del programa Jara Asistencial mediante búsqueda por nombre del medicamento. Se recogieron datos de 25 fármacos seleccionados por su uso habitual (top 300 en DrugStats, ver apartado 3.1 de la tesis). La aplicación permite el cribado por tratamientos (activos, terminados...); en este caso se obtuvieron todos los datos que existían de prescripciones de los fármacos seleccionados, y se obtuvo la información sobre la duración del tratamiento, la dosis, el tipo de receta y sobre el paciente (ver figura 2.7.4 para un ejemplo anonimizado de una salida del Jara Asistencial). Los informes de los pacientes se anonimizaron para los estudios posteriores, y se obtuvo un permiso del Sistema Extremeño de Salud para su uso en ámbitos de investigación.

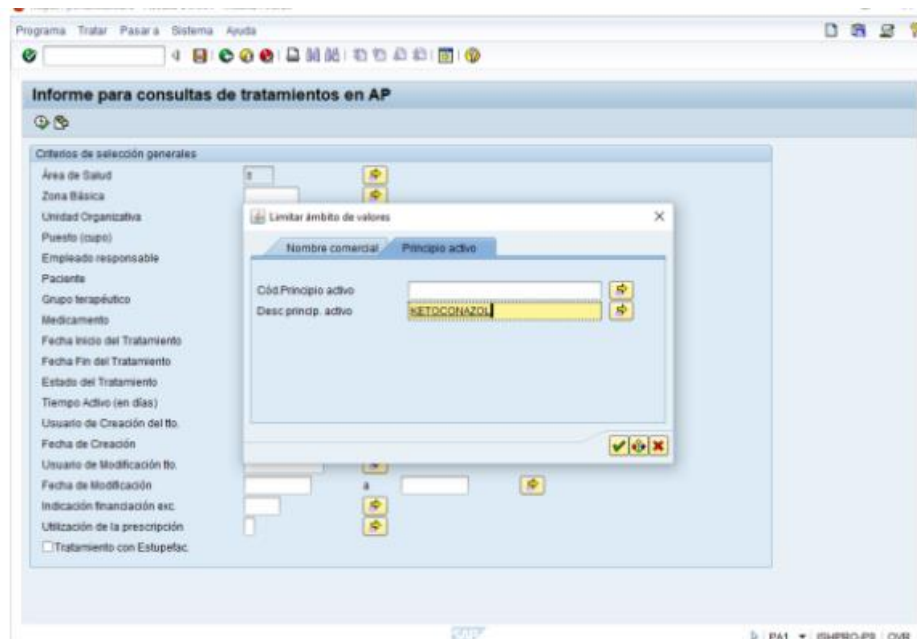


Figura 2.7.3. Captura de pantalla de Jara Asistencial.

PAI (3) (200)

Orden SPOOL Tratar Pasara Utilidades Opciones Sistema Ayuda

Visualización gráfica orden SPOOL 27417 en sistema PA1

Parametrizaciones... Gráf Gráfico sin info estructura Esbozo Hex

Listado de Tratamientos (23)

UnPres	CeSa	Denom.briv.CeSa	Un.org.	Nombre unidad org.	UD pres.	Nom.unidad organizativa	Posición	CIP	Nombre Paciente
43641889	8	A.S.Navalmaoral	Z103	VILLAR DEL PEDROSO	483	VALDELACASA TAJO	5811		
37405320	8	A.S.Navalmaoral	Z102	VILLANUEVA DE LA VERA	497	VALVERDE VERA	20287		
43339930	8	A.S.Navalmaoral	Z100	NAVALMORAL DE LA MATA	538	NAVALMORAL MATA	5171		
36507783	8	A.S.Navalmaoral	Z100	NAVALMORAL DE LA MATA	8118	PAC NAVALMORAL DE LA MATA	5171		
42154359	8	A.S.Navalmaoral	Z101	TALAYUELA	550	TALAYUELA	5800		
42168005	8	A.S.Navalmaoral	Z100	NAVALMORAL DE LA MATA	538	NAVALMORAL MATA	46101		
42410375	8	A.S.Navalmaoral	Z103	VILLAR DEL PEDROSO	483	VALDELACASA TAJO	5811		
36137125	8	A.S.Navalmaoral	Z100	NAVALMORAL DE LA MATA	300	BELVIS MONROY	5834		
42048431	8	A.S.Navalmaoral	Z101	TALAYUELA	463	TIETAR CAUDILLO	5879		
42225435	8	A.S.Navalmaoral	Z102	VILLANUEVA DE LA VERA	497	VALVERDE VERA	5808		
41820367	8	A.S.Navalmaoral	Z099	LOSAR DE LA VERA	531	LOSAR DE LA VERA	5139		
35654273	8	A.S.Navalmaoral	Z100	NAVALMORAL DE LA MATA	538	NAVALMORAL MATA	5835		
41582078	8	A.S.Navalmaoral	Z099	LOSAR DE LA VERA	531	LOSAR DE LA VERA	5139		
40573917	8	A.S.Navalmaoral	Z100	NAVALMORAL DE LA MATA	538	NAVALMORAL MATA	5171		
40567331	8	A.S.Navalmaoral	Z100	NAVALMORAL DE LA MATA	538	NAVALMORAL MATA	5181		
28288133	8	A.S.Navalmaoral	Z097	BOHONAL DE IBOR	420	PERALEDA SAN ROMAN	5074		
39710149	8	A.S.Navalmaoral	Z102	VILLANUEVA DE LA VERA	497	VALVERDE VERA	5808		
38947855	8	A.S.Navalmaoral	Z100	NAVALMORAL DE LA MATA	538	NAVALMORAL MATA	26667		
44035957	8	A.S.Navalmaoral	Z099	LOSAR DE LA VERA	435	ROBLEDILLO VERA	5140		
38060556	8	A.S.Navalmaoral	Z100	NAVALMORAL DE LA MATA	356	EL GORDO	5173		
43911707	8	A.S.Navalmaoral	Z100	NAVALMORAL DE LA MATA	538	NAVALMORAL MATA	5835		
43685696	8	A.S.Navalmaoral	Z099	LOSAR DE LA VERA	531	LOSAR DE LA VERA	5139		

PA1 ISHPRO-P1 OVR

Figura 2.7.4. Ejemplo de salida de una búsqueda en Jara Asistencial (recuadro añadido en CIP y Paciente para anonimizar los datos).

2.8 ENCUESTAS PERSONALES SOBRE HÁBITOS DE ALIMENTACIÓN

Los datos obtenidos en Jara Asistencial sobre pacientes y fármacos se usaron de dos formas distintas: (i) los datos demográficos de utilización de cada fármaco se analizaron según se describe en el apartado 2.4, y (ii) con los datos de contacto de los pacientes se realizaron varias encuestas personales sobre hábitos de alimentación. Estas encuestas trataban de validar la predicción de los datos obtenidos en FARFOOD sobre posibles interacciones entre un fármaco y un compuesto alimentario. Por lo tanto, se preguntó a cada paciente por el consumo de diferentes alimentos que contenían (o no) moléculas que eran similares estructuralmente con los fármacos que les fueron prescritos. Además, se les preguntó por algunas características del consumo de estos fármacos o de su enfermedad para poder cuantificar las dolencias. En la tabla 2.7 se describe un guion de estas encuestas para el ejemplo del consumo de alopurinol. Se realizaron más de 60 encuestas telefónicas por fármaco, con una tasa de éxito de un 70%. El Sistema Extremeño de Salud dio permiso a la realización de este estudio de hábitos alimentarios y consumo de fármacos en atención primaria.

Pregunta 1: ¿Recuerda usted haber consumido alopurinol (nombre comercial)?

Pregunta 2: ¿Ha tenido ataques de gota o sólo nivel de ácido úrico alto?

Pregunta 3: ¿Cuántos ataques de gota ha tenido?

[0: ninguno,

1: sólo 1,

2: entre 2 y 5,

3: más de 5]

Pregunta 4: ¿Cuántas articulaciones estaban afectadas en el ataque?

[0: ninguno,

1: sólo 1,

2: entre 2 y 4,

3: *más de 4]*

Pregunta 5: ¿Qué duración tenían los ataques de gota?

[0: *ninguno,*

1: *1-2 días,*

2: *Menos de una semana,*

3: *1-2 semanas*

4: *Más de 2 semanas]*

Pregunta 6: ¿Consume vino de manera ocasional?

[1: *Diariamente,*

2: *Ocasionalmente (alguna vez a la semana),*

3: *Raramente (alguna vez al mes)*

4: *Nunca]*

Pregunta 7: ¿Consume cerveza de manera ocasional?

[1: *Diariamente,*

2: *Ocasionalmente (alguna vez a la semana),*

3: *Raramente (alguna vez al mes)*

4: *Nunca]*

Pregunta 8: ¿Consume leche de manera ocasional?

[1: *Diariamente,*

2: *Ocasionalmente (alguna vez a la semana),*

3: *Raramente (alguna vez al mes)*

4: *Nunca]*

Pregunta 9: ¿Consume marisco de manera ocasional?

[1: *Diariamente,*

2: *Ocasionalmente (alguna vez a la semana),*

3: *Raramente (alguna vez al mes)*

4: *Nunca]*

Pregunta 10: ¿Consume carne de manera ocasional?

[1: *Diariamente,*

2: *Ocasionalmente (alguna vez a la semana),*

3: *Raramente (alguna vez al mes)*

4: *Nunca]*

Pregunta 11: ¿Consume champiñones de manera ocasional?

[1: *Diariamente,*

2: *Ocasionalmente (alguna vez a la semana),*

3: *Raramente (alguna vez al mes)*

4: *Nunca]*

Tabla 2.7. Guion de una encuesta de hábitos alimentarios a pacientes que consumieron alopurinol.

3. RESULTADOS Y CONCLUSIONES

3.1 GENERACIÓN DE UNA BASE DE DATOS DE INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS Y ALIMENTOS

Con el objetivo de predecir posibles nuevas interacciones entre fármacos y alimentos, una idea fue la comparación estructural entre fármacos y compuestos detectados en diferentes alimentos. Siguiendo esta hipótesis, un compuesto alimentario que tenga una estructura similar a la de un fármaco puede producir una interacción ya que compite (o potencia) la unión del fármaco por su diana molecular, como ya se ha visto en otros tipos de moléculas (REF OHB). De esta manera, se diseñó un esquema para generar masivamente los pares compuesto-fármaco que tuvieran un determinado umbral de similitud estructural medido por el coeficiente de Tanimoto (figura 3.1.1)

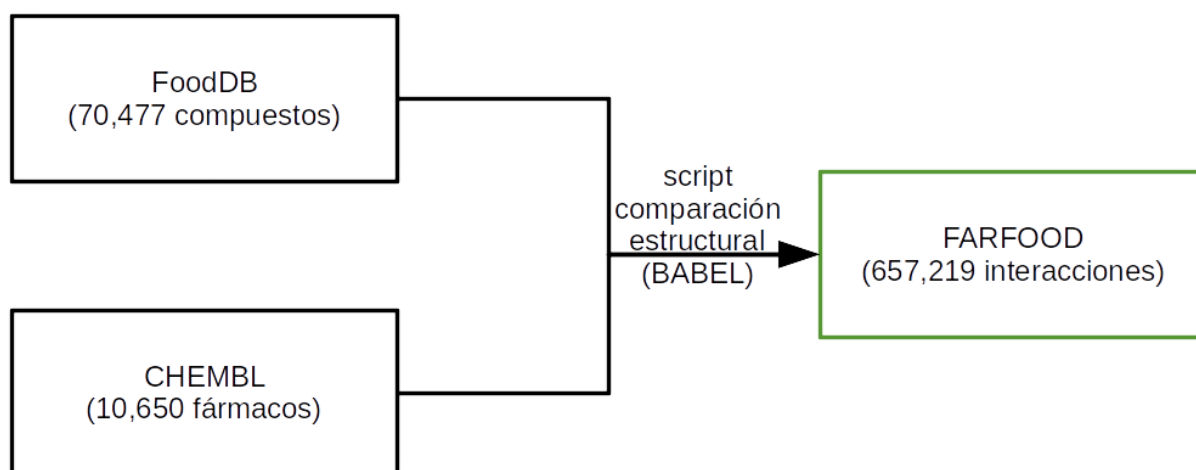


Figura 3.1.1 Esquema del análisis para la predicción de interacciones. A la izquierda, las bases de datos públicas usadas; en la flecha, el script usado para la predicción por similitud estructural. A la derecha, la nueva base de datos generada.

Específicamente, se usó la base de datos FoodDB, que contenía en su versión del 2023 un total de 70477 compuestos con presencia en alimentos. Para la extracción de los fármacos, se usó ChEMBL con filtro para fármacos, lo que dio lugar a 10650 moléculas. Posteriormente, se desarrolló un programa (ver métodos) que comparó todos los fármacos con todos los compuestos, sólo

manteniendo los pares fármaco-compuesto que tuviera un índice de Tanimoto mayor o igual que 0.7. Así se construyó la nueva base de datos FARFOOD (con 657219 potenciales interacciones), que mantenía la información de ambas bases de datos públicas más la relación obtenida estructuralmente. El número de fármacos con alguna interacción potencial era 2666, número que descendía proporcionalmente si subimos el umbral del coeficiente de Tanimoto (figura 3.1.2)

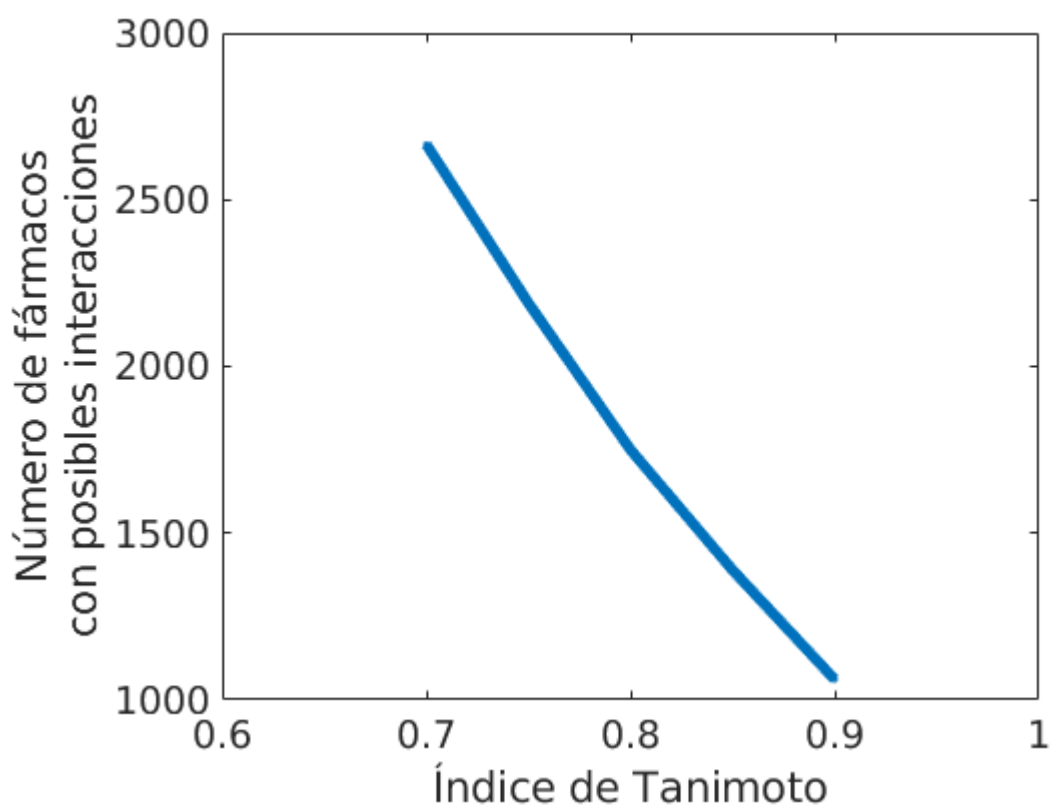


Figura 3.1.2. Relación entre número de fármacos con posibles interacciones e índice de Tanimoto usado para detectarlas.

La mayoría de los fármacos encontrados tenían sólo un número reducido de posibles interacciones con compuestos alimentarios, tanto usando como umbral el índice de Tanimoto ≥ 0.7 como ≥ 0.9 (Figura 3.1.3 y 3.1.4).

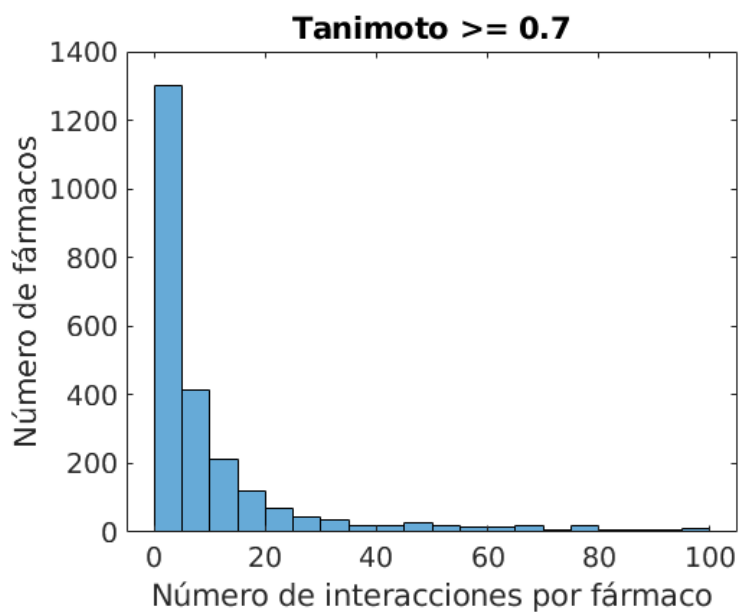


Figura 3.1.3 Histograma con la representación del número de interacciones que encuentra para cada fármaco usando el umbral de 0.7 para el coeficiente de Tanimoto.

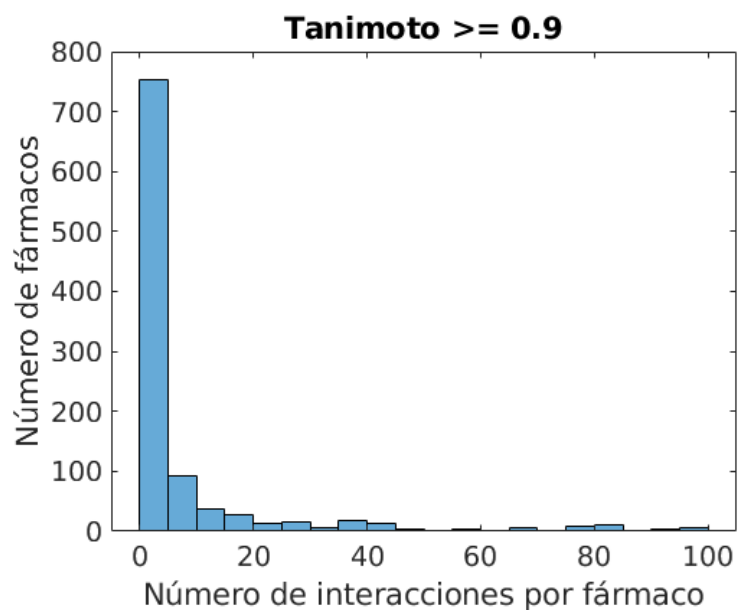


Figura 3.1.4. Histograma con la representación del número de interacciones que encuentra para cada fármaco usando el umbral de 0.9 para el coeficiente de Tanimoto.

Posteriormente, se caracterizó los fármacos que tenían similitud estructural con compuestos alimentarios en base a diferentes propiedades farmacológicas de interés. Por ejemplo, se observó que la mayor parte de estos fármacos están en una fase temprana (no comercial) por lo que alguna de estas

interacciones puede no haberse encontrado aún experimentalmente (figura 3.1.5)

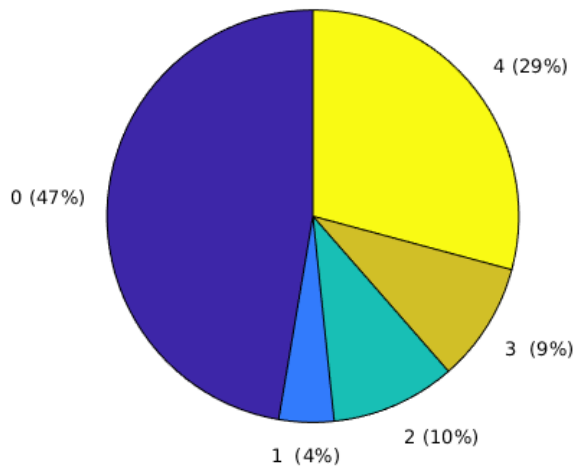


Figura 3.1.5. Pie chart representando la fase de desarrollo de los fármacos con posibles interacciones con alimentos.

Aun así, un 29% de estos fármacos ya están en fase 4 (esto es, comerciales). En cuanto a su año de aprobación, la mayoría son

relativamente recientes, apareciendo un pico a mediados de los años 80 (figura 3.1.6). Sólo un 1% de estos fármacos fueron los 'primeros de su clase' en cuanto a su indicación (figura 3.1.7), y prácticamente ninguno ha sido retirado comercialmente debido a problemas que se hayan observado por su actividad (figura 3.1.8).

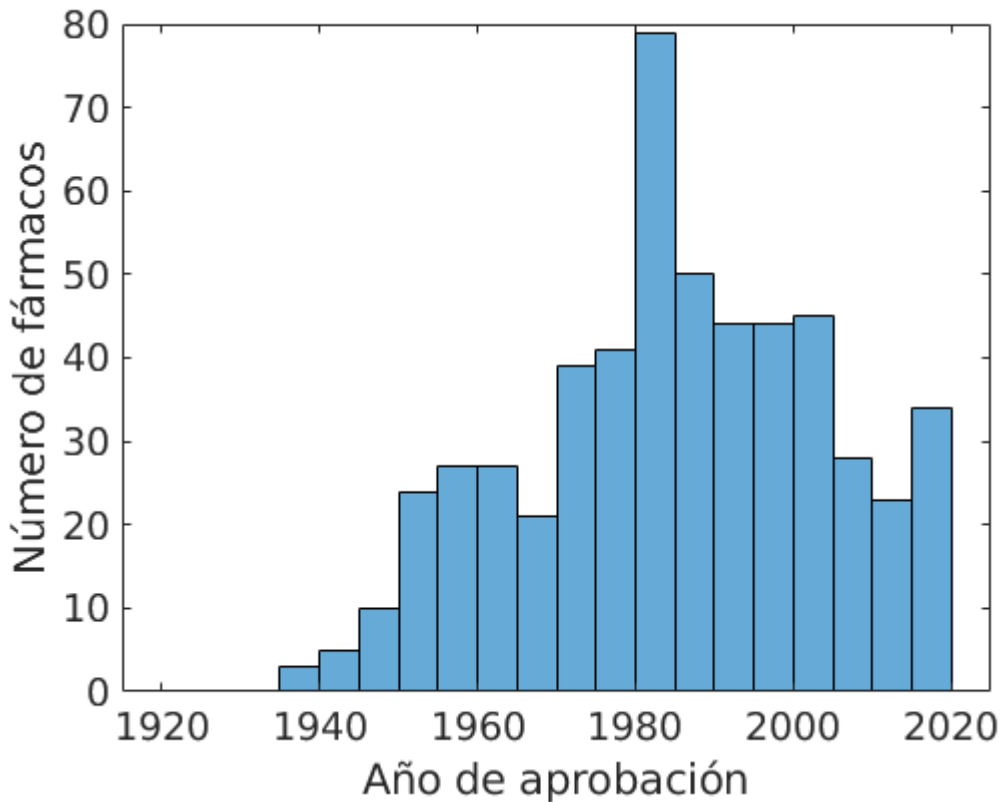


Figura 3.1.6 Histograma con la representación de la fecha de aprobación de los fármacos con posibles interacciones con alimentos.

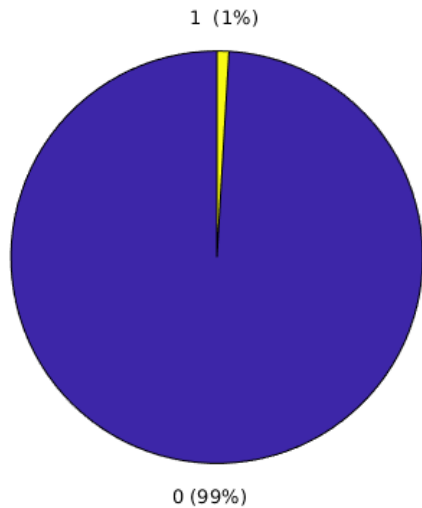


Figura 3.1.7. Pie chart indicando si los fármacos han sido los primeros de su clase (1) o no (0).

En cuanto a los tipos de fármacos y su indicación, hay mucha variabilidad. Siguiendo el nivel 1 de la ATC (Anatomical Therapeutical

Classification) hay múltiples categorías, pudiendo resaltarse enfermedades respiratorias, dermatológicas y contra enfermedades sexuales, entre otras (Figura 3.1.9). En cuanto a indicaciones hay aún más variabilidad, resaltando la

interseccionalidad de los fármacos con posibles interacciones con alimentos (Figura 3.1.10)

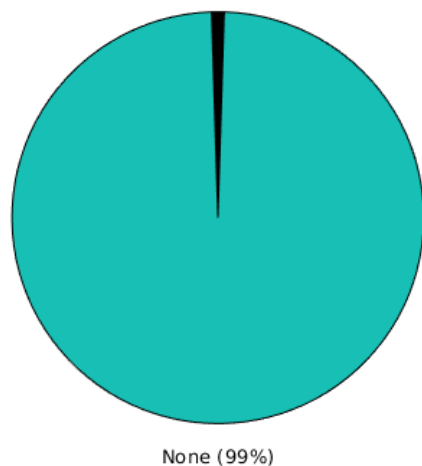


Figura 3.1.8. Pie chart indicando la retirada del fármaco respecto a los no retirados (None).

La mayoría de estos fármacos cumplen la conocida 'regla de 5' promulgada por Lipinski que evalúa cualitativamente como de adecuado podría ser

un medicamento para su consumo oral. De esta manera, se analiza las propiedades moleculares de un compuesto, y se permite el cribado rápido entre posibles fármacos (Figura 3.1.11).

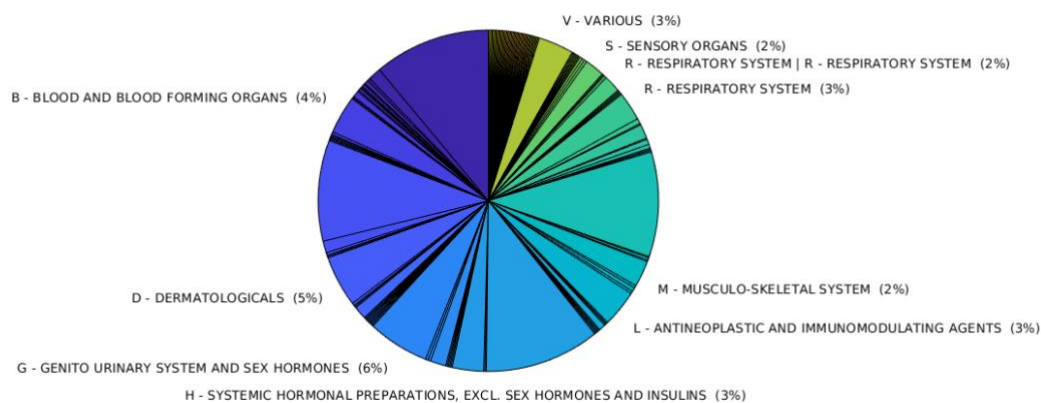


Figura 3.1.9. Pie chart indicando los diferentes códigos ATC de los fármacos con posibles interacciones

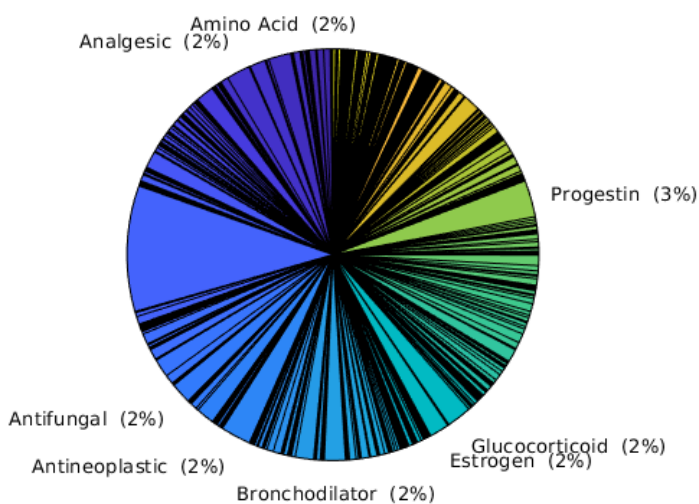


Figura 3.1.10. Pie chart indicando la indicación de cada uno de los fármacos con posibles interacciones.

La mayoría de los fármacos eran de origen sintético, pero es cierto que hasta un 35% tenían un origen de producto natural, lo que podría explicar el parecido estructural con compuestos alimentarios (Figura 3.1.12).

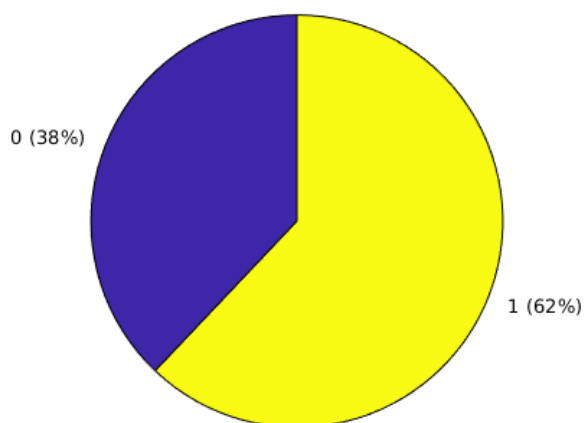


Figura 3.1.11. Pie chart indicando el cumplimiento de la regla del 5 (1) respecto a los fármacos que no la cumplen (0).

Además, se analizó la disponibilidad de los fármacos que presentaban similitud estructural con

compuestos alimentarios presentes en FARFOOD. De manera congruente con la presencia mayoritaria de fármacos no comerciales (Figura 3.1.5), el 77% de los fármacos analizados no tenían disponibilidad conocida. Además, el 16% de los fármacos eran disponibles sólo bajo prescripción mientras que una minoría (1%) eran de disposición libre (“*over the counter*”) (figura 3.1.13).

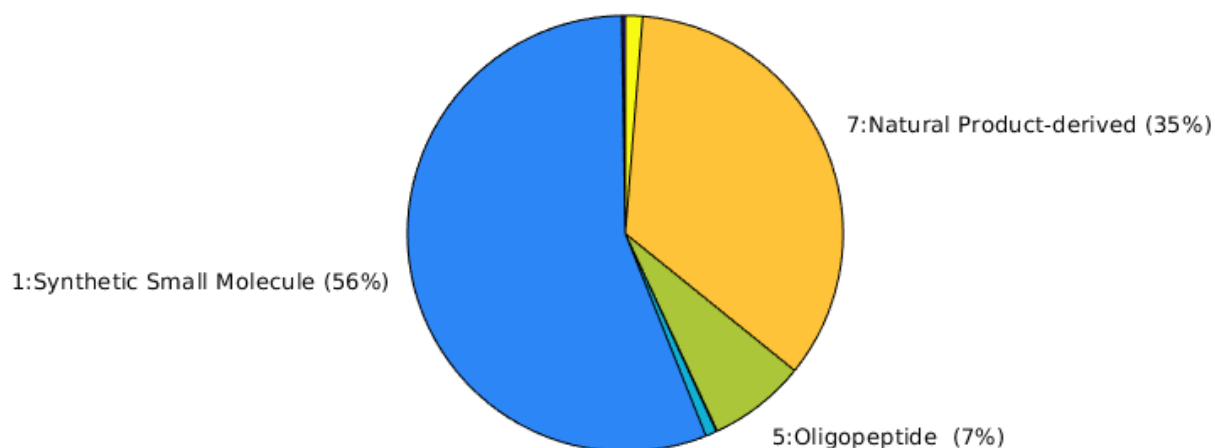


Figura 3.1.12. Pie chart indicando el tipo de fármaco analizado por su origen.

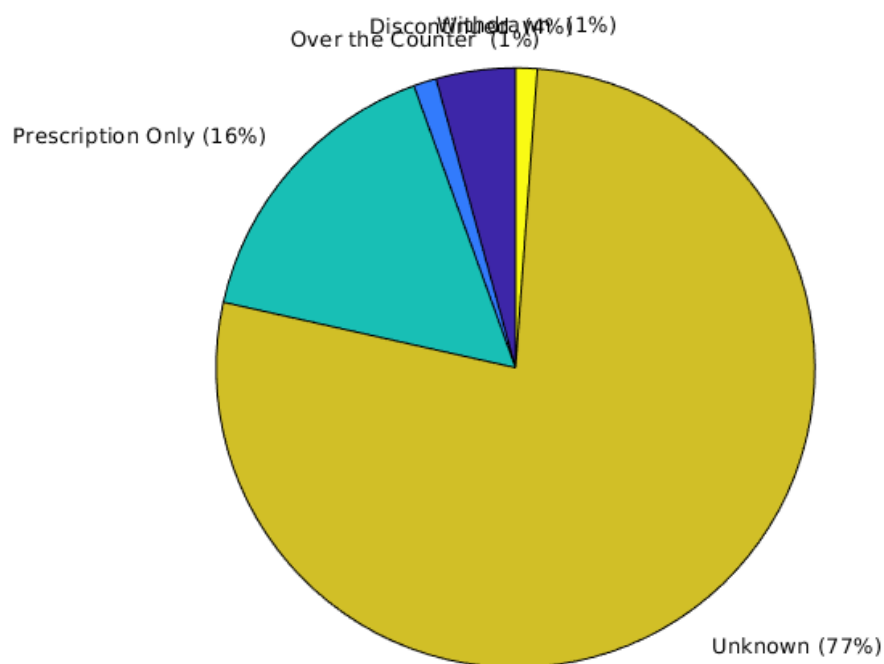


Figura 3.1.13. Pie chart indicando la disponibilidad de los fármacos analizados.

Desde un punto de vista estructural, que es interesante ya que los fármacos se seleccionaron por su similitud estructural con compuestos alimentarios, se observó en relación a la quiralidad molecular que la mayoría de fármacos contenían una esteroisomería singular (Figura 3.1.14).

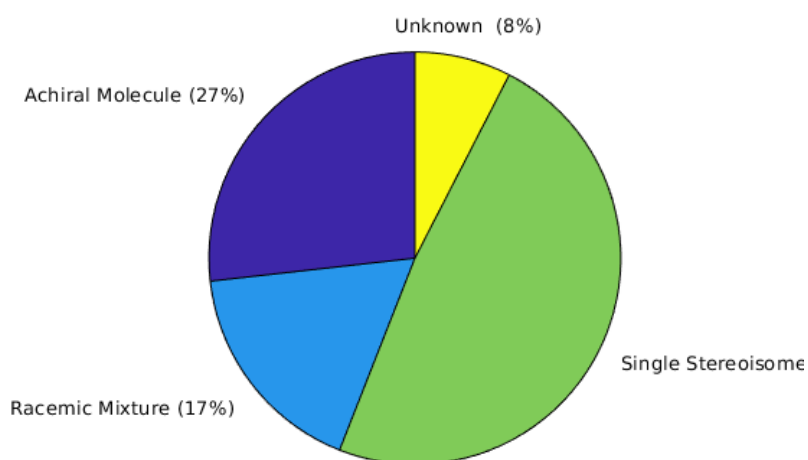


Figura 3.1.14. Pie chart indicando la quiralidad de los fármacos seleccionados.

Por último, se analizó la vía por la que estos fármacos se conoce su mecanismo de

acción, aunque como ya se observó en la figura 3.1.5 y 3.1.14, la mayoría de ellos no están aún disponibles comercialmente.

Se observó que la vía oral era la mayoritaria (12% de todos los fármacos) seguida por la vía parenteral (10% de todos los fármacos) y por último la vía tópica (5% de todos los fármacos), resaltando la relevancia del análisis de posibles interacciones con compuestos alimentarios (vía oral) de FARFOOD(figuras 3.1.15-17).

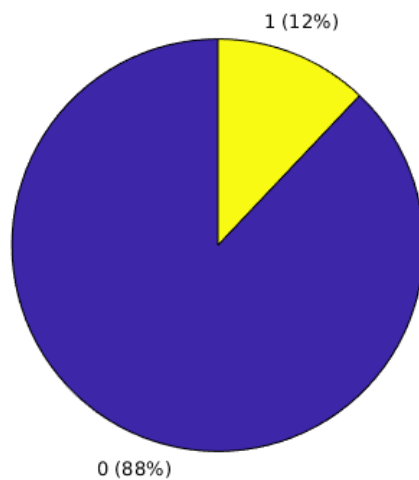


Figura 3.1.15. Pie chart indicando los fármacos con vía oral (1) respecto a los que no (0).

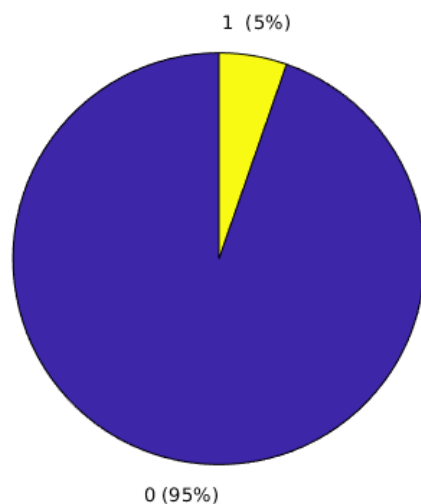


Figura 3.1.16. Pie chart indicando los fármacos con vía tópica (1) respecto a los que no (0).

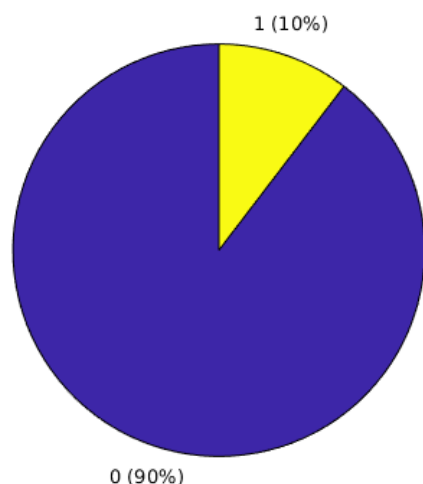


Figura 3.1.17. Pie chart indicando los fármacos con vía parenteral (1) respecto a los que no (0).

Por último, para poder re-usar la base de datos FARFOOD que se había desarrollado a partir de los compuestos alimentarios (FoodDB) y de los fármacos

(ChEMBL) se diseñó una aplicación por ordenador que permita consultar, no sólo los compuestos alimentarios que tengan similitud estructural con fármacos, sino además recuperar los alimentos que contengan esos compuestos, para poder tener una versión inicial de un sistema de recomendación para pacientes y/o médicos y farmacéuticos de atención primaria o especializada. Esta app que en su versión inicial corre tanto en Linux como Windows y sistemas MacOS, tiene una sencilla interfaz inicial (Figura 3.1.18).



Figura 3.1.18. Pantalla inicial de la app FARFOOD v.1.

En un primer paso, el usuario introduce como término de búsqueda el nombre genérico del fármaco en el campo 'término de búsqueda' y tras

presionar el botón 'Buscar', la app recuperará los compuestos alimentarios que tienen similitud estructural con el fármaco introducido, junto con su índice de

Tanimoto, lo que permite diferenciar entre grados de similitud (ejemplo en figura 3.1.19).



Figura 3.1.19. Pantalla de búsqueda del fármaco con el nombre 'naproxen', indicando los compuestos que aparecen en alimentos con un índice de Tanimoto mayor de 0.7.

Para una mayor comodidad por el usuario, también se ha incluido la posibilidad de

búsqueda usando el 'Drug ID' del fármaco tal y como aparece en la base de datos ChEMBL mediante un cambio en la pestaña de búsqueda (Figura 3.1.20)



Figura 3.1.20. Pantalla de búsqueda en la app FARFOOD usando un código de Drug ID para la lisdexamfetamina.

Por último, si el usuario cliquea en alguno de los nombres de los compuestos alimentarios que aparecen en la

primera ventana, la app buscará los alimentos en los que se hayan detectado y/o cuantificado ese compuesto específico, devolviendo tanto el nombre del alimento

como la concentración encontrada si la hay (ejemplos en figuras 3.1.21 y 3.1.22 para dos compuestos con similitud al naproxeno.

FarFood v.1. Interacciones entre farmacos y alimentos

Busqueda Termino de Busqueda

Comp ID	Comp Name	Drug ID	Tanimoto index	Drug Name	Ind_2_drug
FDB000316	3,4-Dihydroxyphenylacetic acid	CHEMBL154	0.7143	NAPROXEN	551
FDB000317	Homoveratric acid	CHEMBL154	0.7407	NAPROXEN	551
FDB001783	3-Methoxy-4-hydroxyphenylacetic ...	CHEMBL154	0.7692	NAPROXEN	551
FDB010534	4-Hydroxyphenylacetic acid	CHEMBL154	0.8140	NAPROXEN	551
FDB010873	1-(4-Methoxyphenyl)-2-propanone	CHEMBL154	0.7083	NAPROXEN	551
FDB022741	Naproxen	CHEMBL154	1.0000	NAPROXEN	551

Column 1	Column 2	Column 3	Column 4						
316	121	756	Olive [Green], raw	<undefined>	<undefined>	572	3,4-Dihydroxypheny...	3.333333333	mg/100g
316	121	757	Olive [Black], raw	<undefined>	<undefined>	572	3,4-Dihydroxypheny...	0.247777778	mg/100g
316	121	817	Olive, oil, virgin	<undefined>	<undefined>	572	3,4-Dihydroxypheny...	0.003546667	mg/100g
316	121	757	Olive [Black], raw	<undefined>	<undefined>	572	3,4-Dihydroxypheny...	2.0	mg/100g
316	121	756	Olive [Green], raw	<undefined>	<undefined>	572	3,4-Dihydroxypheny...	1.5	mg/100g

Figura 3.1.21. Pantalla de búsqueda en la app FARFOOD obtenida al clicar un compuesto determinado de los que tienen similitud estructural con el naproxeno.

FarFood v.1. Interacciones entre farmacos y alimentos

Busqueda Termino de Busqueda

Comp ID	Comp Name	Drug ID	Tanimoto index	Drug Name	Ind_2_drug
FDB000316	3,4-Dihydroxyphenylacetic acid	CHEMBL154	0.7143	NAPROXEN	551
FDB000317	Homoveratric acid	CHEMBL154	0.7407	NAPROXEN	551
FDB001783	3-Methoxy-4-hydroxyphenylacetic ...	CHEMBL154	0.7692	NAPROXEN	551
FDB010534	4-Hydroxyphenylacetic acid	CHEMBL154	0.8140	NAPROXEN	551
FDB010873	1-(4-Methoxyphenyl)-2-propanone	CHEMBL154	0.7083	NAPROXEN	551
FDB022741	Naproxen	CHEMBL154	1.0000	NAPROXEN	551

Column 1	Column 2	Column 3	Column 4						
317	121	757	Olive [Black], raw	<undefined>	<undefined>	575	Homoveratric acid	0.046	mg/100g
317	121	817	Olive, oil, virgin	<undefined>	<undefined>	575	Homoveratric acid	0.000695667	mg/100g

Figura 3.1.22. Pantalla de búsqueda en la app FARFOOD obtenida al clicar un compuesto determinado de los que tienen similitud estructural con el naproxeno.

3.2 ANÁLISIS DE CONSUMO E INTERACCIONES CON ALIMENTOS DE FÁRMACOS DE IMPORTANCIA EN ATENCIÓN PRIMARIA.

Con el fin de estudiar los hábitos de consumo de fármacos y su posible interacción con alimentos, se han seleccionado 24 fármacos (ver tabla 3.1) por el siguiente criterio: (i) medicamentos dentro de la lista de fármacos más prescritos usando la lista Top 300 Drug Stats del año 2020 (último año en tener datos) (<https://clincalc.com/DrugStats/Top300Drugs.aspx>), lo que garantiza su importancia fármaco-terapéutica; (ii) medicamentos que son de uso habitual en centros de atención primaria, para poder estudiar los hábitos de consumo, y (iii) medicamentos que tengan un uso oral, para tener más relevancia en la posible interacción con alimentos.

Nombre	Clase	Año	Patente	Regla de 5
LISINOPRIL	antihypertensives	1987	US-9463183-B1	Sí
GABAPENTIN	gabamimetics	1993	US-6723340-B2	Sí
SIMVASTATIN	antihyperlipidemics	1991	US-6699871-B2	Sí
BUPROPION	<undefined>	1985	US-7241805-B2	Sí
PREDNISON	prednisone derivatives	1955	US-8168218-B2	Sí
PRAVASTATIN	antihyperlipidemics	1991	None	Sí
ASPIRIN	<undefined>	1950	US-6926907-B2	Sí
IBUPROFEN	analgesic	1974	US-6727286-B2	Sí
ALLOPURINOL	<undefined>	1966	US-8003681-B2	Sí
TOPIRAMATE	<undefined>	1996	US-8298580-B2	Sí
AZITHROMYCIN	antibiotics	1991	US-6984403-B2	No
LISDEXAMFETAMINE	amfetamine derivatives	2007	US-7105486-B2	Sí
NAPROXEN	<undefined>	1976	US-6926907-B2	Sí
LEVETIRACETAM	nootropes	1999	US-7858122-B2	Sí
LOVASTATIN	antihyperlipidemics	1987	None	Sí
METHOTREXATE	antimetabolites	1953	US-8021335-B2	Sí
ISOSORBIDE	<undefined>	1974	None	Sí
MEMANTINE	antiparkinsonians	2003	US-8039009-B2	Sí
METHYLPREDNISOLONE	prednisone derivatives	1957	None	Sí
BUDESONIDE	topical steroids	1994	US-7587988-B2	Sí
ERYTHROMYCIN	antibiotics	1964	None	No
DIGOXIN	fluoroquinolone derivatives	1975	None	No
DEXAMETHASONE	<undefined>	1958	US-6899717-B2	Sí
CALCITRIOL	vitamin D analogues	1978	None	No
OMEPRazole	antiulcer agents	1989	'US-6926907-B2'	Sí

Tabla 3.2. Lista de 24 fármacos seleccionados para análisis detallado.

3.2.1 Lisinopril

El sistema renina-angiotensina está directamente implicado en el control de la presión arterial y del equilibrio electrolítico. Está formado por un conjunto de péptidos y enzimas que conducen a la síntesis de la angiotensina II. Hoy se dispone de fármacos que inhiben la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y por, ende, la síntesis de angiotensina II (Lisinopril, 2021).

Lisinopril es un inhibidor de la peptidil dipeptidasa, perteneciente al grupo de fármacos denominados IECAS, que actúa inhibiendo competitivamente la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que cataliza la conversión de angiotensina I al péptido vasoconstrictor angiotensina II. Angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. La inhibición del ECA da lugar a concentraciones reducidas de angiotensina II, que conduce a una disminución de la actividad vasopresora y a una secreción reducida de aldosterona; ésta última puede ocasionar un aumento en la concentración de potasio sérico. En base al mecanismo de acción expuesto actúa como un potente vasodilatador tanto venoso como arterial que produce respuestas hipotensoras prolongadas en el organismo.

Su principal indicación, donde son primera elección, es el tratamiento de la hipertensión arterial. Debido a su mecanismo de acción presentan una serie de ventajas frente a otro tipo de fármacos usados para esta patología por no interferir en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y ácido úrico. Además de la hipertensión, son fármacos utilizados para otras indicaciones como el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, el infarto agudo de miocardio o en nefropatía diabética. Un efecto adverso característico de este grupo de fármacos es la tos seca persistente que puede llevar a abandonar el tratamiento a algunos pacientes.

Según DrugStats, el lisinopril es el cuarto medicamento más prescrito en Estados Unidos en 2020 (88597017 recetas para 19816361 pacientes). Analizando el consumo de lisinopril en la Zona Básica de Salud de Almaraz, se observaron los siguientes resultados:

- (i) La distribución entre sexos era más o menos equilibrada (figura 3.2.1.1).

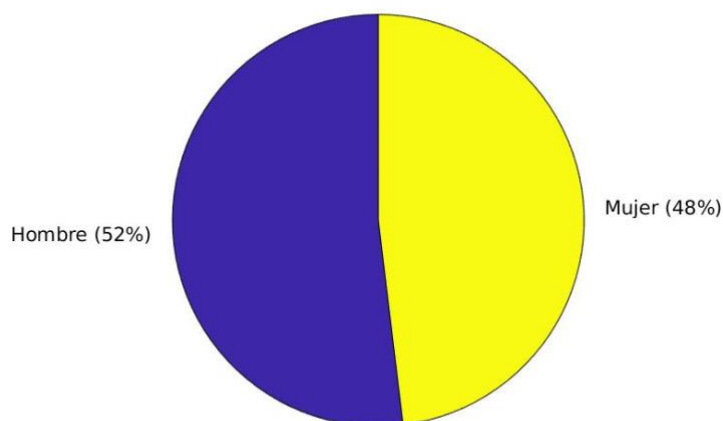


Figura 3.2.1.1. Distribución en sexos de las recetas de lisinopril en la zona de salud de Almaraz.

- (ii) La edad de los pacientes era alta, con una moda entre 75 y 85 años (figura 3.2.1.2), aunque el tipo de receta usado es equilibrado (figura 3.2.1.3).

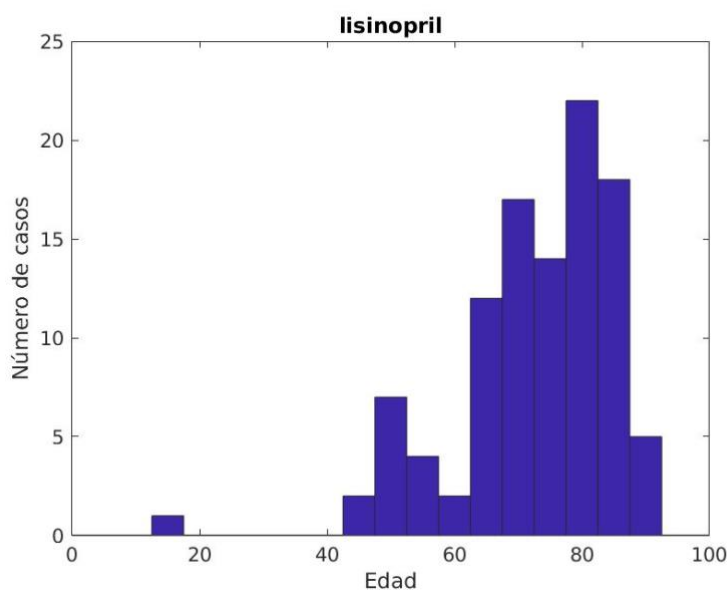


Figura 3.2.1.2. Histograma de edades de pacientes con lisinopril en la zona de salud de Almaraz.

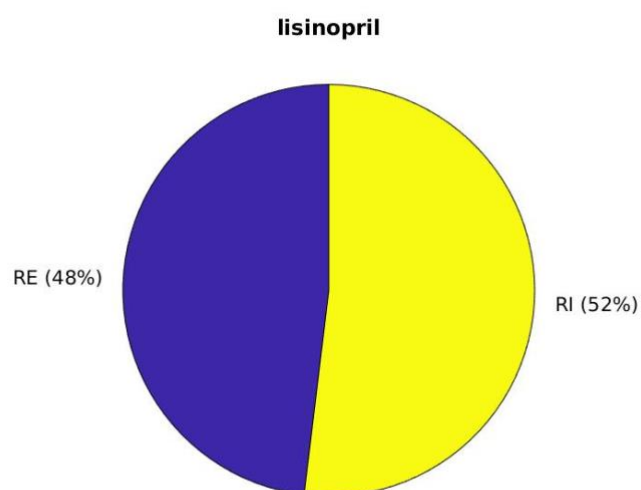


Figura 3.2.1.3. Distribución de los tipos de recetas de lisinopril en la zona de salud de Almaraz.

- (iii) La mayoría de los tratamientos consultados ya estaban terminados (figura 3.2.1.4).

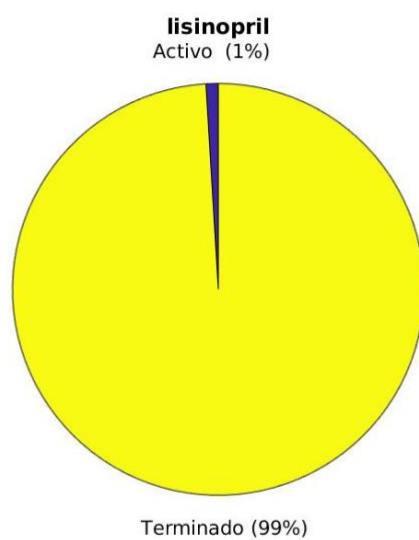


Figura 3.2.1.4. Distribución de estado de las recetas de lisinopril en la zona de salud de Almaraz.

- (iv) La prescripción ha fluctuado temporalmente con un pico muy pronunciado a finales de 2018 y comienzos de 2019 (figura 3.2.1.5).

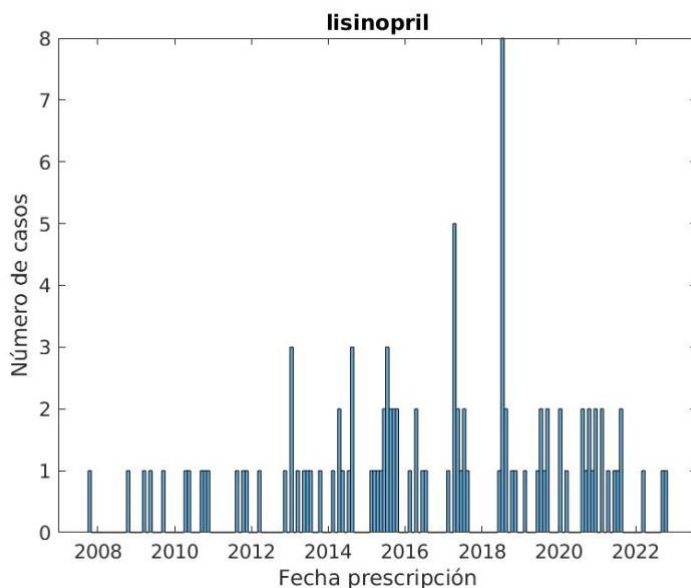


Figura 3.2.1.5. Histograma temporal de las recetas de lisinopril en la zona de salud de Almaraz.

- (v) La gran mayoría de los pacientes son crónicos, lo que produce que la mayoría de las prescripciones sean por una duración de más de 100 días (figura 3.2.1.6 y 3.2.1.7)

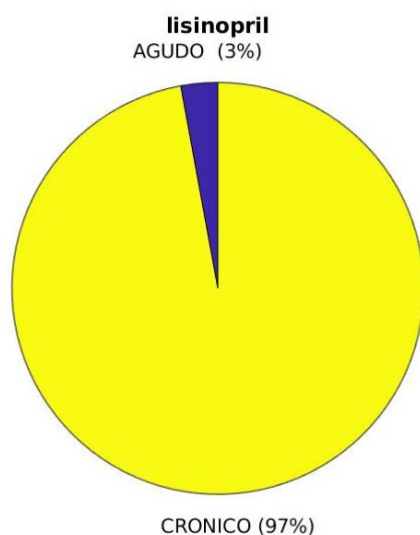


Figura 3.2.1.6. Distribución en crónico/agudo de los pacientes de lisinopril en la zona de salud de Almaraz.

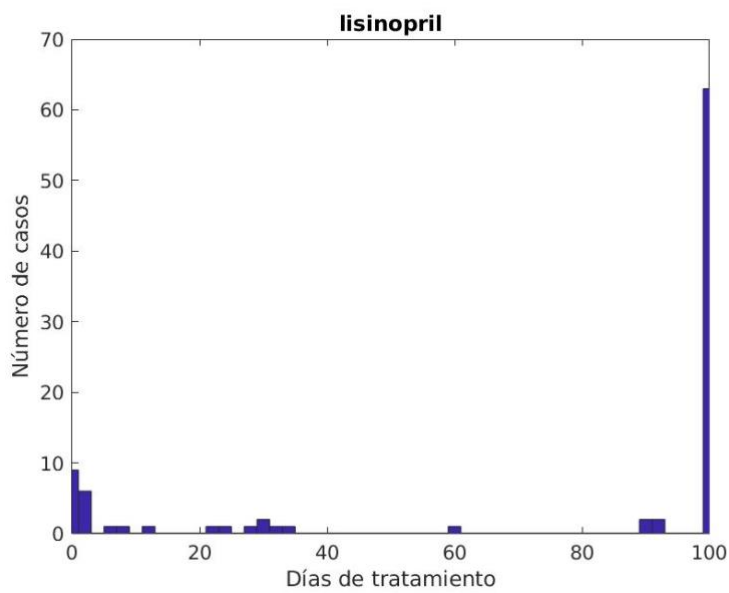


Figura 3.2.1.7. Histograma de días de tratamiento de lisinopril en la zona de salud de Almaraz.

(vi) Los ciclos recetados son mayoritariamente de una dosis cada 24 horas (figuras 3.2.1.8 y 3.1.2.9).

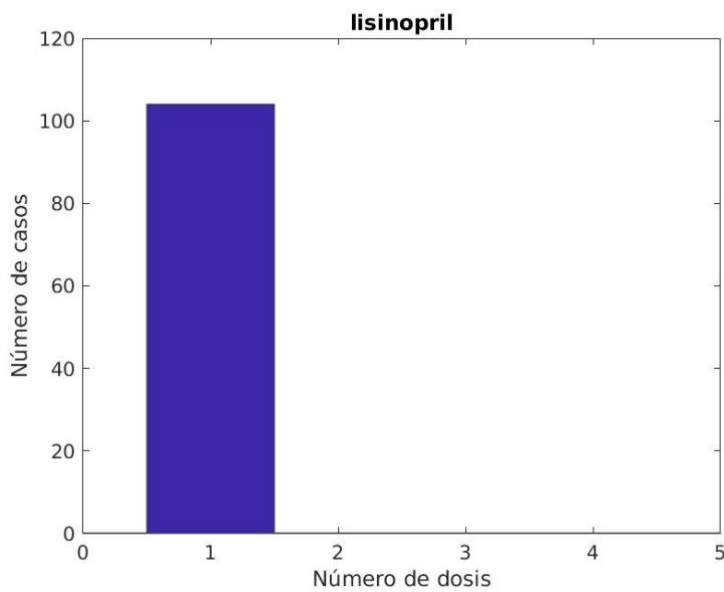
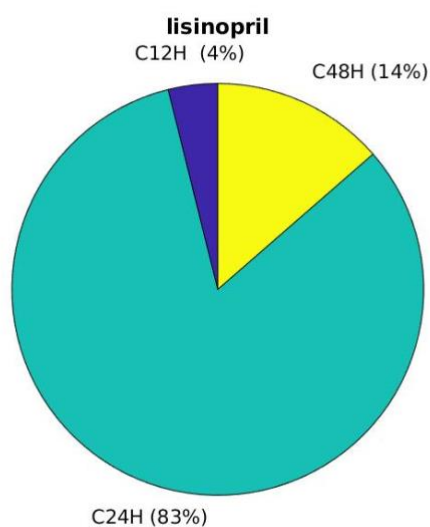


Figura 3.2.1.8. Histograma de número de dosis de lisinopril en la zona de salud de Almaraz.



(vii) Las recetas se hicieron de varias formas comerciales de medicamentos, siendo mayoritario los envases de 30 y 60 pastillas de 5 mg de lisinopril (figura 3.2.1.10).

Figura 3.2.1.9. Distribución de los ciclos de lisinopril en la zona de salud de Almaraz.

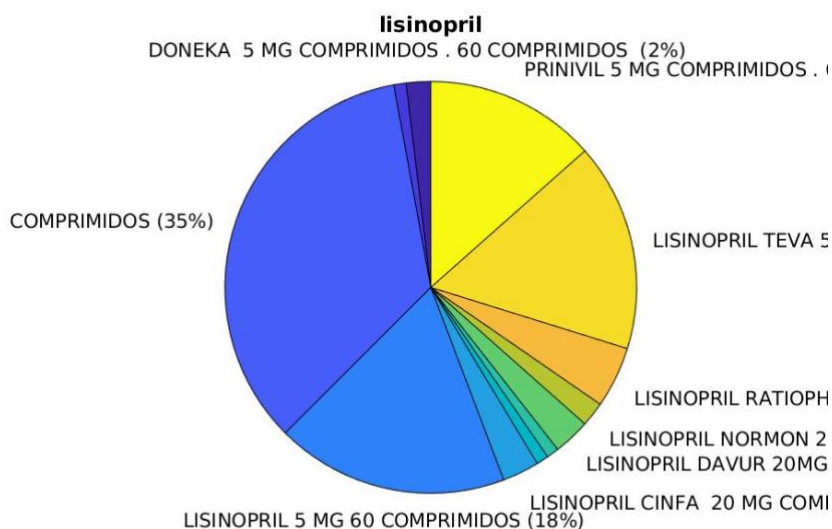


Figura 3.2.1.10. Distribución de diferentes medicamentos de lisinopril en la zona de salud de Almaraz.

En cuanto a las potenciales interacciones con alimentos, la siguiente tabla 3.2 representa las dos interacciones encontradas en nuestra base de datos FARFOOD.

comp_id	comp_name	drug_id	tanimoto	drug_name	ind2drug
FDB008822	Annomuricatin A	CHEMBL1237	0,73	LISINOPRIL	3479
FDB012179	Cyclosquamosin A	CHEMBL1237	0,72	LISINOPRIL	3479

Tabla 3.2.1. Interacciones encontradas por FARFOOD frente a Lisinopril.

Cyclosquamosin A es un compuesto que se ha encontrado y cuantificado en frutas tropicales como la chirimoya y otros. En la figura 3.2.1.11 se representan las estructuras moleculares tanto de la cyclosquamosin A como del lisinopril, para que se observe el parecido estructural de ambas.

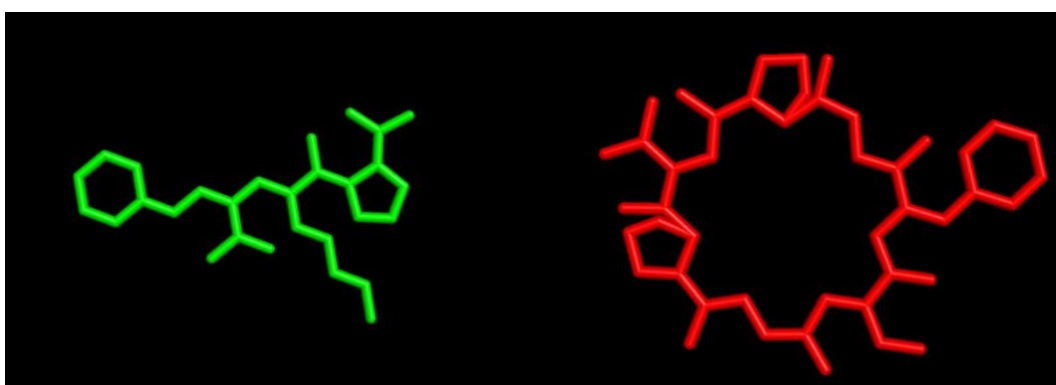


Figura 3.2.1.11. Estructuras de cyclosquamosin A (izquierda, verde) y lisinopril (derecha, rojo).

Ya que la diana molecular de lisinopril se conoce (la proteína ACE, Chrysant y Chrysant, 2006), se realizó un *docking* con ambos compuestos frente a ACE para observar si la cyclosquamosin A tenía afinidad por la misma región. Como se puede ver en la figura 3.2.1.12, de forma global se observa cómo ambos compuestos tienen una afinidad por la misma región.

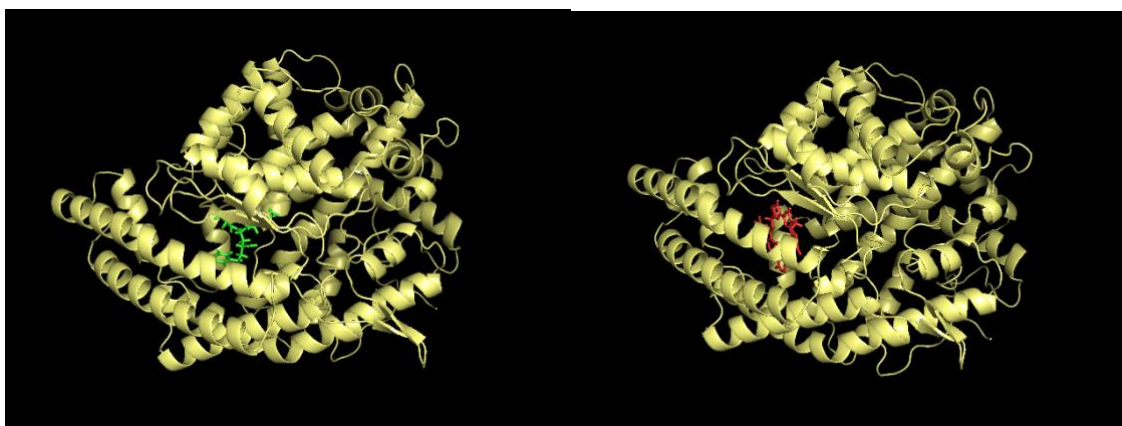


Figura 3.2.1.12. Docking de cyclosquamosin A (izquierda, verde) y lisinopril (derecha, rojo) frente a la proteína ACE (amarillo).

Además, si hacemos una observación más detallada de la región de unión (figura 3.2.1.13), observamos cómo ambas están insertas dentro del mismo *pocket* de la proteína ACE, incluso con mayor número de interacciones en el caso de la cyclosquamosin A; este análisis apoya los resultados de una posible interacción entre moléculas.

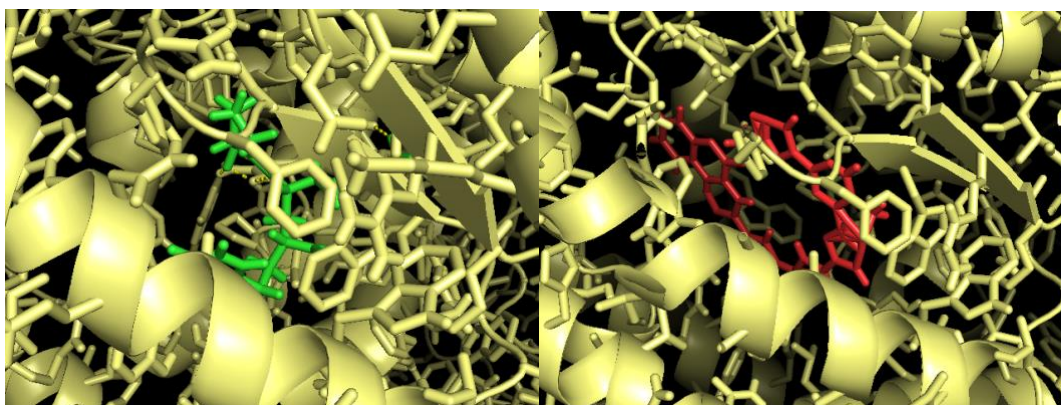


Figura 3.2.1.13. Detalle del docking de cyclosquamosin A (izquierda, verde) y lisinopril (derecha, rojo) frente a la proteína ACE (amarillo).

3.2.2 Bupropion

El bupropion es un fármaco que se clasificó dentro del grupo terapéutico de otros antidepresivos y está indicado en episodios de depresión mayor. Este efecto lo consigue inhibiendo de forma selectiva la recaptación de catecolaminas (noradrenalina y dopamina). Tiene un efecto mínimo sobre la recaptación de serotonina y no inhibe la acción de ninguna monoaminoxidasa. El consiguiente aumento de neurotransmisores en el espacio íntersináptico se asocia con la sensación de bienestar del paciente (Bupropion, 2023).

Otra indicación que tiene aprobada este fármaco es el apoyo a la deshabituación tabaquera en pacientes con dependencia a la nicotina. Se desconoce el mecanismo por el cual bupropion potencia la capacidad de los pacientes para abstenerse de fumar. No obstante, se supone que en esta acción intervienen mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos. Este fármaco fue retirado en 1985 por la Agencia Española del Medicamento pero fue reintroducido al sistema en 1989.

Según DrugStats, el bupropion fue el decimoctavo medicamento más prescrito en Estados Unidos en 2020 (28889368 recetas para 5801282 pacientes), y subiendo 4 puestos en los medicamentos más prescritos desde el año 2019. Analizando el consumo de bupropion en la Zona Básica de Salud de Almaraz, se observaron los siguientes resultados:

- (i) La distribución entre sexos era más o menos equilibrada (figura 3.2.2.1).

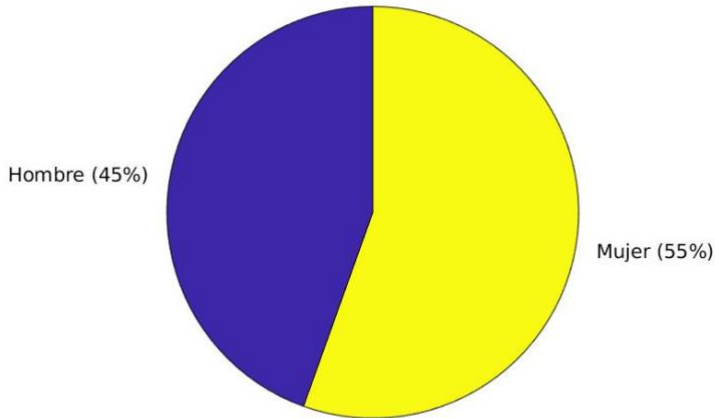


Figura 3.2.2.1. Distribución en sexos de las recetas de bupropion en la zona de salud de Almaraz.

(ii) La edad de los pacientes era media, siendo mayoritaria la población con bupropion entre 40 y 60 años (figura 3.2.2.2), por ello que el tipo de receta usado es mayoritariamente RE (figura 3.2.2.3).

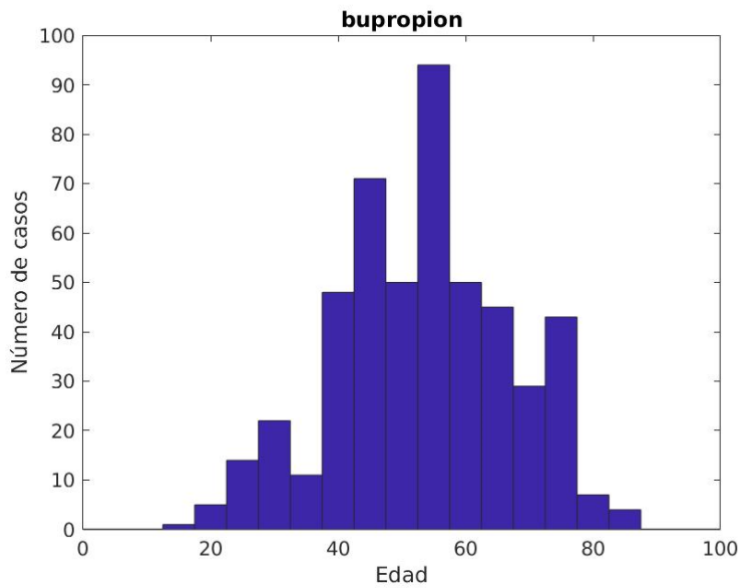


Figura 3.2.2.2. Histograma de edades de pacientes con bupropion en la zona de salud de Almaraz.

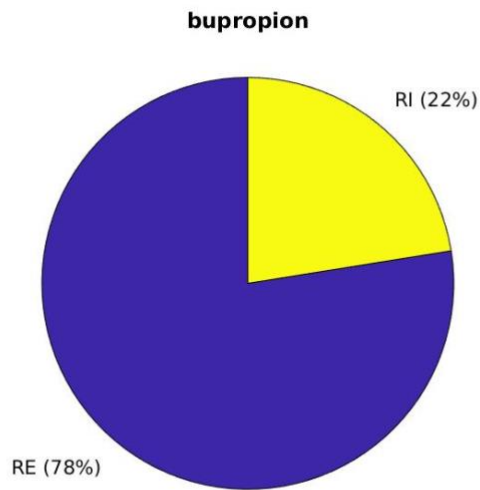


Figura 3.2.2.3. Distribución de los tipos de recetas de bupropion en la zona de salud de Almaraz.

(iii) La mayoría de los tratamientos consultados ya estaban terminados (figura 3.2.2.4).

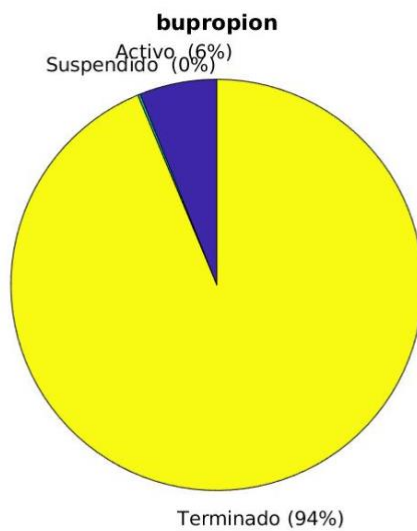


Figura 3.2.2.4. Distribución de estado de las recetas de bupropion en la zona de salud de Almaraz.

(iv) La prescripción ha ido aumentando progresivamente con el tiempo a partir de 2017 (figura 3.2.2.5).

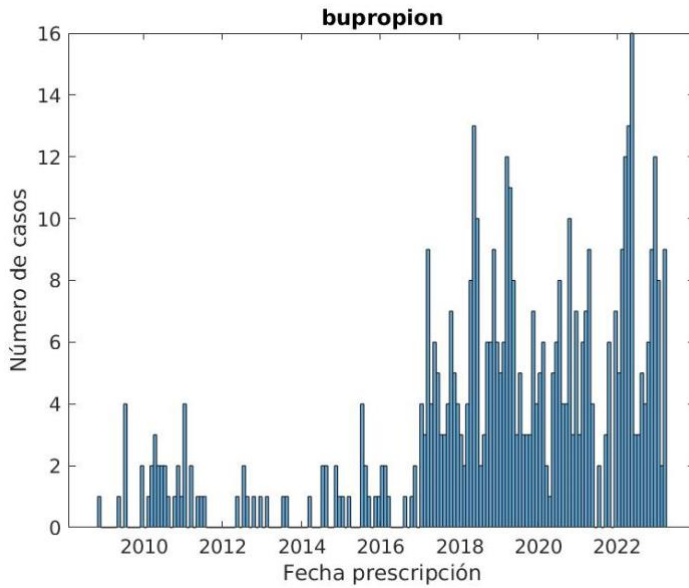


Figura 3.2.2.5. Histograma temporal de las recetas de bupropion en la zona de salud de Almaraz.

(v) La gran mayoría de los pacientes son crónicos, lo que produce que la mayoría de las prescripciones sean por una duración de más de

100 días (figura 3.2.2.6 y 3.2.2.7)

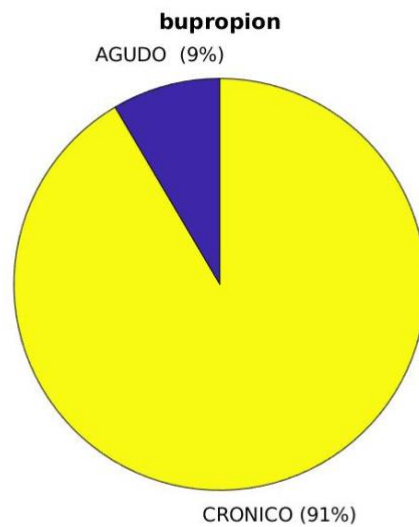


Figura 3.2.2.6. Distribución en crónico/agudo de los pacientes de bupropion en la zona de salud de Almaraz.

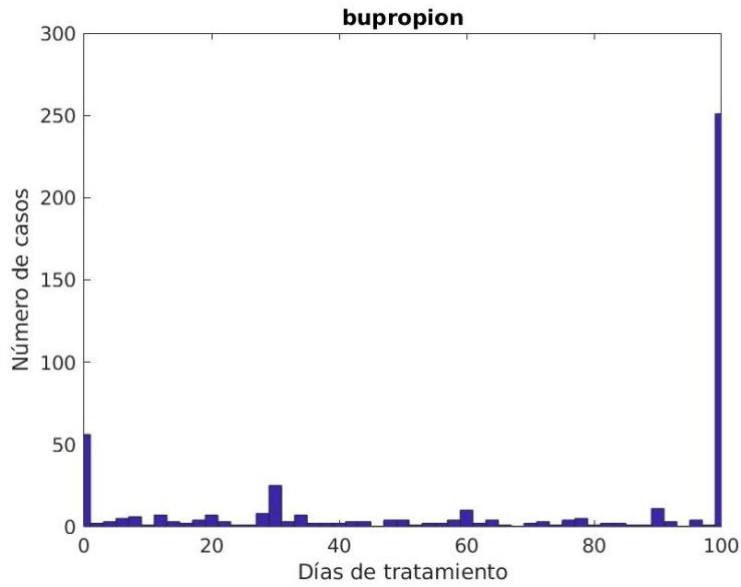
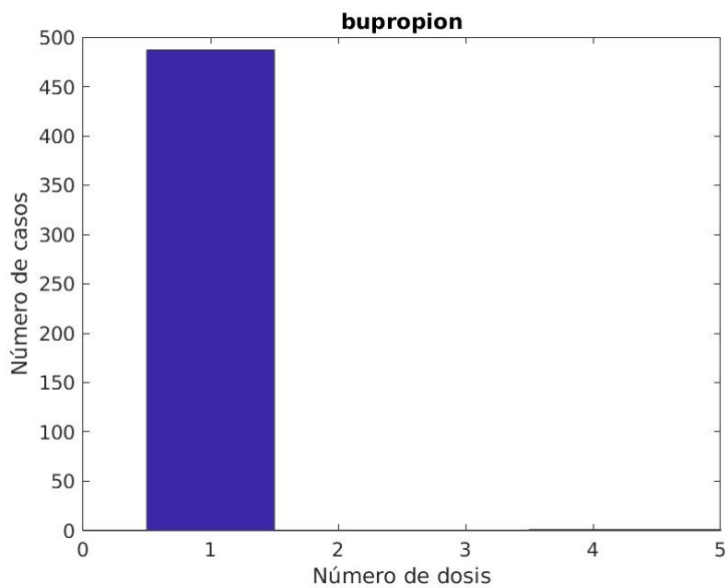


Figura 3.2.2.7. Histograma de días de tratamiento de bupropion en la zona de salud de Almaraz.



(vi) Los ciclos recetados son mayoritariamente de una dosis cada 24 horas (figuras 3.2.2.8 y 3.1.2.9).

Figura 3.2.2.8. Histograma de número de dosis de bupropion en la zona de salud de Almaraz.

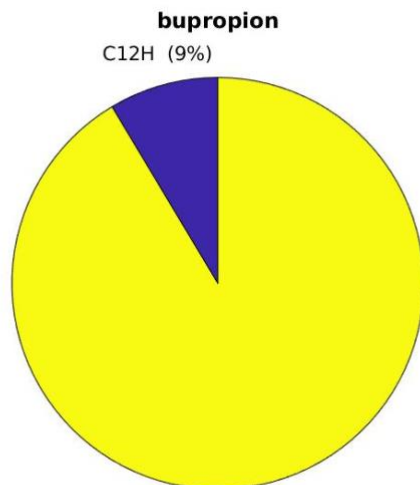


Figura 3.2.2.9. Distribución de los ciclos de bupropion en la zona de salud de Almaraz.

(vii) Las recetas se hicieron de varias formas comerciales de medicamentos, siendo mayoritario los envases de comprimidos de Elontril de 150 mg (figura 3.2.2.10).

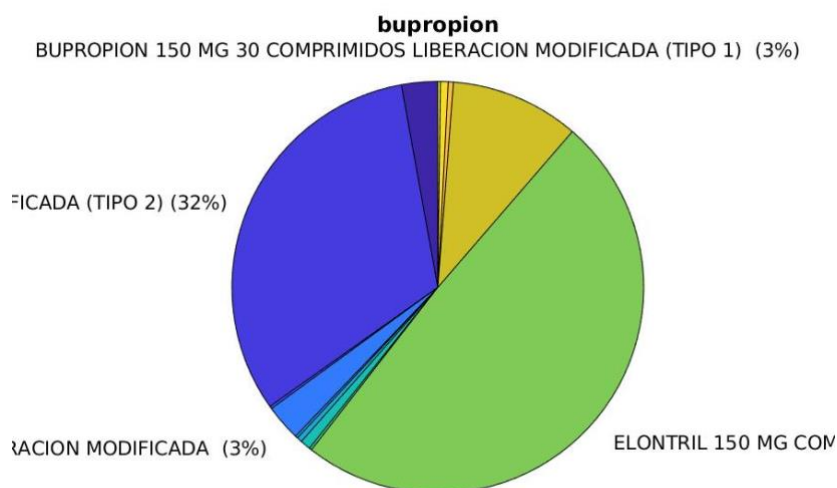


Figura 3.2.2.10. Distribución de diferentes medicamentos de bupropion en la zona de salud de Almaraz.

En cuanto a las potenciales interacciones con alimentos, la siguiente tabla representa las interacciones encontradas en nuestra base de datos FARFOOD.

comp_id	comp_name	drug_id	tanimoto	drug_name	ind2drug
FDB028878	Hydroxybupropion	CHEMBL894	0,875	BUPROPION	11310

Tabla 3.2.2. Compuestos similares al bupropion.

Como se puede ver, solo el hidroxibupropion tenía un parecido estructural importante con el bupropion (tanimoto index=0.875). El hidroxibupropión se ha detectado, pero no cuantificado, en varios alimentos diferentes, como las chirimoyas (*Annona reticulata*), las habas (*Vigna mungo*), las hojas de achicoria (*Cichorium intybus var. foliosum*), las grosellas rojas (*Ribes rubrum*) y las castañas europeas (*Castanea sativa*). En la figura 3.2.2.11 se representan las estructuras moleculares tanto de la hidroxibupropion como del bupropion, para que se observe el parecido estructural de ambas.

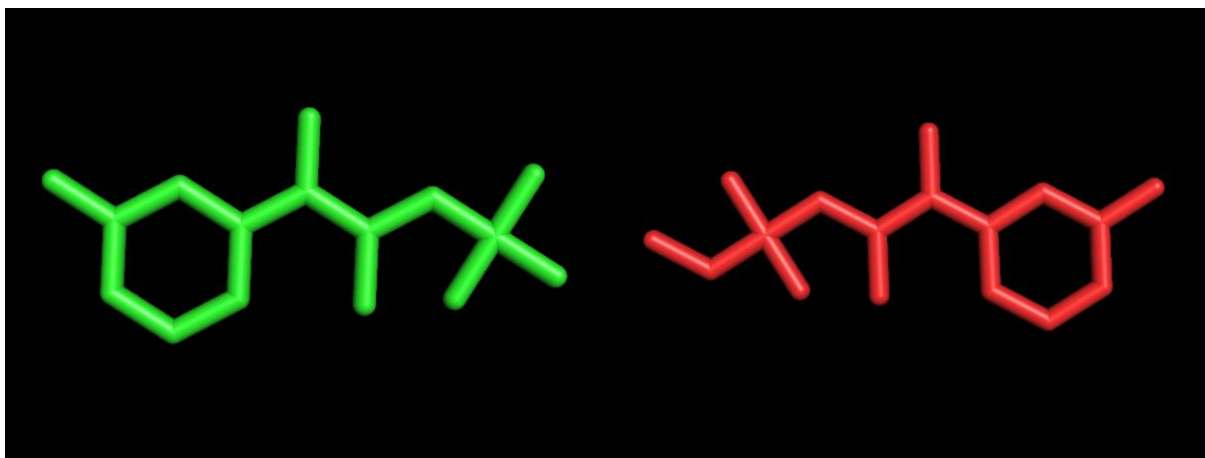


Figura 3.2.2.11. Estructuras de bupropion (izquierda, verde) e hidroxibupropion (derecha, rojo).

Ya que la diana molecular de bupropion se conoce (el transportador de dopamina, Owens y Nemeroff, 2003), se realizó una predicción de *docking* (interacción proteína-ligando) con ambos compuestos para observar si la hidroxibupropion tenía afinidad por la misma región usando el servidor DockThor. Como se observa en la figura 3.2.2.12, ambos compuestos se unían a la misma región de la proteína DAT, apoyando la hipótesis de una interacción entre ambos

compuestos, que pudiera dar lugar a un efecto menor del fármaco a partir del consumo de los productos que contienen hidroxibupropion.

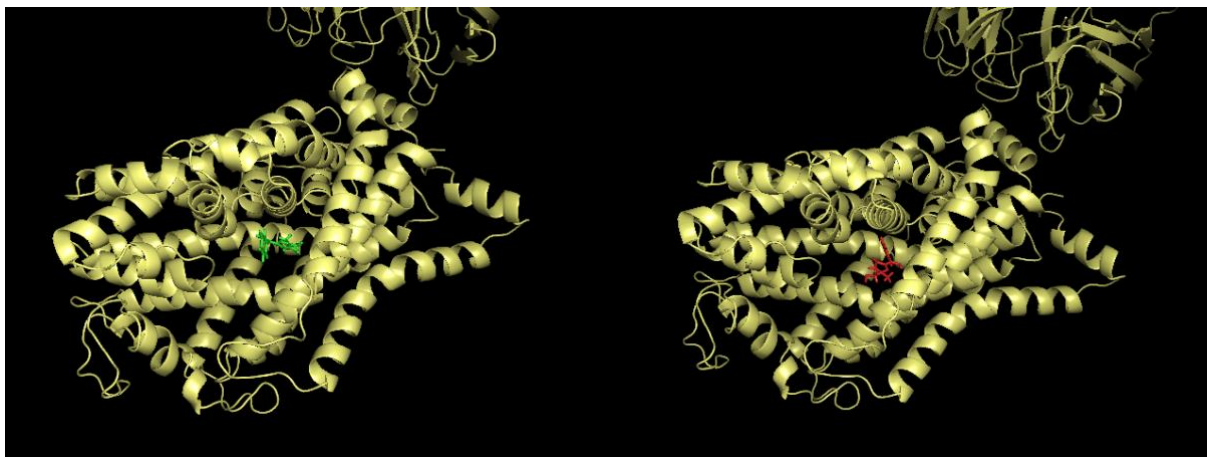


Figura 3.2.2.12. Estructuras de la predicción de docking con bupropion (izquierda, verde) y hidroxibupropion (derecha, rojo).

Una observación más detallada del sitio de interacción permite observar la importante similitud entre la posición de ambas moléculas (figura 3.2.2.13).

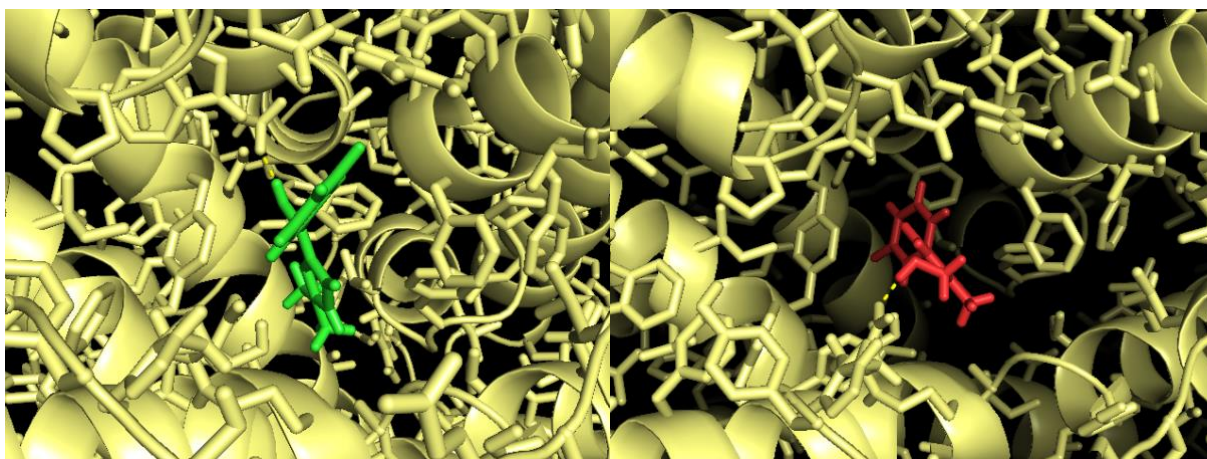


Figura 3.2.2.13. Detalle de las estructuras de la predicción de docking con bupropion (izquierda, verde) y hidroxibupropion (derecha, rojo).

Este parecido tan importante apoya la posibilidad de una interacción entre ambas moléculas.

3.2.3. Gabapentina

La gabapentina pertenece al grupo farmacoterapéutico “otros antiepilépticos” y está indicado tanto en adultos como en niños mayores de 6 años para el tratamiento combinado o en monoterapia de crisis parciales con o sin generalización secundaria. También tiene indicación para el tratamiento del dolor neurótico periférico (Gabapentina, 2022).

La gabapentina es un derivado estructural del neurotransmisor Gaba que ejerce su efecto anticonvulsivante a nivel cerebral, donde accede fácilmente, uniéndose a los canales de calcio voltaje dependiente. El mecanismo por el cual ejerce su efecto analgésico es desconocido.

Como efectos secundarios mas frecuentes y característicos podemos citar el mareo y la somnolencia.

No se encontraron datos en el sistema Jara sobre la prescripción de gabapentina en la zona de salud de Almaraz. Es llamativo ya que la gabapentina fue el décimo medicamento más prescrito en Estados Unidos durante 2020 según DrugStats, con alrededor de 50,000,000 de prescripciones. La base de datos FARFOOD retornaba la siguiente tabla de posibles interactores, destacando varios aminoácidos o análogos que están presentes en muchos alimentos.

comp_id	comp_name	drug_id	tanimoto	drug_name	ind2drug
FDB000474	L-Lysine	CHEMBL940	0,774194	GABAPENTIN	1093
FDB002985	Cyclohexaneundecanoic acid	CHEMBL940	0,714286	GABAPENTIN	1093
FDB003406	Cyclohexanecarboxylic acid	CHEMBL940	0,714286	GABAPENTIN	1093
FDB010644	L-2-Amino-6-oxohexanoic acid	CHEMBL940	0,741935	GABAPENTIN	1093
FDB012568	2-Aminoheptanedioic acid	CHEMBL940	0,833333	GABAPENTIN	1093
FDB012849	L-trans-alpha-Amino-2-carboxycyclopropaneacetic acid	CHEMBL940	0,714286	GABAPENTIN	1093
FDB012887	epsilon-Polylysine	CHEMBL940	0,774194	GABAPENTIN	1093
FDB022054	cis-4-Hydroxycyclohexylacetic acid	CHEMBL940	0,714286	GABAPENTIN	1093
FDB022699	L-Norleucine	CHEMBL940	0,766667	GABAPENTIN	1093
FDB030417	3-dehydrosphinganine (C20)	CHEMBL940	0,774194	GABAPENTIN	1093

Tabla 3.2.3. Compuestos con similitud estructural a la gabapentina.

3.2.4 Calcitriol

El calcitriol es la forma activa de la vitamina D3 y es usada para aumentar las concentraciones de calcio en el cuerpo y tratar las deficiencias de calcio esqueléticas y de los tejidos causadas por trastornos renales o tiroideos. Está indicado en el tratamiento de la hipocalcemia en pacientes con diálisis renal crónica (Calcitriol, 2015).

Según DrugStats, el calcitriol fue el medicamento número 277 con más prescrito en Estados Unidos en 2020 (1,300,156 recetas para 411,529 pacientes), y bajando 26 puestos en los medicamentos más prescritos desde el año 2019. Analizando el consumo de calcitriol en la Zona Básica de Salud de Almaraz, se observaron los siguientes resultados:

- (i) La distribución entre sexos era más inclinada hacia los hombres (figura 3.2.4.1).

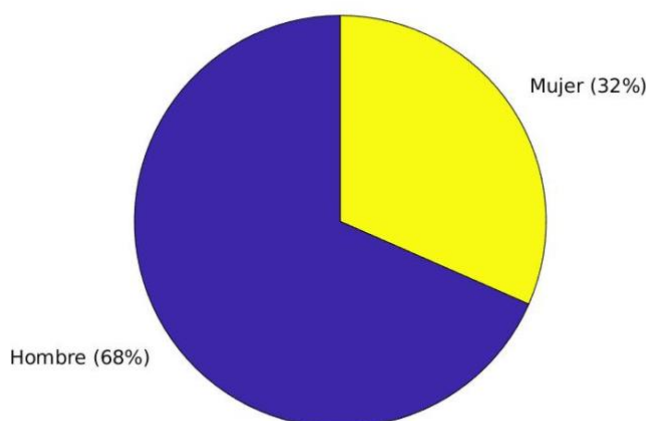


Figura 3.2.4.1. Distribución en sexos de las recetas de calcitriol en la zona de salud de Almaraz.

- (ii) La edad de los pacientes era media, siendo mayoritaria la población con calcitriol entre 40 y 85 años (figura 3.2.4.2), por lo que el tipo de receta usado es mayoritariamente RE (figura 3.2.4.3).

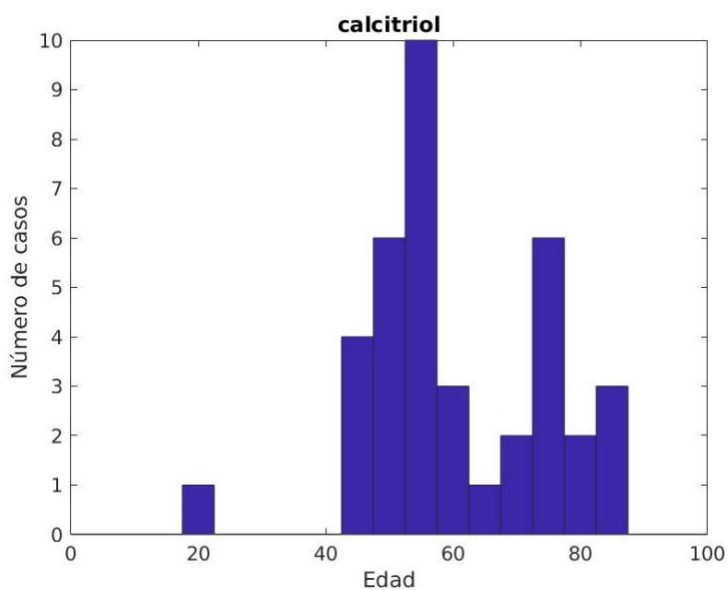


Figura 3.2.4.2. Histograma de edades de pacientes con calcitriol en la zona de salud de Almaraz.

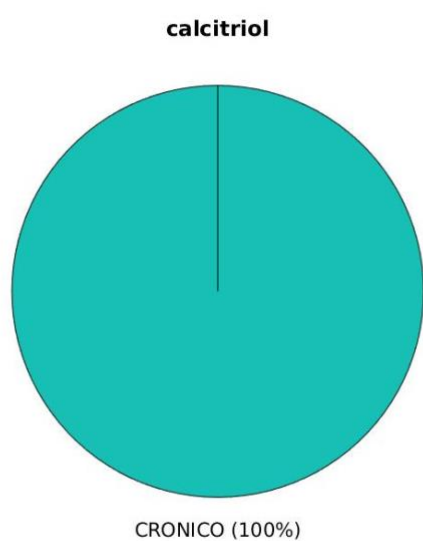


Figura 3.2.4.3. Distribución de los tipos de recetas de calcitriol en la zona de salud de Almaraz.

(iii) La mayoría de los tratamientos consultados ya estaban terminados (figura 3.2.4.4).

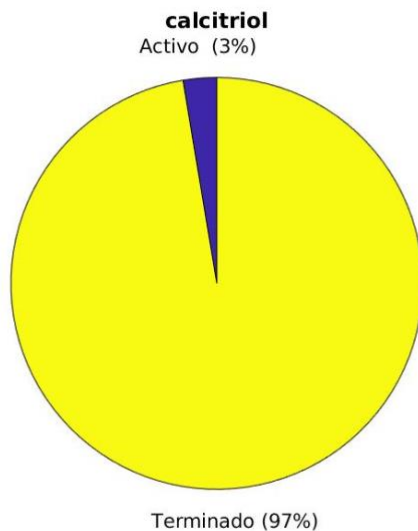


Figura 3.2.4.4. Distribución de estado de las recetas de calcitriol en la zona de salud de Almaraz.

(iv) La prescripción es muy escasa en esta zona de salud (figura 3.2.4.5).

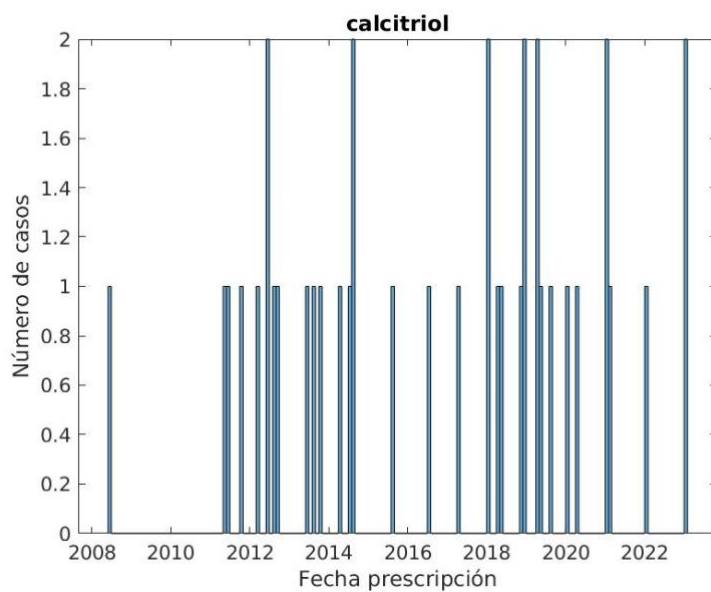
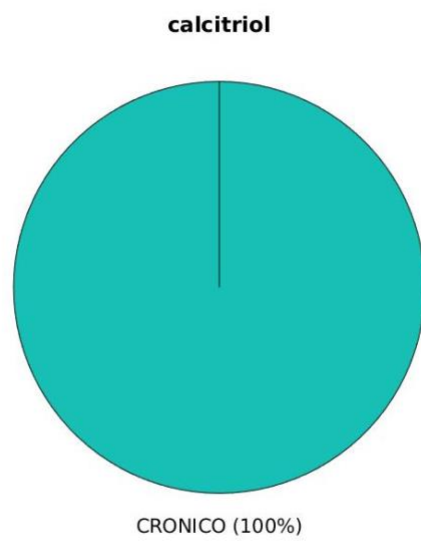


Figura 3.2.4.5. Histograma temporal de las recetas de calcitriol en la zona de salud de Almaraz.

- (v) La gran mayoría de los pacientes son crónicos, lo que produce que la mayoría de las prescripciones sean por una duración de más de 100 días (figura 3.2.4.6 y 3.2.4.7)

Figura 3.2.4.6. Distribución en crónico/agudo de los pacientes de calcitriol en la zona de salud de Almaraz.



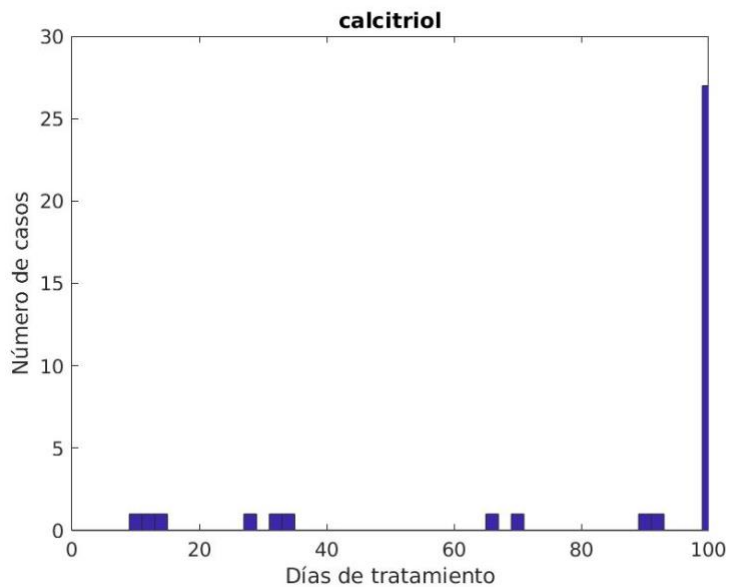


Figura 3.2.4.7. Histograma de días de tratamiento de calcitriol en la zona de salud de Almaraz.

- (vi) Los ciclos recetados son mayoritariamente de una dosis cada 24 horas (figuras 3.2.4.8 y 3.1.2.9).

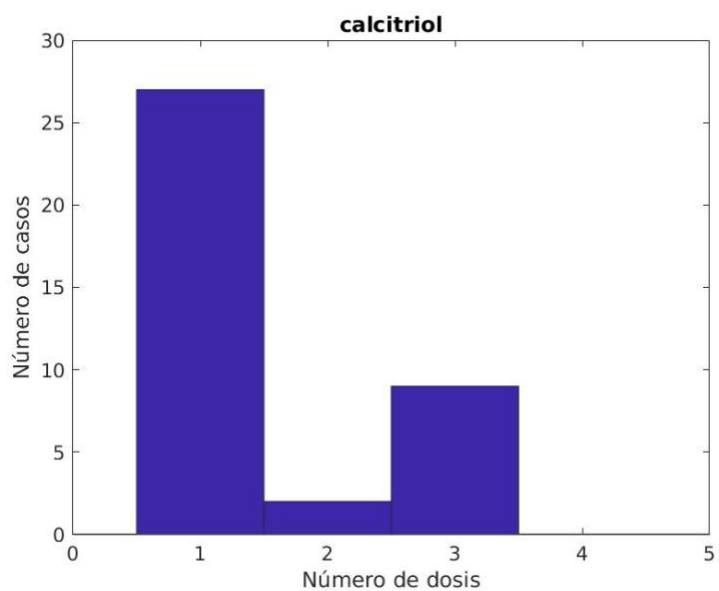


Figura 3.2.4.8. Histograma de número de dosis de calcitriol en la zona de salud de Almaraz.

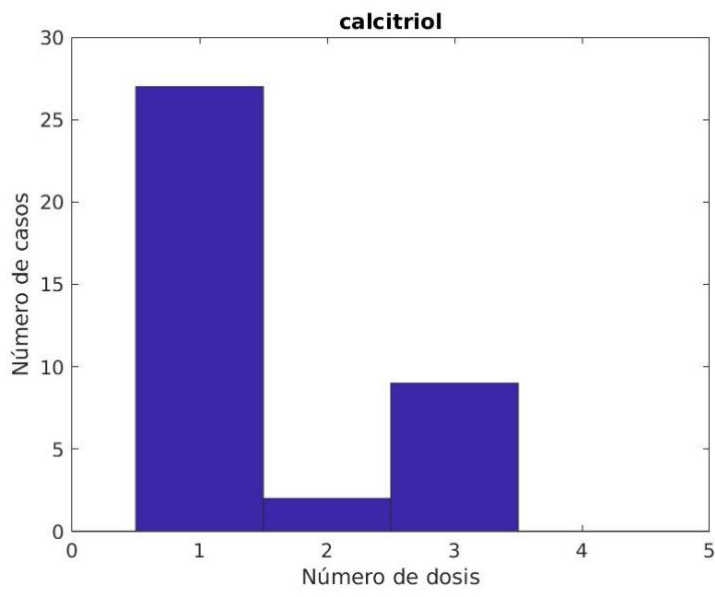


Figura 3.2.4.9. Distribución de los ciclos de calcitriol en la zona de salud de Almaraz.

(vii) Las recetas son de varias formas comerciales de medicamentos, siendo mayoritario los envases de Calcitriol 1 ug (figura 3.2.4.10).

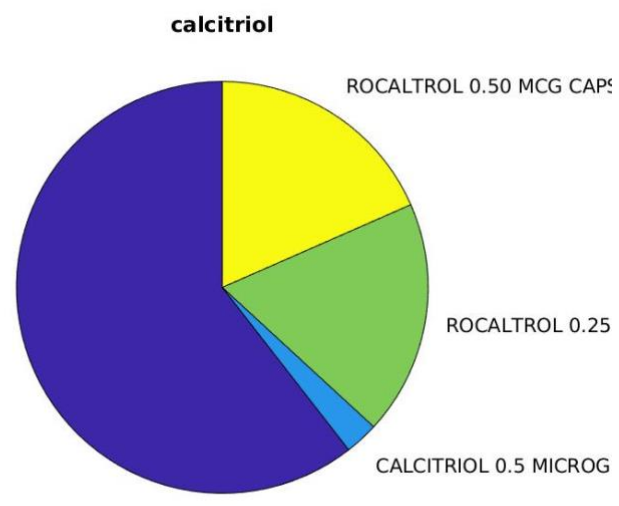


Figura 3.2.4.10. Distribución de diferentes medicamentos de calcitriol en la zona de salud de Almaraz.

En cuanto a las potenciales interacciones con alimentos, la siguiente tabla representa las interacciones encontradas en nuestra base de datos FARFOOD.

comp_id	comp_name	drug_id	tanimoto	drug_name	ind2drug
FDB012019	beta-Cryptoxanthin	CHEMBL846	0,729167	CALCITRIOL	6762
FDB012811	Ergocalciferol	CHEMBL846	0,880952	CALCITRIOL	6762
FDB013481	2,6-Cyclolycopene-1,5-diol	CHEMBL846	0,765957	CALCITRIOL	6762
FDB014053	Sterebin E	CHEMBL846	0,770833	CALCITRIOL	6762
FDB014055	Sterebin G	CHEMBL846	0,777778	CALCITRIOL	6762
FDB014403	beta-Citraurinene	CHEMBL846	0,729167	CALCITRIOL	6762
FDB014726	Zeaxanthin	CHEMBL846	0,729167	CALCITRIOL	6762
FDB014876	12'-Apo-b-carotene-3,12'-diol	CHEMBL846	0,705882	CALCITRIOL	6762
FDB015748	Austroinulin	CHEMBL846	0,738095	CALCITRIOL	6762
FDB015880	Parasiloxanthin	CHEMBL846	0,72	CALCITRIOL	6762
FDB015897	Mactraxanthin	CHEMBL846	0,77551	CALCITRIOL	6762
FDB017882	beta-Micropteroxanthin	CHEMBL846	0,729167	CALCITRIOL	6762
FDB019865	(3R,3'R, all-E)-Zeaxanthin	CHEMBL846	0,729167	CALCITRIOL	6762
FDB019870	(3S,3'S,all-E)-Zeaxanthin	CHEMBL846	0,729167	CALCITRIOL	6762
FDB020368	Vitamin D5	CHEMBL846	0,925	CALCITRIOL	6762
FDB020444	5,6-Diepikarpoxanthin	CHEMBL846	0,722222	CALCITRIOL	6762
FDB023972	Tachysterol 3	CHEMBL846	0,708333	CALCITRIOL	6762
FDB024037	5,6-trans-Vitamin D3	CHEMBL846	0,925	CALCITRIOL	6762
FDB024038	23S,25-Dihydroxyvitamin D3	CHEMBL846	0,95	CALCITRIOL	6762
FDB024039	5,6-trans-25-Hydroxyvitamin D3	CHEMBL846	0,925	CALCITRIOL	6762
FDB024040	25-Hydroxytachysterol3	CHEMBL846	0,74	CALCITRIOL	6762

Tabla 3.2.4. Posibles interacciones del calcitriol basándose en FARFOOD.

Como se puede ver, múltiples compuestos alimentarios tienen parecido estructural con el calcitriol, relacionados con las vitaminas y las Zeaxantinas. Estas son unos carotenoides presentes en múltiples plantas y vegetales.

3.2.5 Dexametasona

Es un fármaco perteneciente al grupo farmacoterapéutico de los glucocorticoides sintéticos. Es un glucocorticoide antiinflamatorio muy potente de larga duración y acción prolongada. Presenta una acción insignificante sobre la retención de sodio y, por tanto, es adecuada para el uso en pacientes con insuficiencia cardíaca e hipertensión. Está indicado para aliviar la inflamación (hinchazón, calor, enrojecimiento y dolor). Esta indicados para tratar ciertas formas de artritis; trastornos de la piel, la sangre, el riñón, los ojos, la tiroides y los intestinos (por ejemplo, colitis); alergias severas; y asma. La dexametasona también puede usarse para el tratamiento de determinados tipos de canceres (Dexametasona, 2022).

Según DrugStats, el dexametasona fue el medicamento número 272 más prescrito en Estados Unidos en 2020 (1,353,239 recetas para 663,451 pacientes), y subiendo 487 puestos en los medicamentos más prescritos desde el año 2019. Analizando el consumo de dexametasona en la Zona Básica de Salud de Almaraz, se observaron los siguientes resultados:

- (i) La distribución entre sexos era más o menos equilibrada (figura 3.2.5.1).

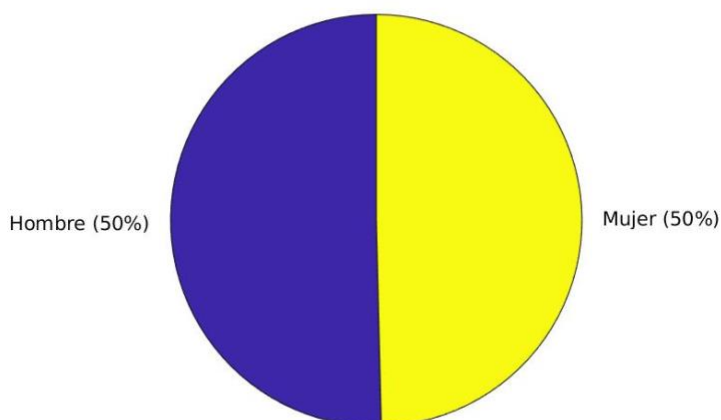


Figura 3.2.5.1. Distribución en sexos de las recetas de dexametasona en la zona de salud de Almaraz.

- (ii) La edad de los pacientes abarca desde los recién nacidos hasta población de mas de 90 años, siendo en torno a los 80 años la franja de edad con mayor consumo de este fármaco. (figura 3.2.5.2), por lo que el tipo de receta usado es similar en ambos tipos (figura 3.2.5.3).

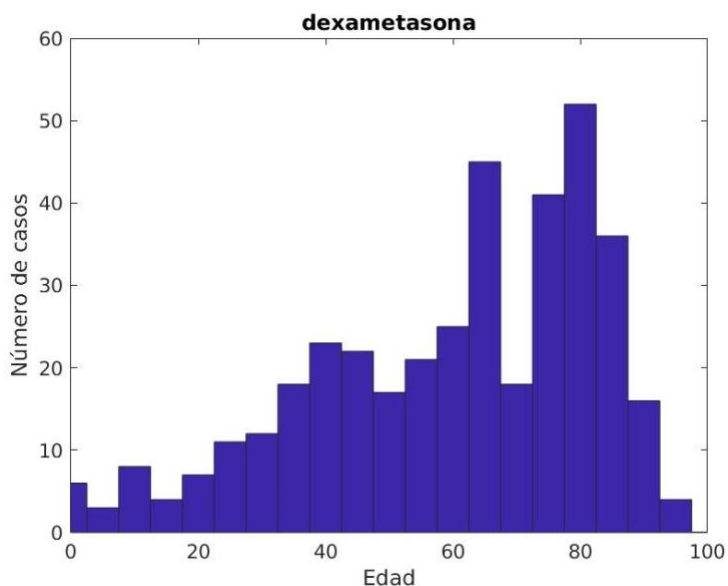


Figura 3.2.5.2. Histograma de edades de pacientes con dexametasona en la zona de salud de Almaraz.

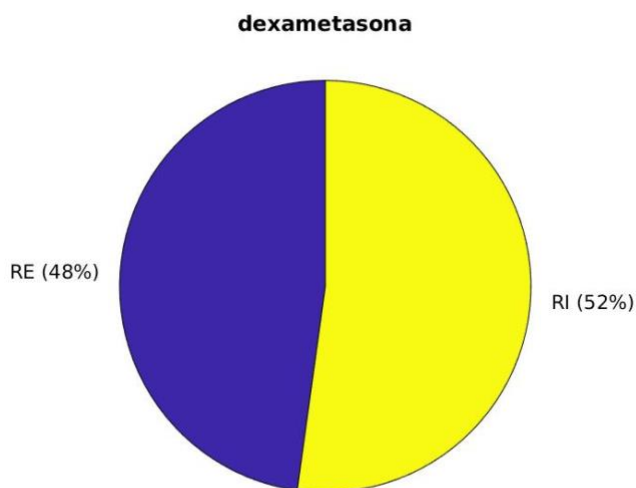


Figura 3.2.5.3. Distribución de los tipos de recetas de dexametasona en la zona de salud de Almaraz.

(iii) La mayoría de los tratamientos consultados ya estaban terminados (figura 3.2.5.4).

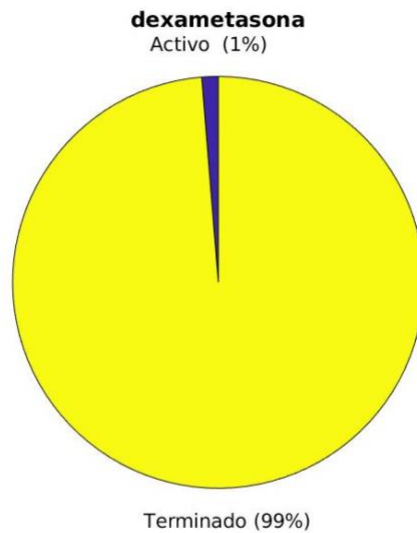


Figura 3.2.5.4. Distribución de estado de las recetas de dexametasona en la zona de salud de Almaraz.

(iv) La prescripciónn ha aumentando significativamente a partir de 2018 (figura 3.2.5.5).

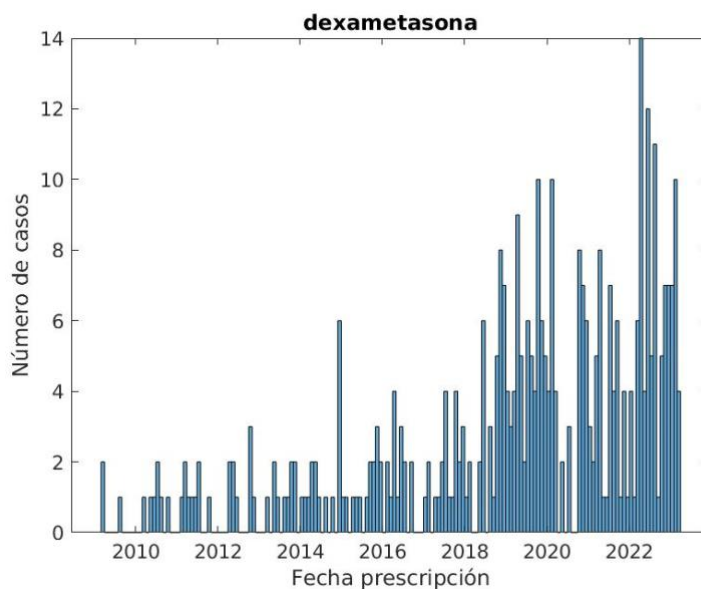


Figura 3.2.5.5. Histograma temporal de las recetas de dexametasona en la zona de salud de Almaraz.

- (v) Algo mas de la mitad de los pacientes son crónicos (18%), lo que produce que las prescripciones sean por una duración de más de 100 días (figura 3.2.5.6 y 3.2.5.7)

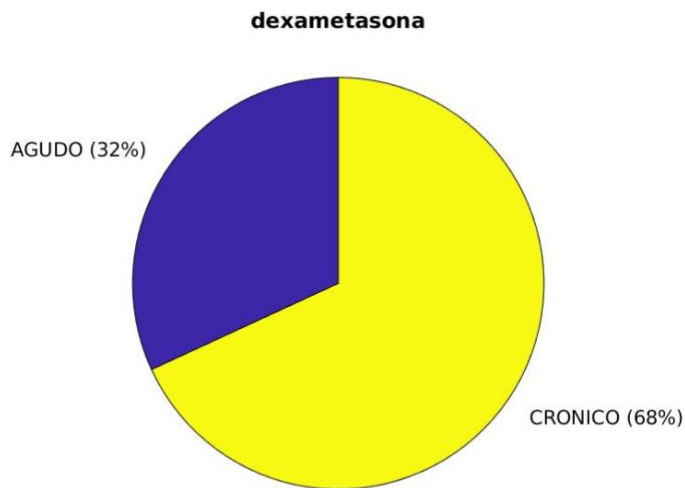


Figura 3.2.5.6. Distribución en crónico/agudo de los pacientes de dexametasona en la zona de salud de Almaraz.

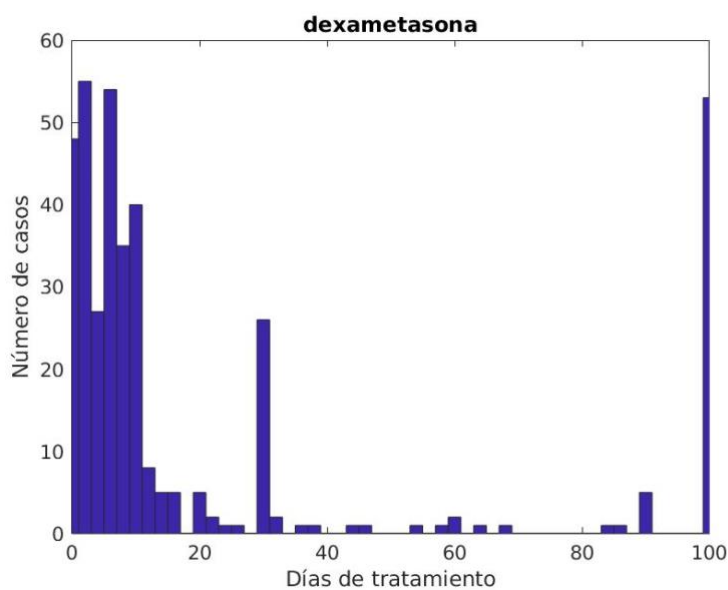


Figura 3.2.5.7. Histograma de días de tratamiento de dexametasona en la zona de salud de Almaraz.

(vi) Los ciclos recetados son mayoritariamente de una dosis cada 24 horas (figuras 3.2.5.8 y 3.1.2.9).

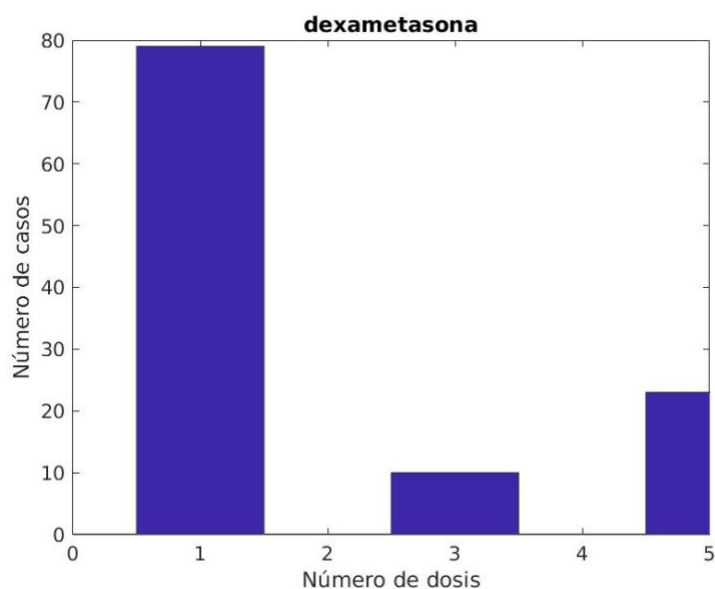


Figura 3.2.5.8. Histograma de número de dosis de dexametasona en la zona de salud de Almaraz.

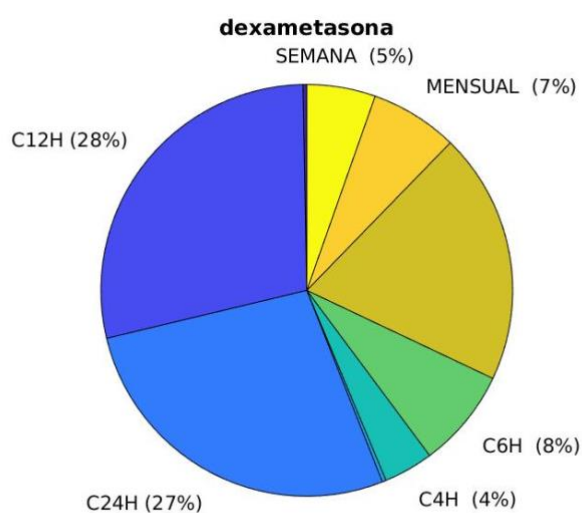


Figura 3.2.5.9. Distribución de los ciclos de dexametasona en la zona de salud de Almaraz.

(vii) Las recetas se hicieron de varias formas comerciales de medicamentos, siendo mayoritario los envases de comprimidos de Dexametasona 1mg/ml de 10 ml (figura 3.2.5.10).

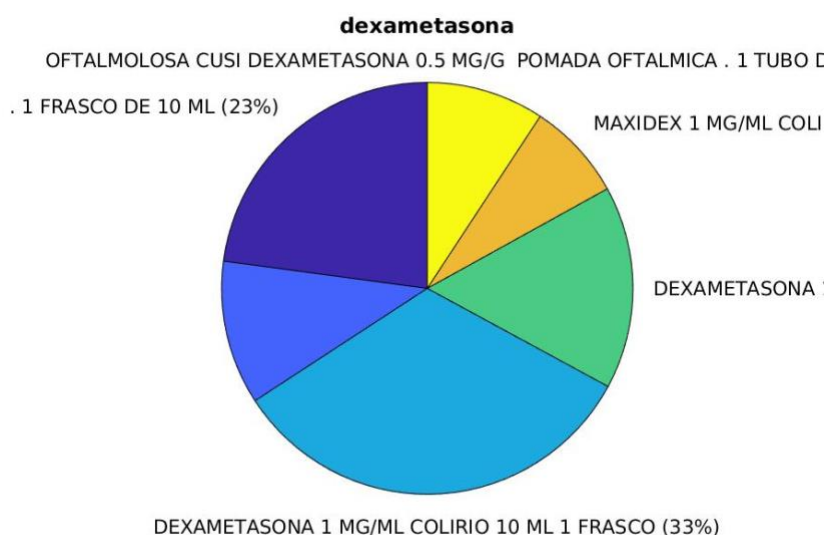


Figura 3.2.5.10. Distribución de diferentes medicamentos de dexametasona en la zona de salud de Almaraz.

En cuanto a las potenciales interacciones con alimentos, la siguiente tabla representa las interacciones encontradas en nuestra base de datos FARFOOD.

comp_id	comp_name	drug_id	tanimoto	drug_name	ind2drug
FDB012232	gamma-Tocopheryl quinone	CHEMBL384467	0,724638	DEXAMETHASONE	887
FDB012799	alpha-Tocopherolquinone	CHEMBL384467	0,724638	DEXAMETHASONE	887
FDB013840	beta-Tocopheryl quinone	CHEMBL384467	0,724638	DEXAMETHASONE	887
FDB023388	Formebolone	CHEMBL384467	0,704225	DEXAMETHASONE	887

Tabla 3.2.5. Interacciones de la dexametasona según FARFOOD.

FARFOOD detecta cuatro posibles interacciones de la dexametasona, con un índice de Tanimoto reducido (0.7-0.72), relacionados con la tocopherylquinona, una quinona producida durante la oxidación realizada por la vitamina E y que se encuentran en concentración elevada en productos fritos en aceites vegetales como girasol.

3.2.6. Azitromicina

La azitromicina es un antibiótico perteneciente al grupo farmacoterapéutico de los Macrólidos. Está indicado para tratar infecciones bacterianas sensibles a él como por ejemplo determinadas ETS, bronquitis, neumonía e infecciones pediátricas. La azitromicina también está indicada para el tratamiento de infección por *H. pylori* (Azitromicina, 2020).

Es un antibiótico bacteriostático, es decir, impide el crecimiento de las bacterias. Su mecanismo de acción es la inhibición de biosíntesis de proteínas bacterianas por unión irreversible a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, inhibiendo la translocación del péptido-tRNA. Interesantemente, la administración de azitromicina debe espaciarse unas 2 horas de la toma de alimentos, debido a que la administración conjunta podría disminuir hasta en un 50% la acción bacteriostática del antibiótico. Esto es debido a que la estructura química de la azitromicina es una base débil que se inactiva en medio ácido, que es lo que ocurre con el pH del estómago cuando contiene alimentos.

Según DrugStats, la azitromicina fue el medicamento número 68 más prescrito en Estados Unidos en 2020 (10,155,807 recetas para 7,405,927 pacientes), y bajando 20 puestos en los medicamentos más prescritos desde el año 2019. Analizando el consumo de azitromicina en la Zona Básica de Salud de Almaraz, se observaron los siguientes resultados:

- (i) La distribución entre sexos era más inclinada hacia las mujeres (figura 3.2.6.1).

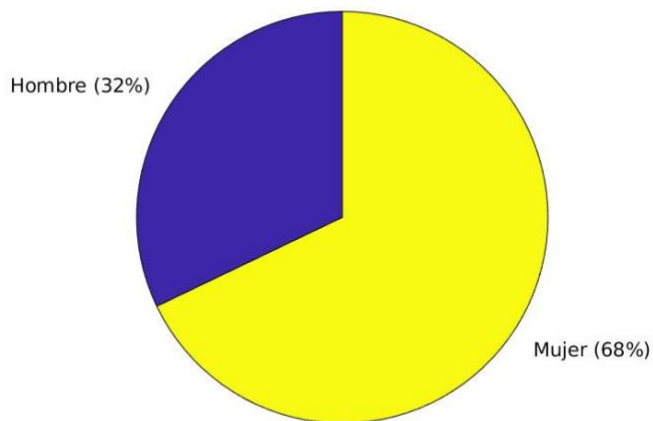


Figura 3.2.6.1. Distribución en sexos de las recetas de azitromicina en la zona de salud de Almaraz.

- (ii) Aparecían dos grupos principales de edad. Uno entre los 0 y 15 años, que registra un mayor número de casos y un segundo entre los 25 y 45 años de edad. (figura 3.2.6.2), por lo que el tipo de receta usado es mayoritariamente RI (figura 3.2.6.3).

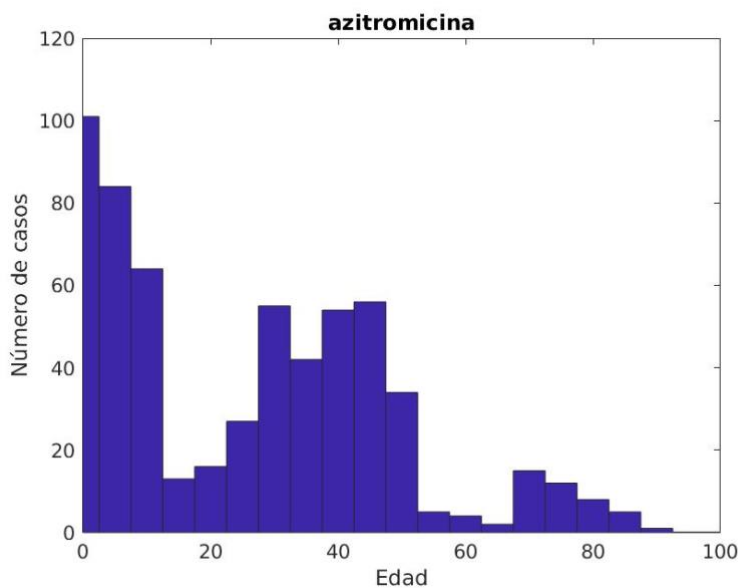


Figura 3.2.6.2. Histograma de edades de pacientes con azitromicina en la zona de salud de Almaraz.

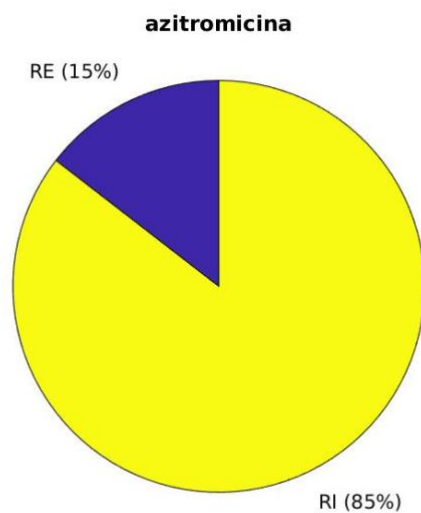


Figura 3.2.6.3. Distribución de los tipos de recetas de azitromicina en la zona de salud de Almaraz.

- (iii) La mayoría de los tratamientos consultados ya estaban terminados (figura 3.2.6.4).

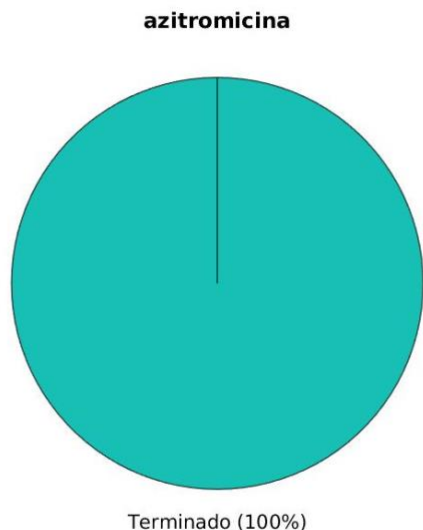


Figura 3.2.6.4. Distribución de estado de las recetas de azitromicina en la zona de salud de Almaraz.

(iv) La prescripción ha ido reduciéndose ya que desde 2012 no figura ningún tratamiento con este antibiótico en la zona de salud (figura 3.2.6.5).

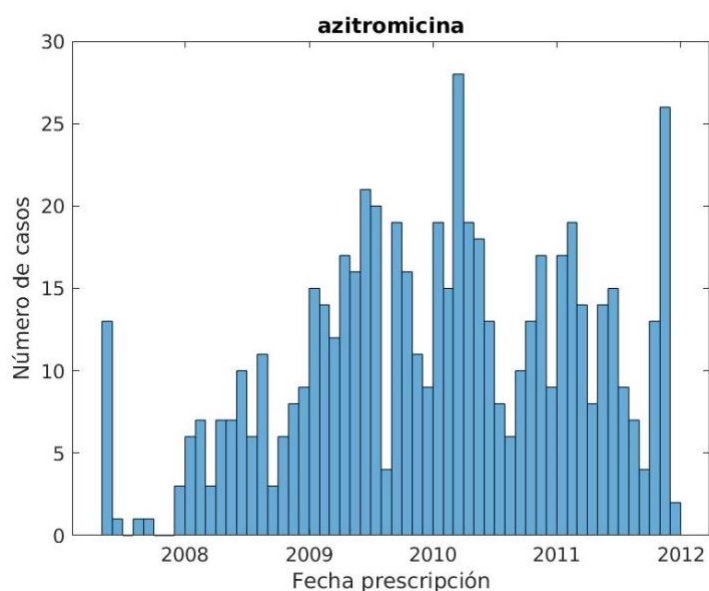


Figura 3.2.6.5. Histograma temporal de las recetas de azitromicina en la zona de salud de Almaraz.

- (v) La gran mayoría de los pacientes son agudos, lo que produce que la mayoría de las prescripciones sean por una duración de más de 10 días (figura 3.2.6.6 y 3.2.6.7)

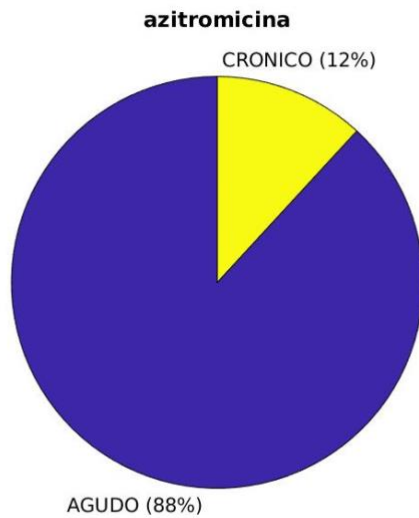


Figura 3.2.6.6. Distribución en crónico/agudo de los pacientes de azitromicina en la zona de salud de Almaraz.

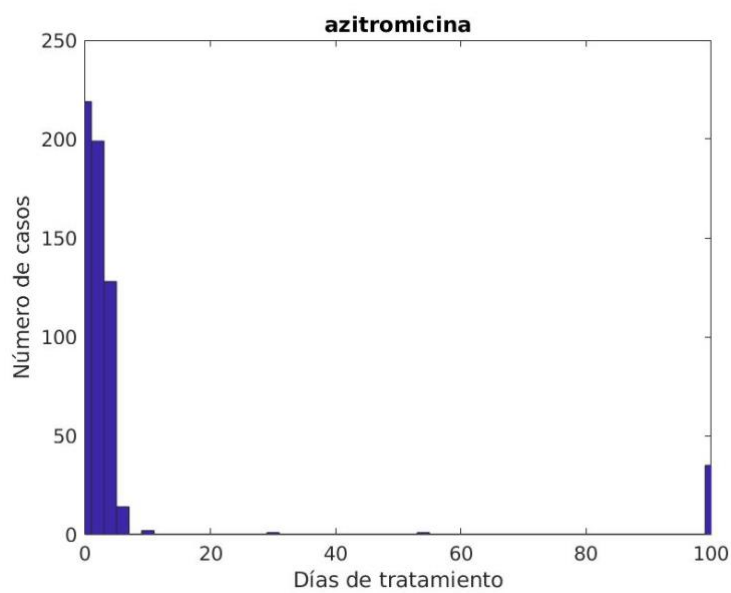


Figura 3.2.6.7. Histograma de días de tratamiento de azitromicina en la zona de salud de Almaraz.

(vi) Los ciclos recetados son mayoritariamente de una dosis cada 24 horas (figuras 3.2.6.8 y 3.2.6.9).

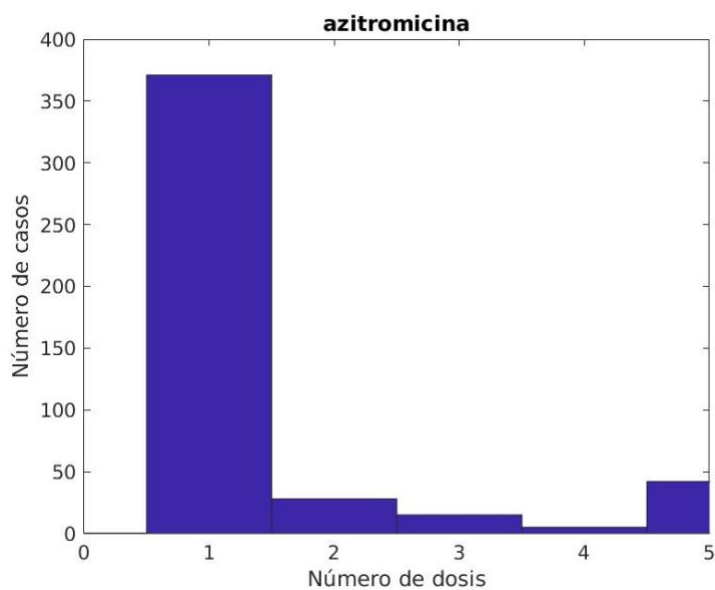


Figura 3.2.6.8. Histograma de número de dosis de azitromicina en la zona de salud de Almaraz.

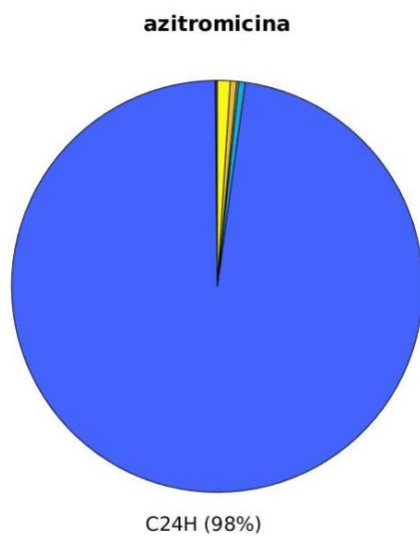


Figura 3.2.6.9. Distribución de los ciclos de azitromicina en la zona de salud de Almaraz.

(vii) Las recetas se hicieron de varias formas comerciales de medicamentos, siendo mayoritario los envases de Zitromax (figura 3.2.6.10).

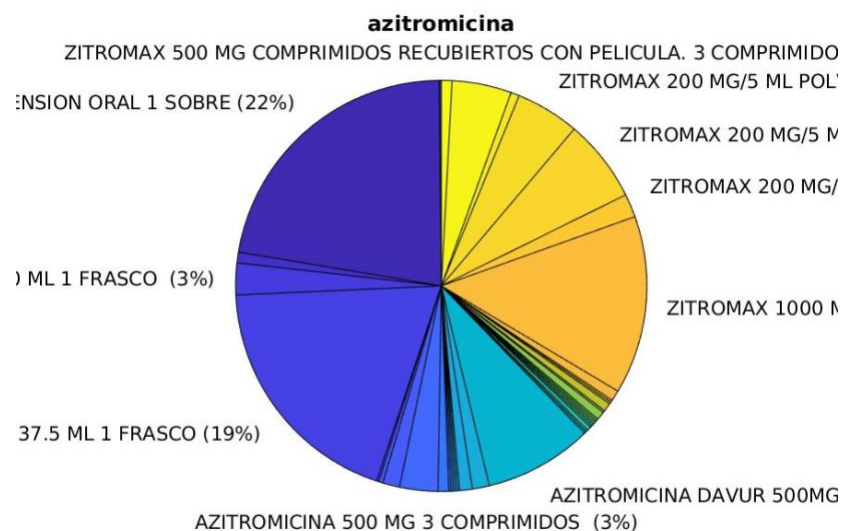


Figura 3.2.6.10. Distribución de diferentes medicamentos de azitromicina en la zona de salud de Almaraz.

En cuanto a las potenciales interacciones con alimentos, la siguiente tabla representa las interacciones encontradas en nuestra base de datos FARFOOD.

comp_id	comp_name	drug_id	tanimoto	drug_name	ind2drug
FDB015812	Gelatin	CHEMBL529	0,847826	AZITHROMYCIN	10726
FDB024031	alpha-D-Manp-(1->2)-alpha-D-Manp-(1->2)-alpha-D-Manp-(1->3)-beta-D-Manp-(1->4)-D-GlcNAcp	CHEMBL529	0,728972	AZITHROMYCIN	10726

Tabla 3.2.6. Interacciones de la azitromicina con compuestos detectados en alimentos.

La azitromicina solo tenía dos compuestos cuya similitud estructural está por encima de 0.7; la gelatina (otro nombre que se da al antibiótico eritromicina, que debido a su uso veterinario puede aparecer en concentraciones razonables en la carne animal), y un azúcar (oligosacárido: pentasacárido) proveniente de la manosa que en humanos aparece en la orina de pacientes de manosidosis y que también se ha detectado en el hígado de diferentes animales cuya carne se consume. Parece que en el caso de la azitromicina, las posibles interacciones con alimentos serían limitadas a la vigilancia de las carnes tratadas con antibióticos (Tadese y Ashenafi, 2017).

3.2.7. Digoxina

La digoxina esta incluida en el grupo farmacoterapeutico de las digoxinas. Es el único cardiotónico de origen vegetal que se usa en la actualidad y esta indicado para tratar la insuficiencia cardiaca y las arritmias supraventriculares. La digoxina actúa aumentando la contractibilidad del miocardio por actividad directa al inhibir la adenosin trifosfato y en consecuencia la actividad del intercambio Na/k. Es un fármaco de estrecho margen terapéutico, que necesita control y vigilancia (Digoxina, 2020).

Según DrugStats, el digoxina fue el medicamento numero 237 con más prescrito en Estados Unidos en 2020 (1,905,633 recetas para 384,729 pacientes), y bajando 30 puestos en los medicamentos más prescritos desde el año 2019. Analizando el consumo de digoxina en la Zona Básica de Salud de Almaraz, se observaron los siguientes resultados:

- (i) La distribución entre sexos era levemente mayor en las mujeres (figura 3.2.7.1).

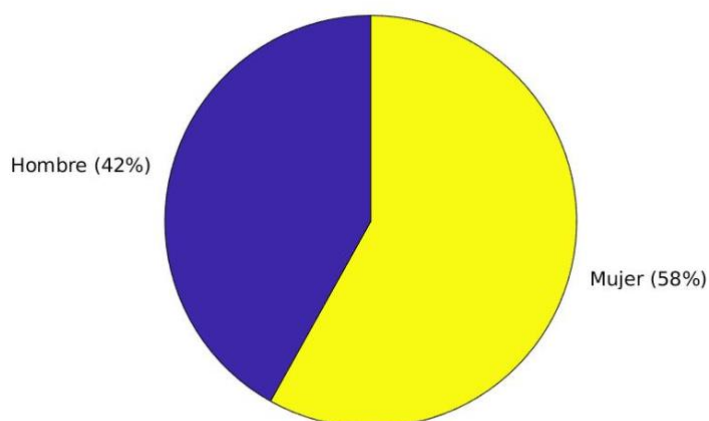


Figura 3.2.7.1. Distribución en sexos de las recetas de digoxina en la zona de salud de Almaraz.

- (ii) La edad de los pacientes se sitúa entre los 55 y 95 años de edad, teniendo el pico máximo entre los 75 y 85 años (figura 3.2.7.2), por lo que el tipo de receta usado es mayoritariamente RE (figura 3.2.7.3).

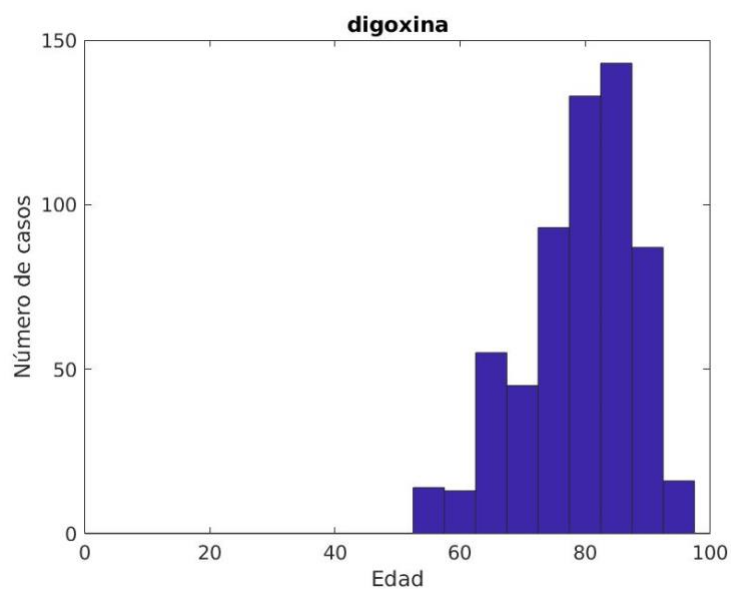


Figura 3.2.7.2. Histograma de edades de pacientes con digoxina en la zona de salud de Almaraz.

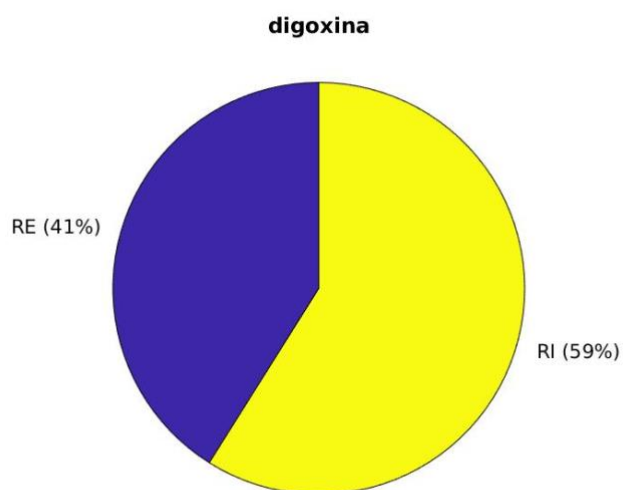


Figura 3.2.7.3. Distribución de los tipos de recetas de digoxina en la zona de salud de Almaraz.

(iii) La mayoría de los tratamientos consultados ya estaban terminados (figura 3.2.7.4).

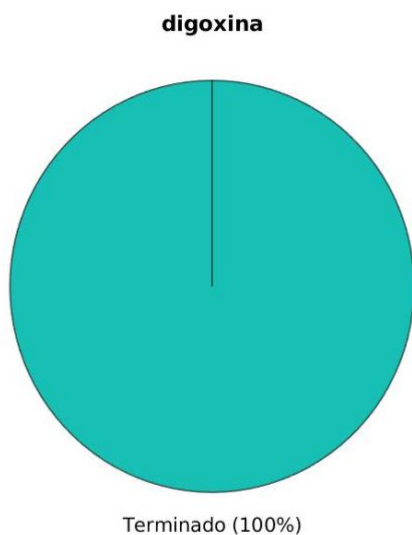


Figura 3.2.7.4. Distribución de estado de las recetas de digoxina en la zona de salud de Almaraz.

(iv) La prescripción ha ido reduciéndose progresivamente y ya no hay desde 2013 pacientes recetados con digoxina (figura 3.2.7.5).

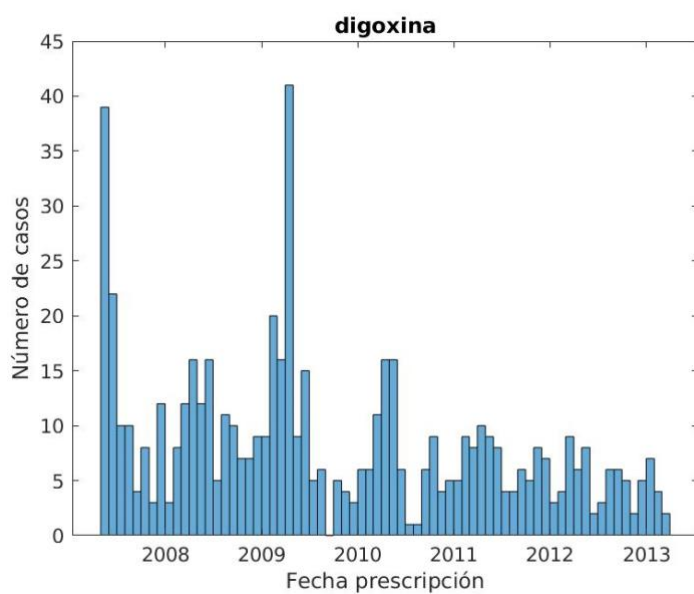


Figura 3.2.7.5. Histograma temporal de las recetas de digoxina en la zona de salud de Almaraz.

- (v) La gran mayoría de los pacientes son crónicos, lo que produce que la mayoría de las prescripciones sean por una duración de más de 100 días (figura 3.2.7.6 y 3.2.7.7)

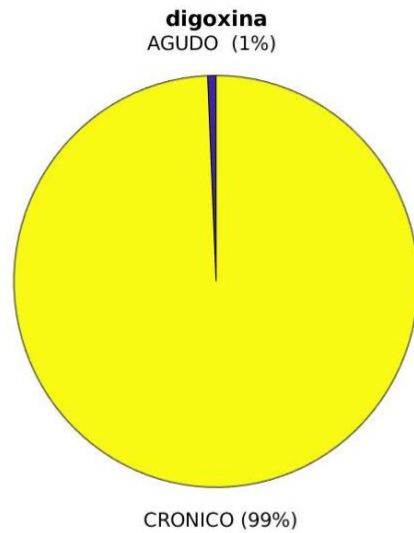


Figura 3.2.7.6. Distribución en crónico/agudo de los pacientes de digoxina en la zona de salud de Almaraz.

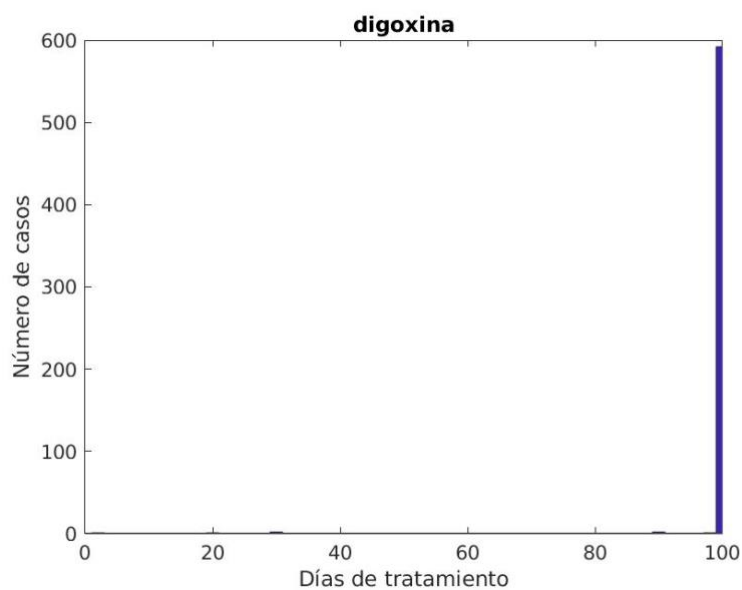


Figura 3.2.7.7. Histograma de días de tratamiento de digoxina en la zona de salud de Almaraz.

(vi) Los ciclos recetados son mayoritariamente de una dosis cada 24 horas (figuras 3.2.7.8 y 3.2.7.9).

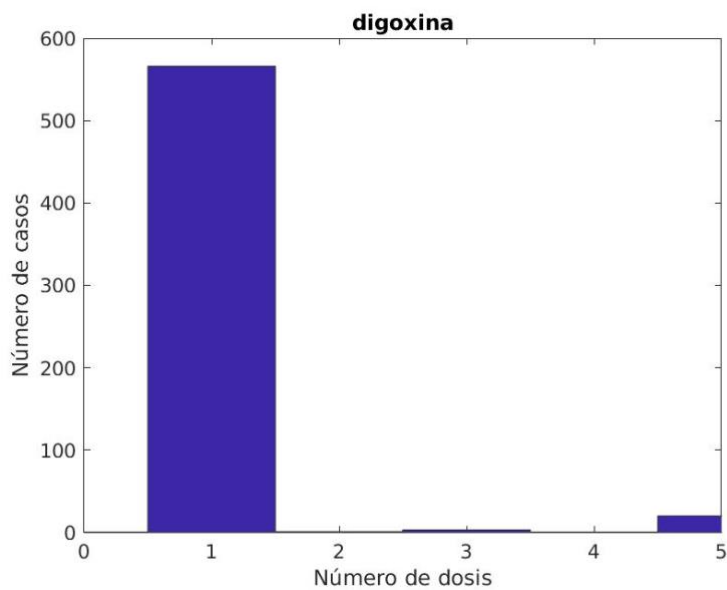


Figura 3.2.7.8. Histograma de número de dosis de digoxina en la zona de salud de Almaraz.

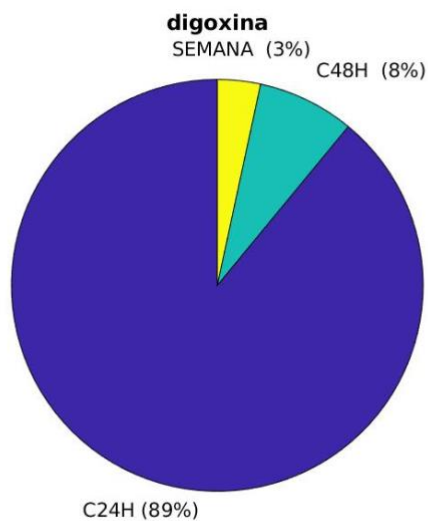


Figura 3.2.7.9. Distribución de los ciclos de digoxina en la zona de salud de Almaraz.

(vii) Las recetas se hicieron de varias formas comerciales, siendo más del 80% el frasco genérico de digoxina de 100 ml (figura 3.2.7.10).

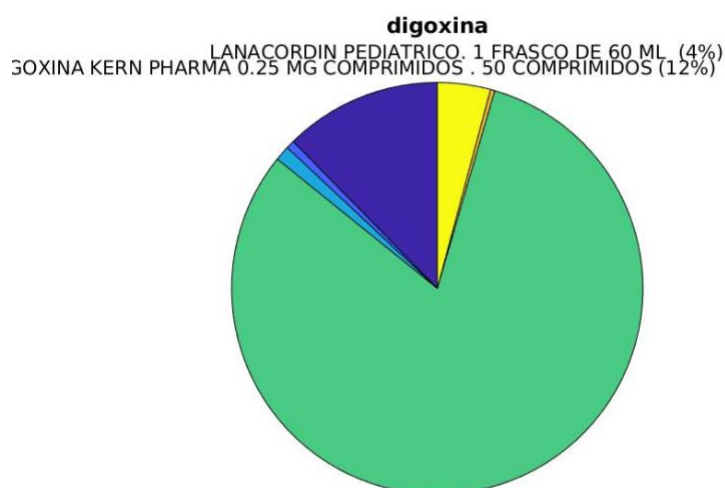


Figura 3.2.7.10. Distribución de diferentes medicamentos de digoxina en la zona de salud de Almaraz.

Por último, las potenciales interacciones con alimentos a través de FARFOOD se describen en la siguiente tabla.

comp_id	comp_name	drug_id	tanimoto	drug_name	ind2drug
FDB000372	Canescein	CHEMBL1751	0,882979	DIGOXIN	4236
FDB001157	Capsianoside E	CHEMBL1751	0,711538	DIGOXIN	4236
FDB001301	Glucoconvallatoxolosite	CHEMBL1751	0,988506	DIGOXIN	4236
FDB002187	Corchoroside B	CHEMBL1751	0,848485	DIGOXIN	4236
FDB002447	Convallatoxolosite	CHEMBL1751	0,988506	DIGOXIN	4236
FDB002452	Neoconvallatoxolosite	CHEMBL1751	0,988506	DIGOXIN	4236
FDB002521	Bipindogulomethyloside	CHEMBL1751	0,954023	DIGOXIN	4236
FDB008520	Ginsenoside F5	CHEMBL1751	0,704545	DIGOXIN	4236
FDB010738	Eremopetasitenin C1	CHEMBL1751	0,72	DIGOXIN	4236
FDB010741	Eremopetasitenin D1	CHEMBL1751	0,72	DIGOXIN	4236
FDB010750	Jujuboside C	CHEMBL1751	0,709677	DIGOXIN	4236

FDB010788	Quinquenoside I	CHEMBL1751	0,778947	DIGOXIN	4236
FDB010789	Quinquenoside II	CHEMBL1751	0,821053	DIGOXIN	4236
FDB010790	Quinquenoside III	CHEMBL1751	0,747253	DIGOXIN	4236
FDB010797	Corchoroside B	CHEMBL1751	0,988506	DIGOXIN	4236
FDB010799	Corchoroside A	CHEMBL1751	0,988506	DIGOXIN	4236
FDB011080	Corchoroside D	CHEMBL1751	0,988506	DIGOXIN	4236
FDB011818	Coroloside	CHEMBL1751	0,988506	DIGOXIN	4236
FDB011825	Desglucocoroloside	CHEMBL1751	0,965116	DIGOXIN	4236
FDB012343	Canesceol	CHEMBL1751	0,954023	DIGOXIN	4236
FDB012491	Convallaside	CHEMBL1751	0,924731	DIGOXIN	4236
FDB012728	Olitorin	CHEMBL1751	0,924731	DIGOXIN	4236
FDB012731	Convallatoxin	CHEMBL1751	0,892473	DIGOXIN	4236
FDB013137	Vinaginsenoside R24	CHEMBL1751	0,727273	DIGOXIN	4236
FDB013279	Notoginsenoside Fe	CHEMBL1751	0,704545	DIGOXIN	4236
FDB013289	Ginsenoside Rf	CHEMBL1751	0,701149	DIGOXIN	4236
FDB013597	Chikusetsusaponin Ia	CHEMBL1751	0,701149	DIGOXIN	4236
FDB013598	Ginsenoside Rc	CHEMBL1751	0,704545	DIGOXIN	4236
FDB013681	Hovenoside I	CHEMBL1751	0,709677	DIGOXIN	4236
FDB013682	Jujuboside A	CHEMBL1751	0,709677	DIGOXIN	4236
FDB013981	Hebevinoside I	CHEMBL1751	0,701923	DIGOXIN	4236
FDB014028	Pithecelloside	CHEMBL1751	0,742857	DIGOXIN	4236
FDB014035	Notoginsenoside R2	CHEMBL1751	0,701149	DIGOXIN	4236
FDB014113	Canarigenin 3-[glucosyl-(1->4)-6-deoxy-alloside]	CHEMBL1751	0,868687	DIGOXIN	4236
FDB014282	15-Acetoxyscirpene-3,4-diol 4-O-a-D-glucopyranoside	CHEMBL1751	0,72549	DIGOXIN	4236
FDB014476	Hovenoside D	CHEMBL1751	0,709677	DIGOXIN	4236
FDB014480	Ziziphin	CHEMBL1751	0,752577	DIGOXIN	4236
FDB014762	Saponin E	CHEMBL1751	0,708333	DIGOXIN	4236
FDB014786	Hebevinoside V	CHEMBL1751	0,701923	DIGOXIN	4236
FDB017229	Evobioside	CHEMBL1751	0,988506	DIGOXIN	4236
FDB017342	6-O-Oleuropeoylsucrose	CHEMBL1751	0,731481	DIGOXIN	4236
FDB018572	Hoduloside IV	CHEMBL1751	0,709677	DIGOXIN	4236
FDB018573	Hoduloside V	CHEMBL1751	0,709677	DIGOXIN	4236
FDB018575	Hoduloside I	CHEMBL1751	0,722772	DIGOXIN	4236
FDB018576	Hoduloside II	CHEMBL1751	0,739583	DIGOXIN	4236
FDB019161	Olitoriusin	CHEMBL1751	0,924731	DIGOXIN	4236
FDB019171	Ginsenoside Rs2	CHEMBL1751	0,758242	DIGOXIN	4236
FDB019173	(20R)-Ginsenoside Rg3	CHEMBL1751	0,701149	DIGOXIN	4236
FDB020221	Pseudoginsenoside Rc1	CHEMBL1751	0,747253	DIGOXIN	4236
FDB020222	Saponin D	CHEMBL1751	0,702128	DIGOXIN	4236
FDB020570	3b-Hydroxy-6b,8a-dimethoxy-7(11)-eremophilen-12,8-olide	CHEMBL1751	0,727273	DIGOXIN	4236
FDB020572	3b,8b-Dihydroxy-6b-tigloyloxy-7(11)-eremophilen-12,8-olide	CHEMBL1751	0,704082	DIGOXIN	4236
FDB020665	Jujuboside B1	CHEMBL1751	0,709677	DIGOXIN	4236
FDB020898	Hovenidulcioside A2	CHEMBL1751	0,824742	DIGOXIN	4236
FDB021022	Corchorosol A	CHEMBL1751	0,965116	DIGOXIN	4236

FDB021130	6b-Angeloyl-3b,8b,9b-trihydroxy-7(11)-eremophilen-12,8-olide	CHEMBL1751	0,701923	DIGOXIN	4236
FDB021142	6b-Hydroxy-8a-methoxy-7(11)-eremophilen-12,8-olide	CHEMBL1751	0,704082	DIGOXIN	4236
FDB021274	Koryoginsenoside R1	CHEMBL1751	0,778947	DIGOXIN	4236
FDB021291	24,25-Diacetylvulgaroside	CHEMBL1751	0,71	DIGOXIN	4236
FDB021534	3b,8a-Dihydroxy-6b-methoxy-7(11)-eremophilen-12,8-olide	CHEMBL1751	0,71134	DIGOXIN	4236

Tabla 3.2.7. Compuestos alimentarios con similitud estructural a la digoxina según FARFOOD.

Hay más de 60 compuestos detectados en alimentos que tienen similitud con la digoxina; la mayor parte son componentes vegetales que podrían alterar su mecanismo. Sin embargo, la escasa importancia a nivel de atención primaria encontrada en la zona de Salud de Almaraz evitó realizar experimentos adicionales.

3.2.8. Ibuprofeno

El ibuprofeno es un fármaco perteneciente al grupo terapéutico de los AINES (Antiinflamatorios no esteroideos), es un derivado del ácido propiónico con marcadas propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas las cuales las consigue mediante la inhibición de las prostaglandinas, a través de la inhibición de la ciclooxigenasa responsable de su biosíntesis. El ibuprofeno está indicado en: (i) el tratamiento de la artritis reumatoide (incluyendo artritis reumatoide juvenil), espondilitis anquilopoyética, artrosis y otros procesos reumáticos agudos o crónicos; (ii) en lesiones de tejidos blandos como torceduras y esguinces; (iii) en el tratamiento de procesos dolorosos de intensidad leve y moderada como el dolor dental, el dolor postoperatorio y tratamiento sintomático de la cefalea y (iv) en el alivio de la sintomatología en la dismenorrea primaria y para el tratamiento sintomático de la fiebre en cuadros febriles de etiología diversa (Ibuprofeno, 2008).

El ibuprofeno, por lo general es un fármaco bien tolerado y de amplio uso en la población aunque tiene unos efectos adversos que afectan principalmente al aparato digestivo, pudiendo ocasionar hemorragias, úlceras y perforaciones.

Según DrugStats, el ibuprofeno fue el medicamento número 38 con más prescrito en Estados Unidos en 2020 (16,533,209 recetas para 8,896,328 pacientes), y bajando 9 puestos en los medicamentos más prescritos desde el año 2019. Analizando el consumo de ibuprofeno en la Zona Básica de Salud de Almaraz, se observaron los siguientes resultados:

(i) La distribución entre sexos era levemente mayor en las mujeres (figura 3.2.8.1).

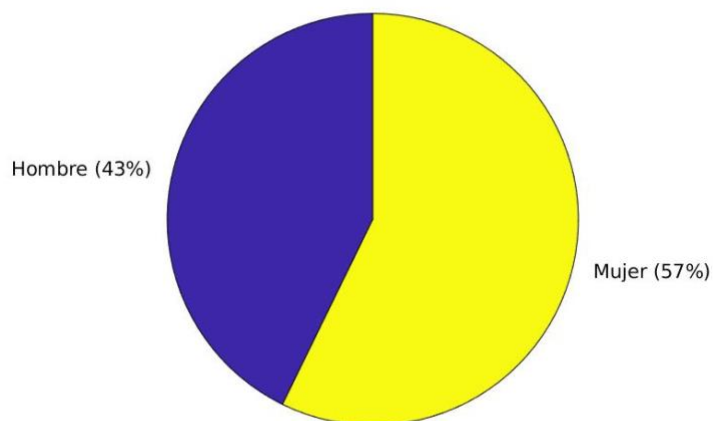


Figura 3.2.8.1. Distribución en sexos de las recetas de ibuprofeno en la zona de salud de Almaraz.

(ii) La edad de los pacientes se distribuye en primer grupo poblacional de edad pediatra comprendido entre los 0 y 15 años, volviendo a detectar un aumento entre los 40 y 90 años, teniendo un pico fuerte en los 65 años

(figura 3.2.8.2), por lo que el tipo de receta usado es mayoritariamente RI (figura 3.2.8.3).

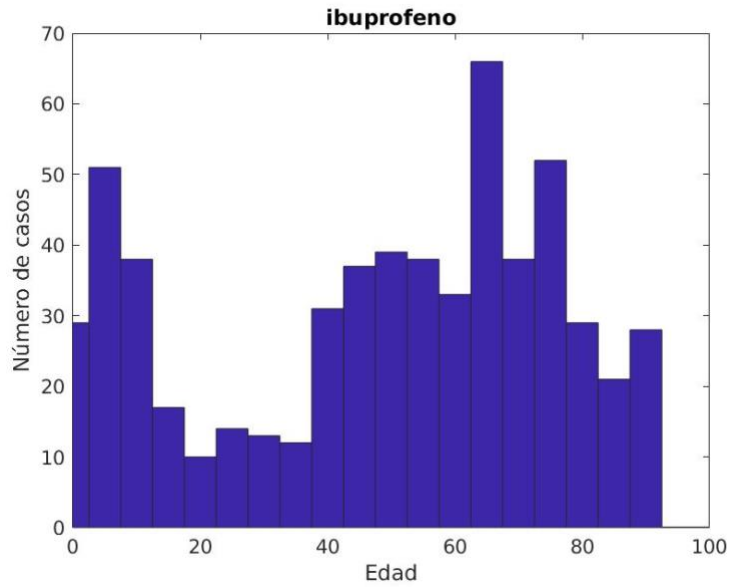


Figura 3.2.8.2. Histograma de edades de pacientes con ibuprofeno en la zona de salud de Almaraz.

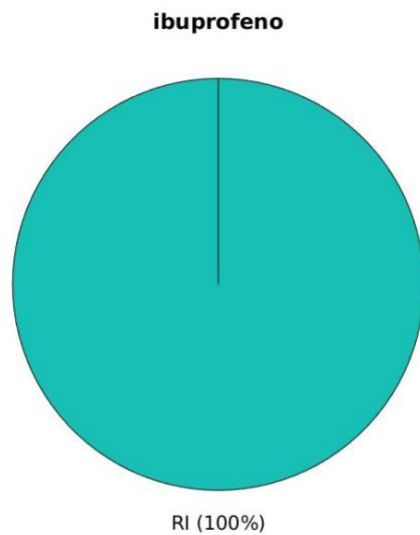


Figura 3.2.8.3. Distribución de los tipos de recetas de ibuprofeno en la zona de salud de Almaraz.

(iii) La mayoría de los tratamientos consultados ya estaban terminados (figura 3.2.8.4).

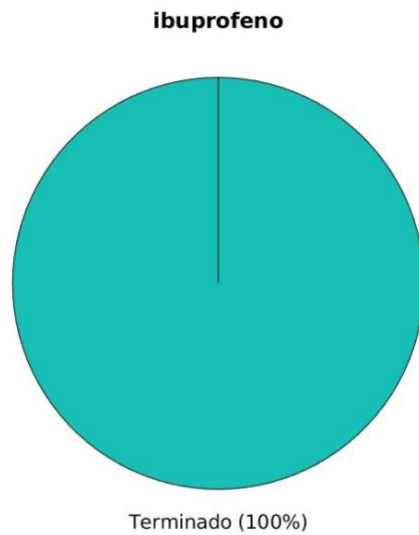


Figura 3.2.8.4. Distribución de estado de las recetas de ibuprofeno en la zona de salud de Almaraz.

(iv) La prescripciónn se mantiene estable hasta mediados de 2018 que sufre un aumento que se mantiene (figura 3.2.8.5).

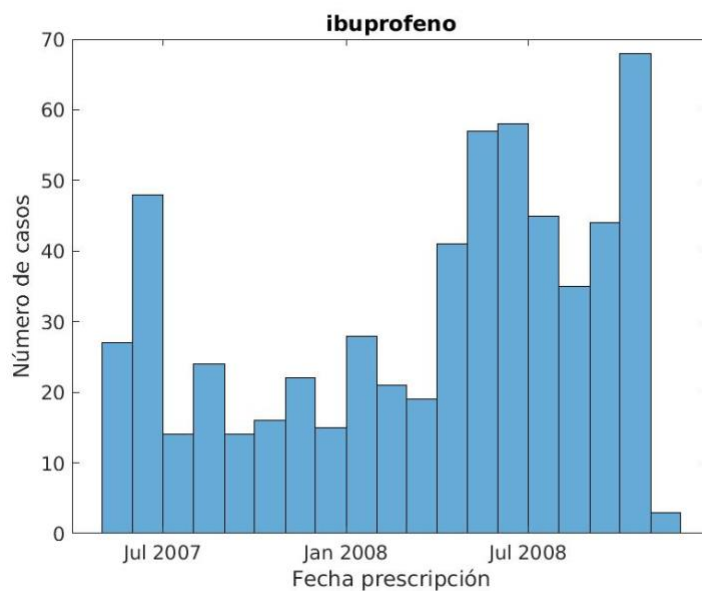


Figura 3.2.8.5. Histograma temporal de las recetas de ibuprofeno en la zona de salud de Almaraz.

- (v) La gran mayoría de los pacientes son crónicos, lo que produce que la mayoría de las prescripciones sean por una duración de más de 100 días, aunque es relevante el pico de corta duración (figura 3.2.8.6 y 3.2.8.7)

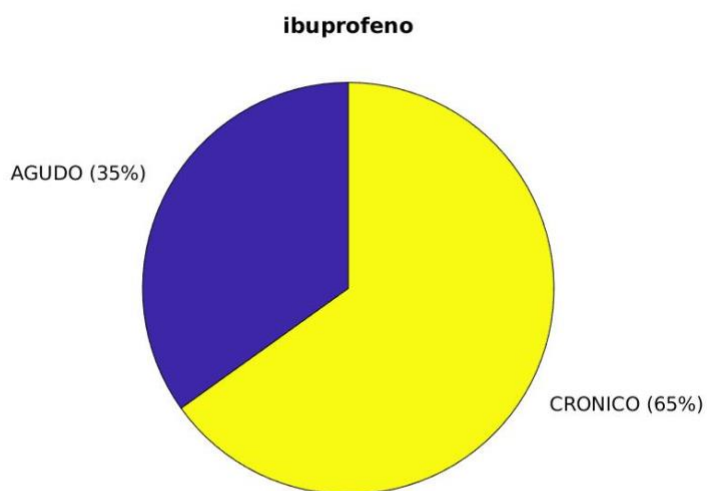


Figura 3.2.8.6. Distribución en crónico/agudo de los pacientes de ibuprofeno en la zona de salud de Almaraz.

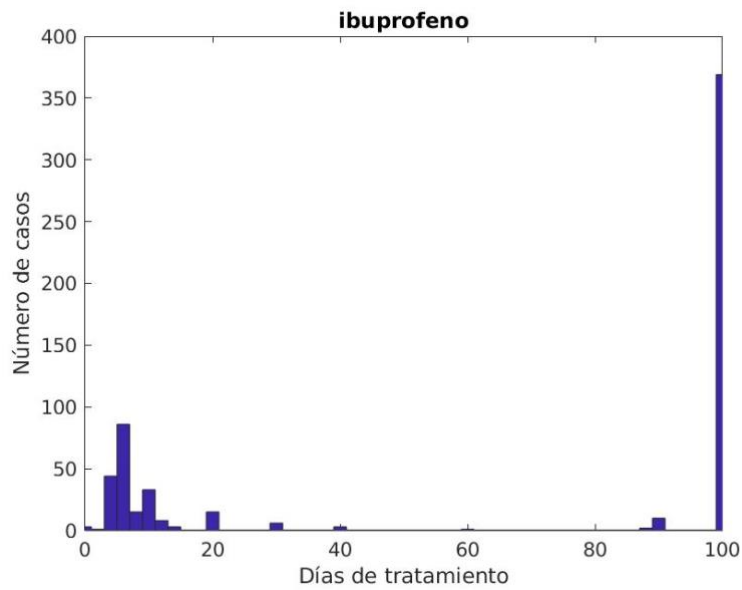


Figura 3.2.8.7. Histograma de días de tratamiento de ibuprofeno en la zona de salud de Almaraz.

- (i) Los ciclos recetados son mayoritariamente de una dosis cada 8 horas (figuras 3.2.8.8 y 3.2.8.9).

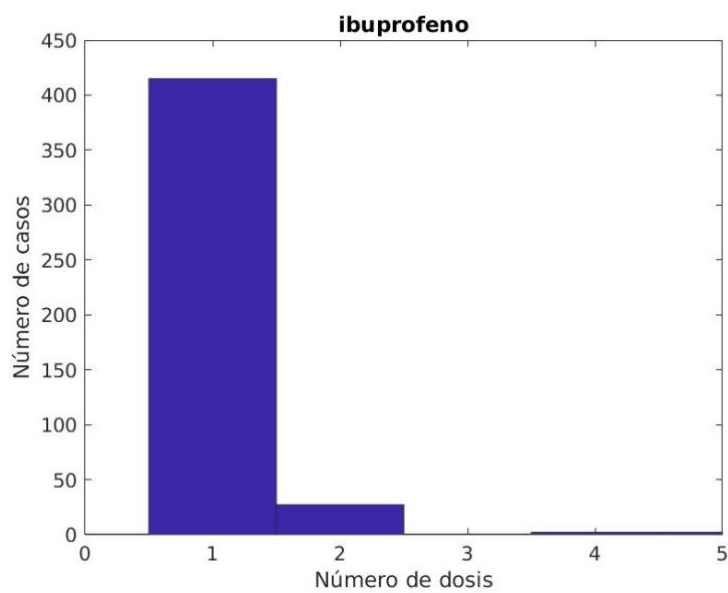


Figura 3.2.8.8. Histograma de número de dosis de ibuprofeno en la zona de salud de Almaraz.

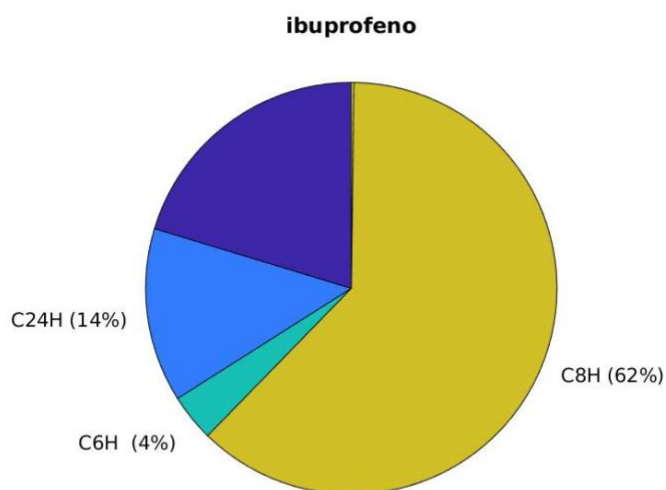


Figura 3.2.8.9. Distribución de los ciclos de ibuprofeno en la zona de salud de Almaraz.

(vii) Las recetas se hicieron de múltiples formas comerciales y genéricas del ibuprofeno, debido a los diferentes tipos de dolencias que trata.

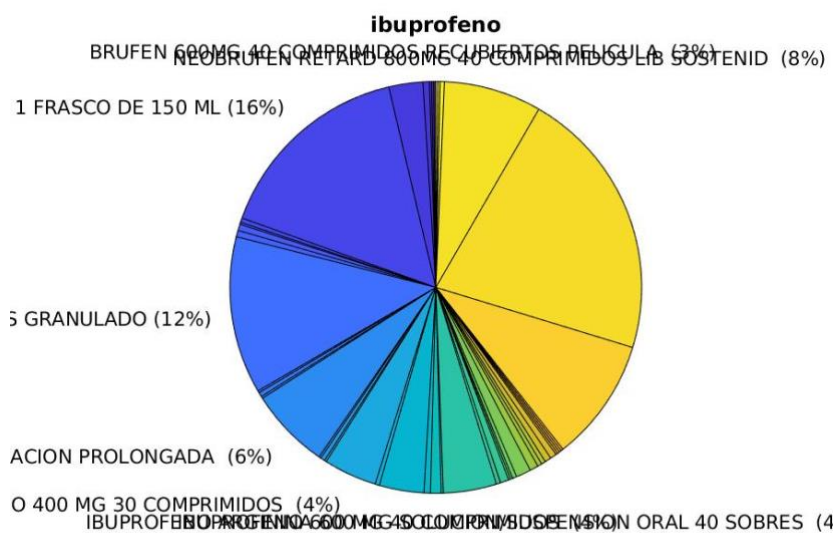


Figura 3.2.8.10. Distribución de diferentes medicamentos de ibuprofeno en la zona de salud de Almaraz.

En cuanto a las potenciales interacciones con alimentos, la siguiente tabla representa las interacciones encontradas en nuestra base de datos FARFOOD.

comp_id	comp_name	drug_id	tanimoto	drug_name	ind2drug
FDB008187	2-Methyl-1-phenyl-2-propanol	CHEMBL521	0,75	IBUPROFEN	12964
FDB008272	2-Oxo-3-phenylpropanoic acid	CHEMBL521	0,72093	IBUPROFEN	12964
FDB011631	3-Methyl-2-phenylbutanal	CHEMBL521	0,72973	IBUPROFEN	12964
FDB012830	(±)-Benzoin	CHEMBL521	0,73913	IBUPROFEN	12964
FDB015093	alpha,alpha-Dimethylphenethyl formate	CHEMBL521	0,725	IBUPROFEN	12964
FDB015098	Methyl 4-tert-butylphenylacetate	CHEMBL521	0,8	IBUPROFEN	12964
FDB022191	Mandelic acid	CHEMBL521	0,756098	IBUPROFEN	12964
FDB022236	Phenyllactic acid	CHEMBL521	0,72093	IBUPROFEN	12964
FDB098134	Tropic acid	CHEMBL521	0,789474	IBUPROFEN	12964
FDB098135	Talose	CHEMBL521	0,789474	IBUPROFEN	12964

Tabla 3.2.8. Compuestos con similitud estructural al ibuprofeno en FARFOOD.

Alrededor de una decena de compuestos presentes en alimentos tenían una similitud estructural razonable (no mayor de 0.8) al ibuprofeno. Varios ácidos como el mandélico (presente en almendra amarga, manzana) podrían interaccionar con el ibuprofeno.

3.2.9. Isosorbida

La isosorbida pertenece al grupo farmacoterapéutico de los vasodilatadores usados en enfermedades cardíacas y está indicado en la profilaxis y tratamiento de la angina de pecho.

La isosorbida es un nitrato orgánico que actúa relajando directamente la fibra muscular lisa vascular. A dosis terapéuticas produce vasodilatación venosa fundamentalmente y a dosis elevadas produce una vasodilatación a nivel arterial. El principal efecto beneficioso de los nitratos es la disminución de la precarga cardíaca y la reducción de trabajo que ésta lleva consigo (Isosorbida, 2021).

Según DrugStats, la isosorbida fue el medicamento número 114 con más prescrito en Estados Unidos en 2020 (5,795,198 recetas para 1,395,825 pacientes), y subiendo 9 puestos en los medicamentos más prescritos desde el año 2019. Analizando el consumo de isosorbida en la Zona Básica de Salud de Almaraz, se observaron los siguientes resultados:

- (i) La distribución entre sexos era mayor en los hombres, un 63% frente a un 37% (figura 3.2.9.1).

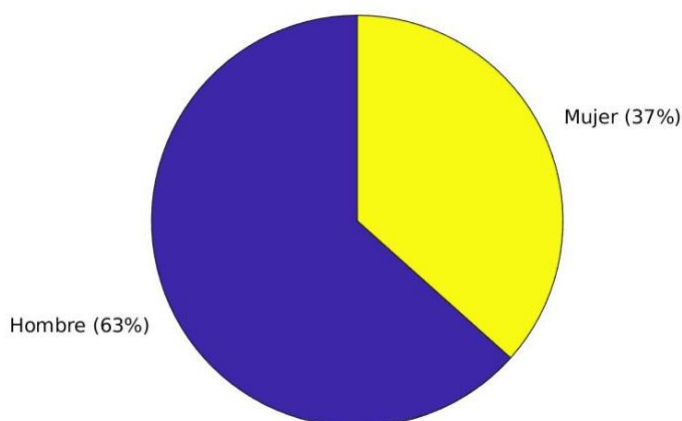


Figura 3.2.9.1. Distribución en sexos de las recetas de isosorbida en la zona de salud de Almaraz.

(ii) La edad de los pacientes se sitúa a partir de los 45 años siendo máxima a los 80 años de edad (figura 3.2.9.2), por lo que el tipo de receta usado es mixta RE/RI (figura 3.2.9.3).

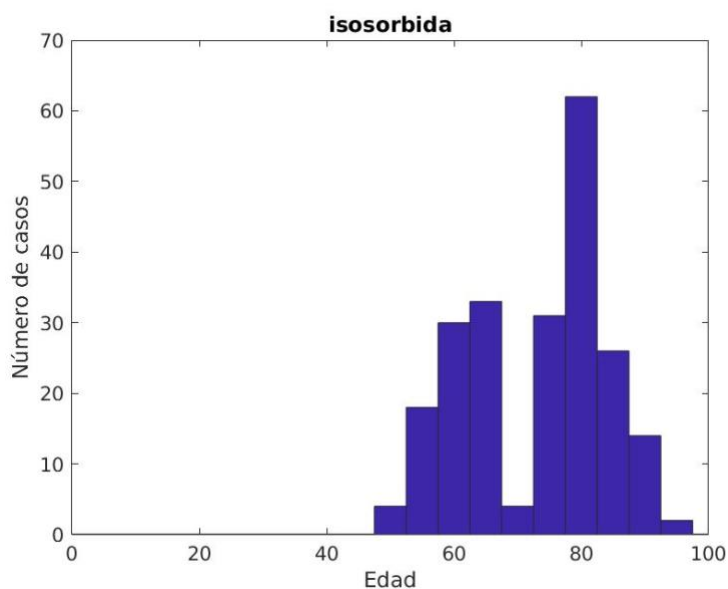


Figura 3.2.9.2. Histograma de edades de pacientes con isosorbida en la zona de salud de Almaraz.

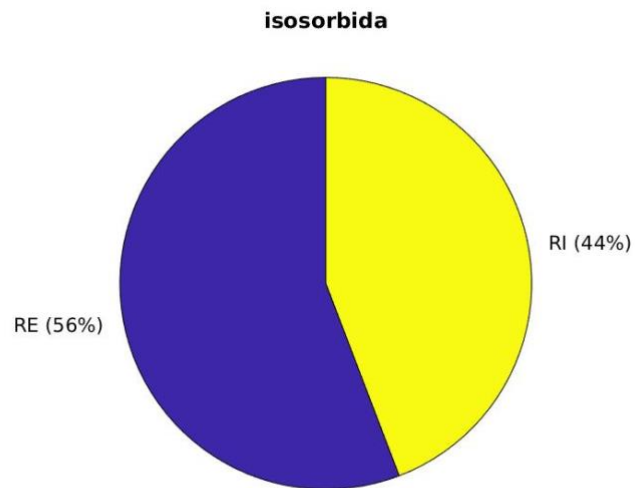


Figura 3.2.9.3. Distribución de los tipos de recetas de isosorbida en la zona de salud de Almaraz.

- (iii) La mayoría de los tratamientos consultados ya estaban terminados (figura 3.2.9.4).

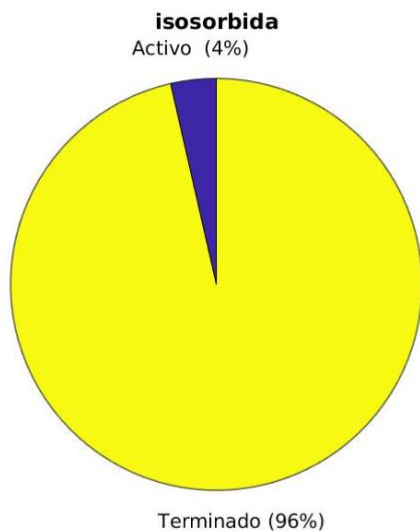


Figura 3.2.9.4. Distribución de estado de las recetas de isosorbida en la zona de salud de Almaraz.

- (iv) La prescripción se ha ido reduciendo a lo largo de los años aunque en la zona de salud de Almaraz es escasa (figura 3.2.9.5).

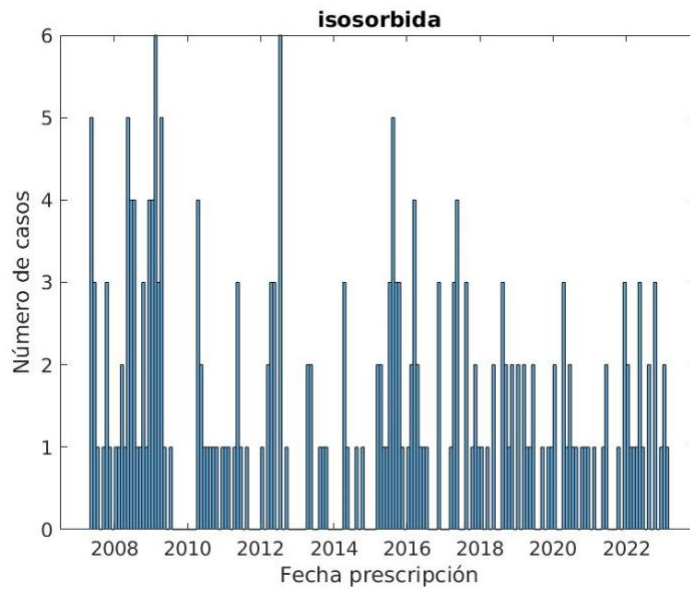


Figura 3.2.9.5. Histograma temporal de las recetas de isosorbida en la zona de salud de Almaraz.

- (v) La mayoría de los pacientes son crónicos, lo que produce que la mayoría de las prescripciones sean por una duración de más de 100 días (figura 3.2.9.6 y 3.2.9.7)

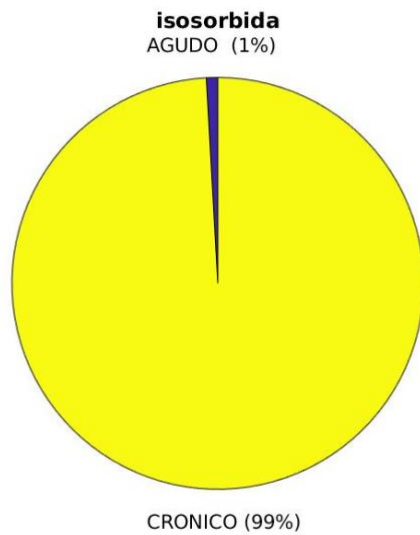


Figura 3.2.9.6. Distribución en crónico/agudo de los pacientes de isosorbida en la zona de salud de Almaraz.

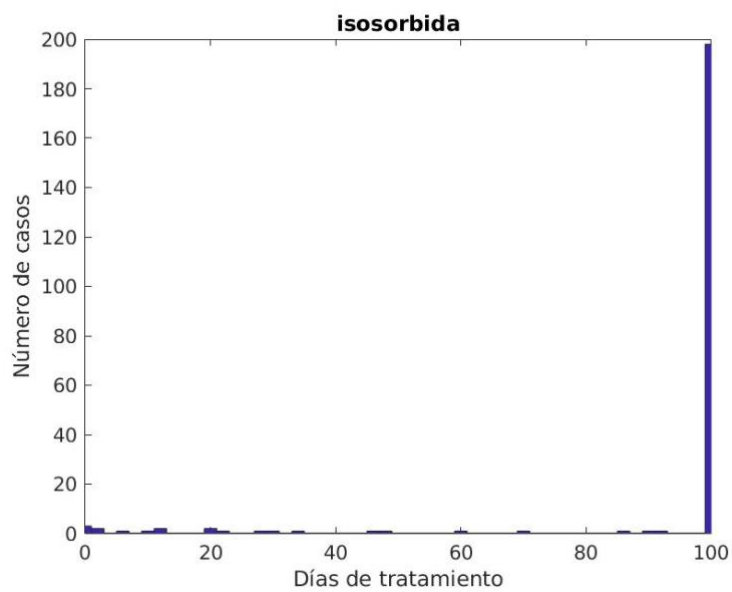


Figura 3.2.9.7. Histograma de días de tratamiento de isosorbida en la zona de salud de Almaraz.

- (vi) Los ciclos recetados son mayoritariamente de una dosis cada 24 horas (figuras 3.2.9.8 y 3.2.9.9).

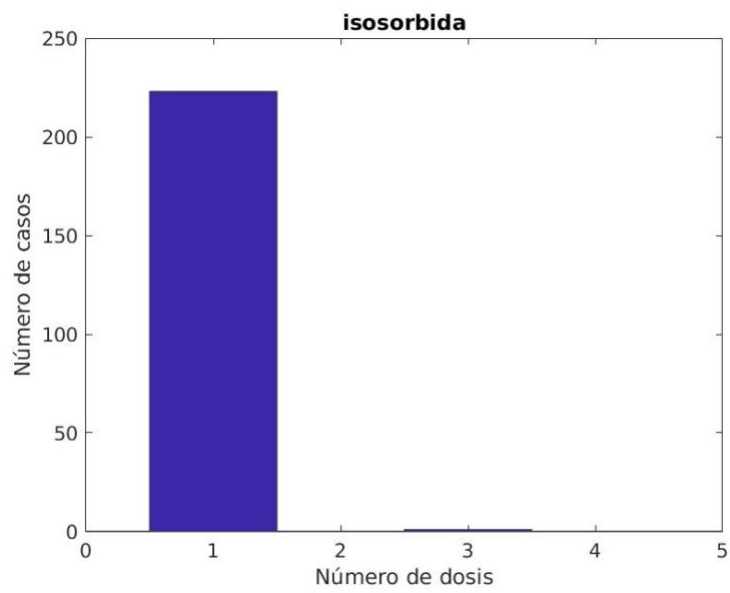


Figura 3.2.9.8. Histograma de número de dosis de isosorbida en la zona de salud de Almaraz.

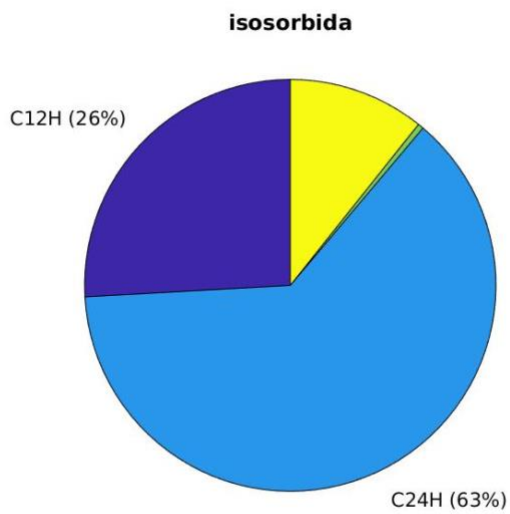


Figura 3.2.9.9. Distribución de los ciclos de isosorbida en la zona de salud de Almaraz.

(vii) Las recetas se hicieron de varias formas comerciales de medicamentos, siendo ligeramente mayoritario los envases de comprimidos de Uniket retard 50 (figura 3.2.9.10).

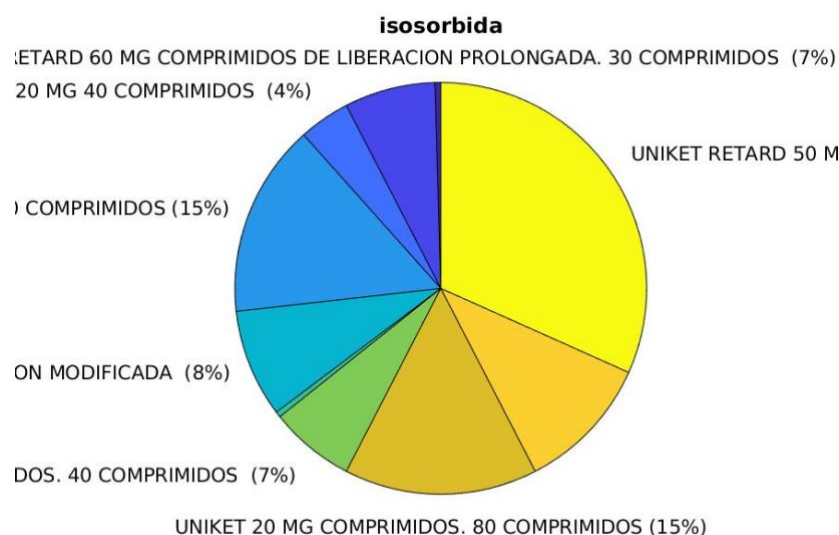


Figura 3.2.9.10. Distribución de diferentes medicamentos de isosorbida en la zona de salud de Almaraz.

En cuanto a las potenciales interacciones con alimentos, la siguiente tabla representa las interacciones encontradas en nuestra base de datos FARFOOD.

comp_id	comp_name	drug_id	tanimoto	drug_name	ind2drug
FDB022537	1-Deoxy-D-xylulose	CHEMBL1200660	0,806452	ISOSORBIDE	9631
FDB098382	Conduritol B epoxide	CHEMBL1200660	0,710526	ISOSORBIDE	9631
FDB098404	alpha-D-Allofuranose	CHEMBL1200660	0,756757	ISOSORBIDE	9631

Tabla 3.2.9. Compuestos con posibles interacciones con isosorbida.

Había 3 potenciales compuestos con similitud estructural razonable (máximo 0.8) a la isosorbida. Entre ellos dos carbohidratos del tipo pentosa (xilulosa y alofuranosa) que se han detectado en la carne de cerdo, pollo y pato.

3.2.10. Levetiracetam

El levetiracetam pertenece al grupo farmacoterapéutico de los antiepilépticos y está indicado para tratar las convulsiones de inicio parcial. El mecanismo de acción de levetiracetam está por descubrir pero hay estudios que indican que afecta a los niveles intraneuronales de calcio, reduciendo la excitación anormal en el cerebro (Levetiracetam, 2016).

Según DrugStats, el levetiracetam fue el medicamento número 92 con más prescrito en Estados Unidos en 2020 (7,967,535 recetas para 1,469,443 pacientes), y subiendo 5 puestos en los medicamentos más prescritos desde el año 2019. Analizando el consumo de levetiracetam en la Zona Básica de Salud de Almaraz, se observaron los siguientes resultados:

- (i) La distribución entre sexos era ligeramente mayor en las mujeres, un 56 frente a un 44% (figura 3.2.10.1).

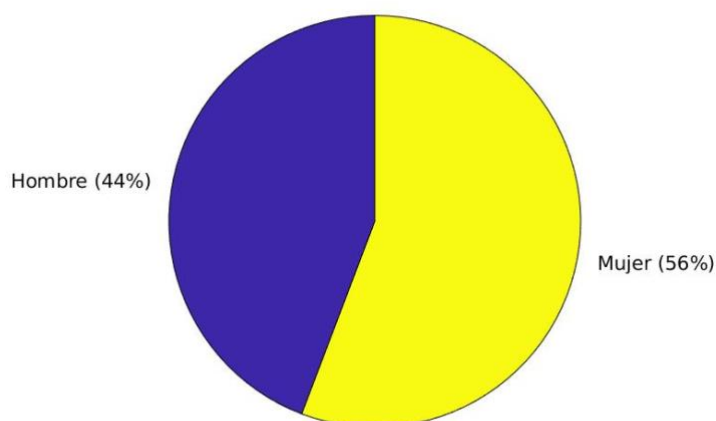


Figura 3.2.10.1. Distribución en sexos de las recetas de levetiracetam en la zona de salud de Almaraz.

- (ii) La edad de los pacientes se sitúa adultos con un pico alrededor de los 30 años y otro alrededor de los 70 años (figura 3.2.10.2), por lo que el tipo de receta usado esta muy igualado (figura 3.2.10.3).

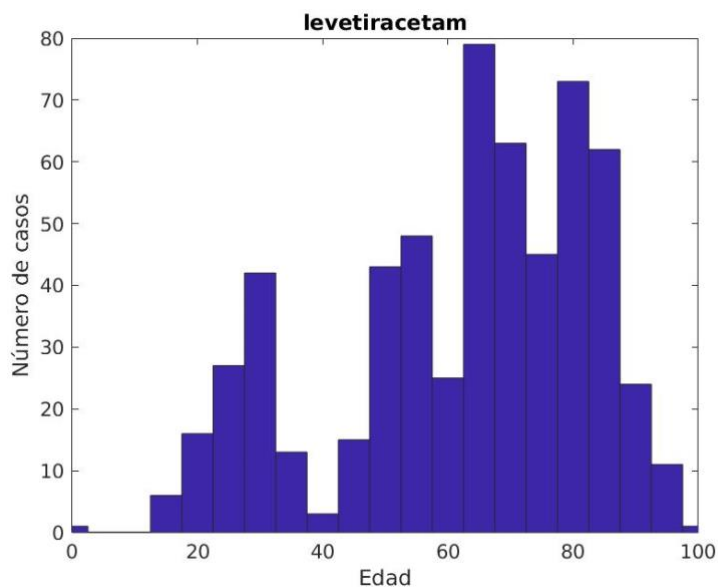


Figura 3.2.10.2. Histograma de edades de pacientes con levetiracetam en la zona de salud de Almaraz.

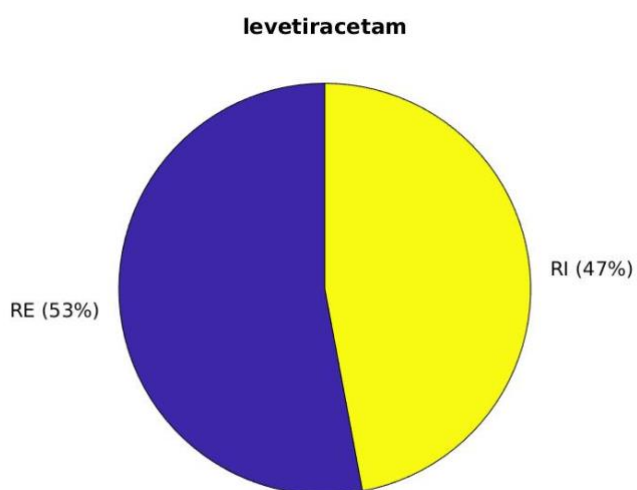


Figura 3.2.10.3. Distribución de los tipos de recetas de levetiracetam en la zona de salud de Almaraz.

(iii) La mayoría de los tratamientos consultados ya estaban terminados (figura 3.2.10.4).

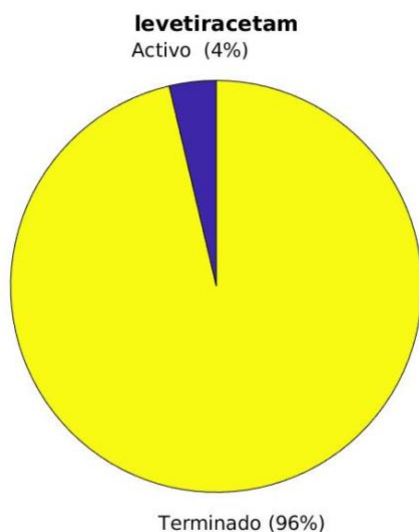


Figura 3.2.10.4. Distribución de estado de las recetas de levetiracetam en la zona de salud de Almaraz.

(iv) La prescripción fue en aumento desde 2012, alcanzó el máximo en 2018 y volviendo a descender en 2020 donde se estabiliza (figura 3.2.10.5).

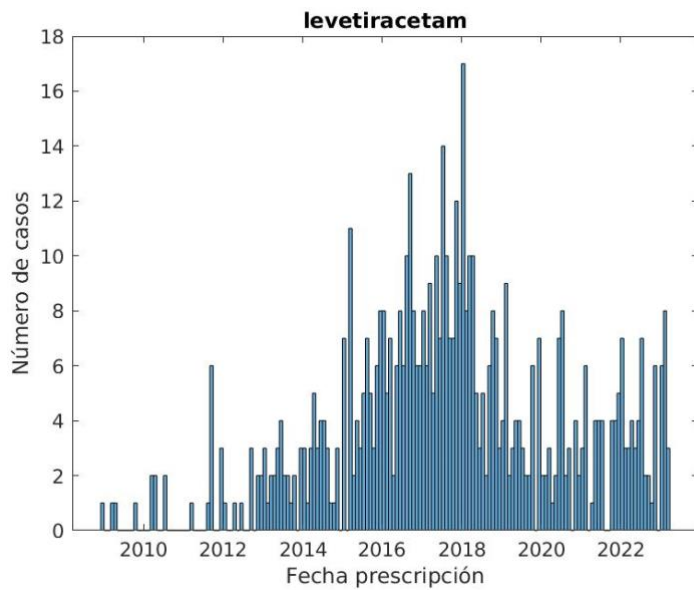


Figura 3.2.10.5. Histograma temporal de las recetas de levetiracetam en la zona de salud de Almaraz.

- (v) La mayoría de los pacientes son crónicos, lo que produce que la mayoría de las prescripciones sean por una duración de más de 100 días (figura 3.2.10.6 y 3.2.10.7)

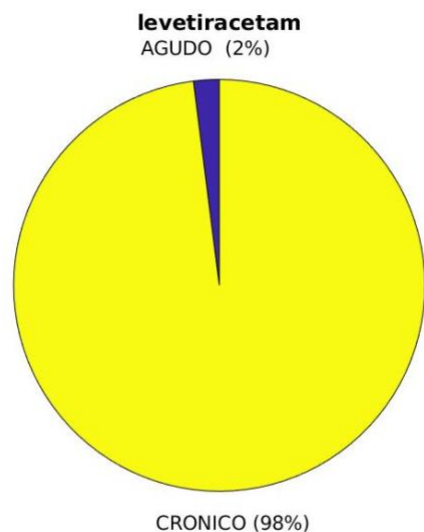


Figura 3.2.10.6. Distribución en crónico/agudo de los pacientes de levetiracetam en la zona de salud de Almaraz.

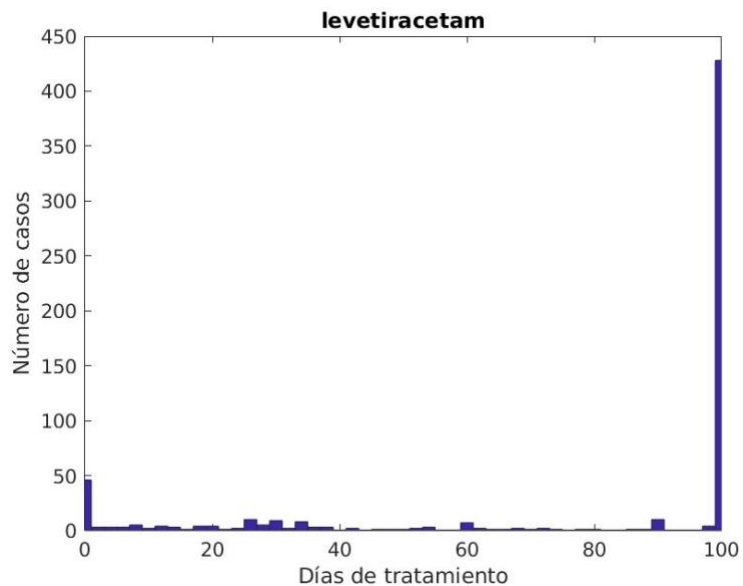


Figura 3.2.10.7. Histograma de días de tratamiento de levetiracetam en la zona de salud de Almaraz.

(vi) Los ciclos recetados son mayoritariamente de una dosis cada 12 horas (figuras 3.2.10.8 y 3.2.10.9).

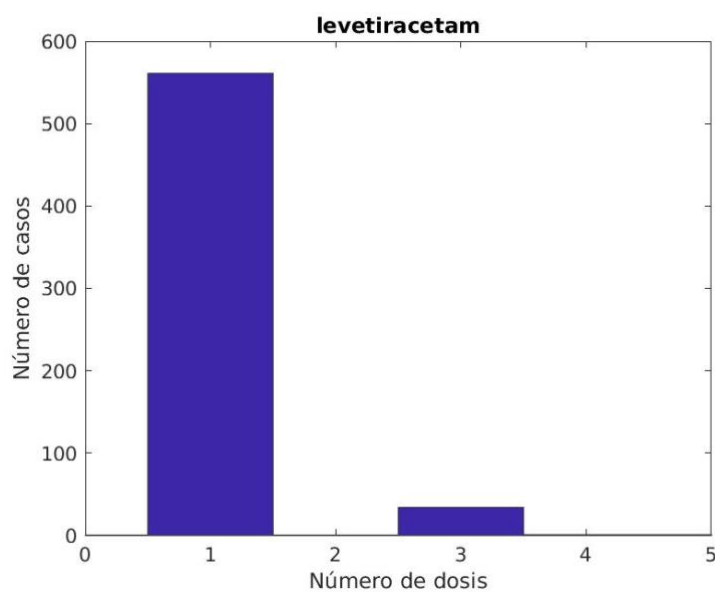


Figura 3.2.10.8. Histograma de número de dosis de levetiracetam en la zona de salud de Almaraz.

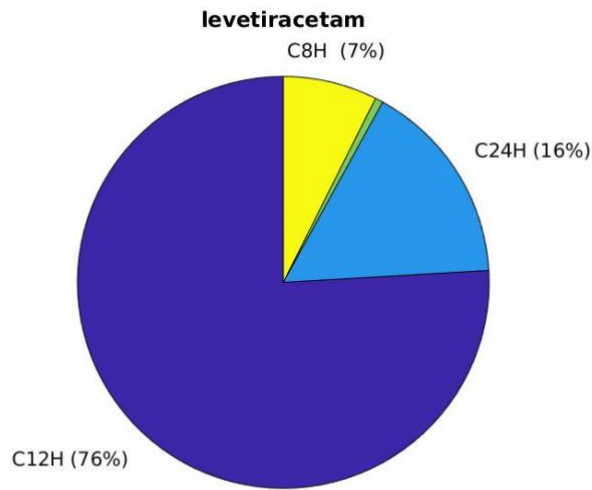


Figura 3.2.10.9. Distribución de los ciclos de levetiracetam en la zona de salud de Almaraz.

(vii) Las recetas se hicieron de múltiples formas comerciales, mayoritariamente genéricos (figura 3.2.10.10).

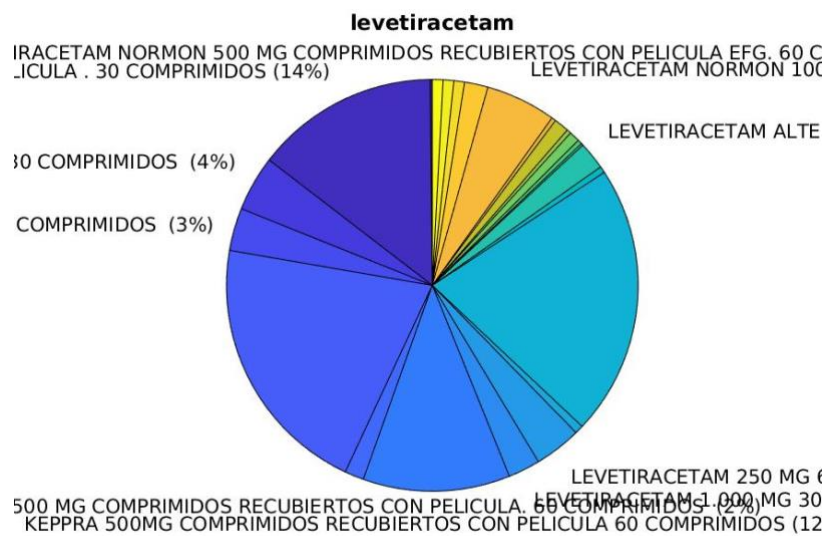


Figura 3.2.10.10. Distribución de diferentes medicamentos de levetiracetam en la zona de salud de Almaraz.

En cuanto a las potenciales interacciones con alimentos, la siguiente tabla representa las interacciones encontradas en nuestra base de datos FARFOOD.

comp_id	comp_name	drug_id	tanimoto	drug_name	ind2drug
FDB010658	L,L-Cyclo(prolylalanyl)	CHEMBL1286	0,708333	LEVETIRACETAM	3716
FDB012126	(3xi,6xi)-Cyclo(alanylvalyl)	CHEMBL1286	0,804878	LEVETIRACETAM	3716
FDB012611	L,L-Cyclo(leucylprolyl)	CHEMBL1286	0,708333	LEVETIRACETAM	3716

Tabla 3.2.10. Interacciones posibles del levetiracetam.

El levetiracetam tiene tres posibles interacciones con compuestos alimentarios, que son derivados de aminoácidos que han sido encontrados en el cacao.

3.2.11. Lisdexanfetamina

La lisdexanfetamina pertenece al grupo farmacoterapéutico de los antiepilépticos y está indicado para tratar las convulsiones de inicio parcial. El mecanismo de acción de lisdexanfetamina está por descubrir pero hay estudios que indican que afecta a los niveles intraneuronales de calcio, reduciendo la excitación anormal en el cerebro (Lisdexanfetamina, 2020).

Según DrugStats, la lisdexanfetamina fue el medicamento número 85 con más prescrito en Estados Unidos en 2020 (78,647,783 recetas para 11,326,189 pacientes), y bajando 6 puestos en los medicamentos más prescritos desde el año 2019. Analizando el consumo de lisdexanfetamina en la Zona Básica de Salud de Almaraz, se observaron los siguientes resultados:

- (i) La distribución entre sexos era mayoritaria en hombres, un 65% frente a un 35% (figura 3.2.11.1).

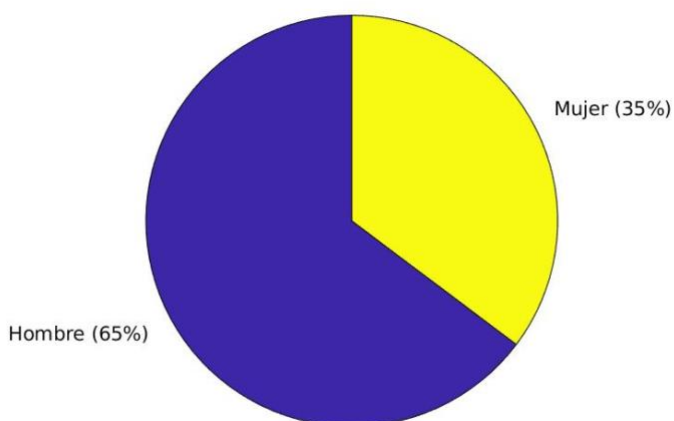


Figura 3.2.11.1. Distribución en sexos de las recetas de lisdexanfetamina en la zona de salud de Almaraz.

(ii) La edad de los pacientes se sitúa ente los 10 y 20 años de edad (figura 3.2.11.2), por lo que el tipo de receta usado es RE (figura 3.2.11.3).

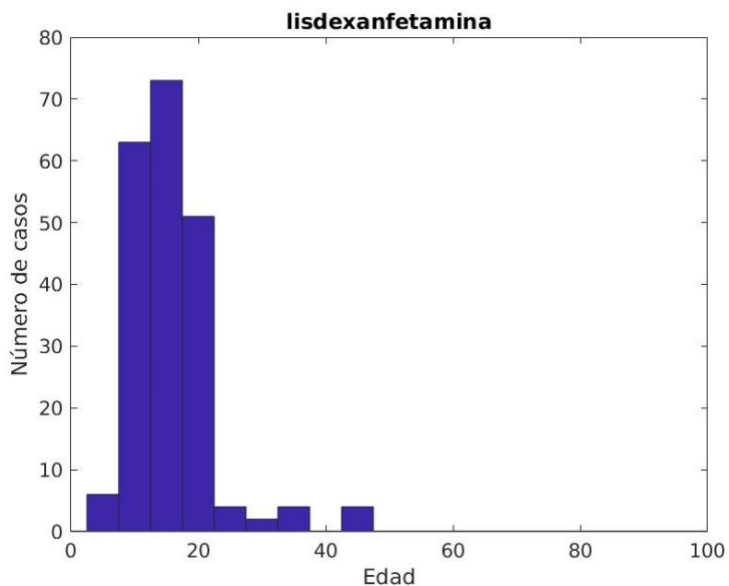


Figura 3.2.11.2. Histograma de edades de pacientes con lisdexanfetamina en la zona de salud de Almaraz.

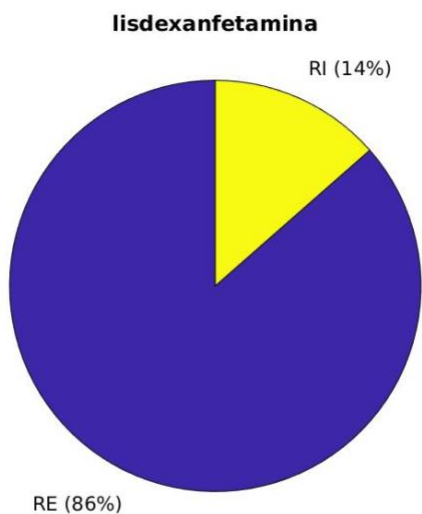


Figura 3.2.11.3. Distribución de los tipos de recetas de lisdexanfetamina en la zona de salud de Almaraz.

(iii) Como pasa en la mayoría de los medicamentos analizados, la mayoría de los tratamientos consultados ya estaban terminados (figura 3.2.11.4).

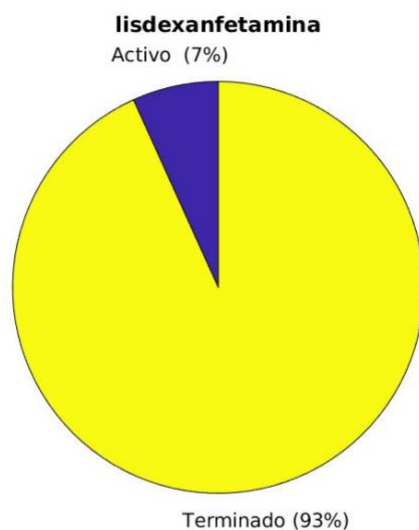


Figura 3.2.11.4. Distribución de estado de las recetas de lisdexanfetamina en la zona de salud de Almaraz.

(iv) La prescripciónn se mantiene se mantiene estable, aunque hubo un incremento significativo en el año 2017 (figura 3.2.11.5).

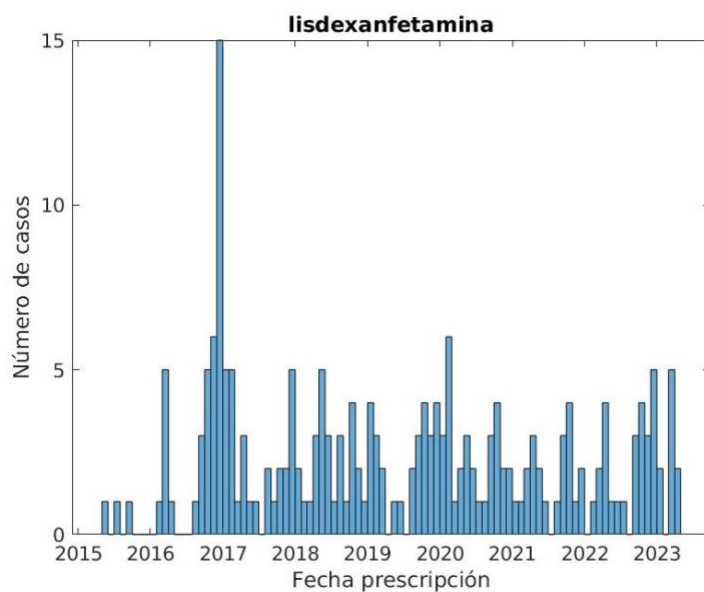


Figura 3.2.11.5. Histograma temporal de las recetas de lisdexanfetamina en la zona de salud de Almaraz.

- (v) La mayoría de los pacientes son crónicos, lo que produce que la mayoría de las prescripciones sean por una duración de más de 100 días (figura 3.2.11.6 y 3.2.11.7)

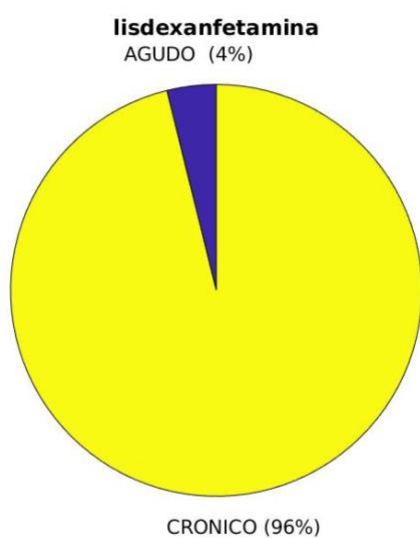


Figura 3.2.11.6. Distribución en crónico/agudo de los pacientes de lisdexanfetamina en la zona de salud de Almaraz.

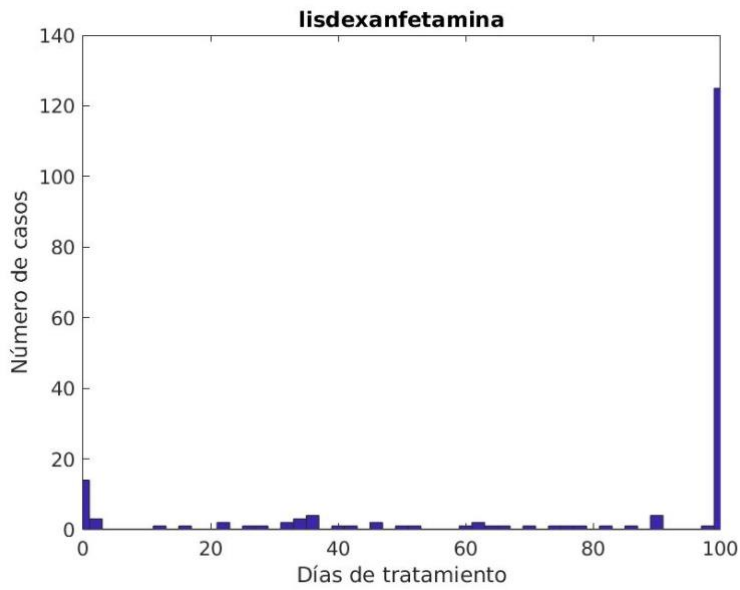


Figura 3.2.11.7. Histograma de días de tratamiento de lisdexanfetamina en la zona de salud de Almaraz.

(vi) Los ciclos recetados son mayoritariamente de una dosis cada 24 horas (figuras 3.2.11.8 y 3.2.11.9).

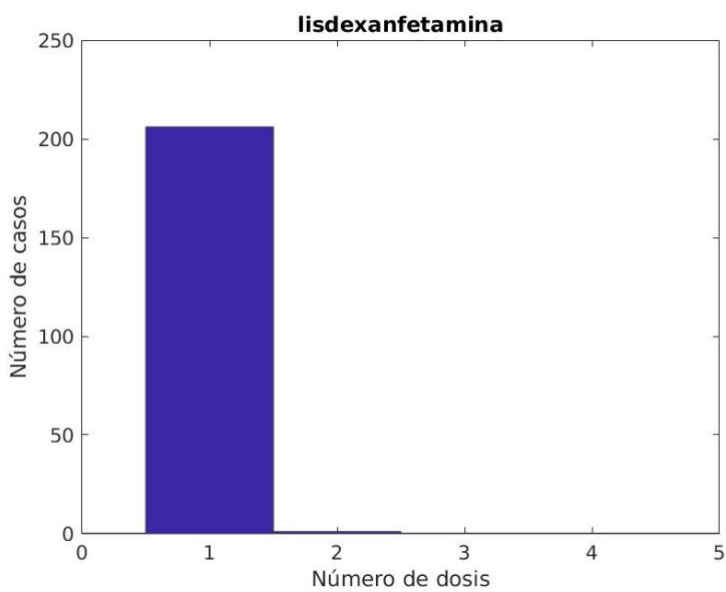


Figura 3.2.11.8. Histograma de número de dosis de lisdexanfetamina en la zona de salud de Almaraz.

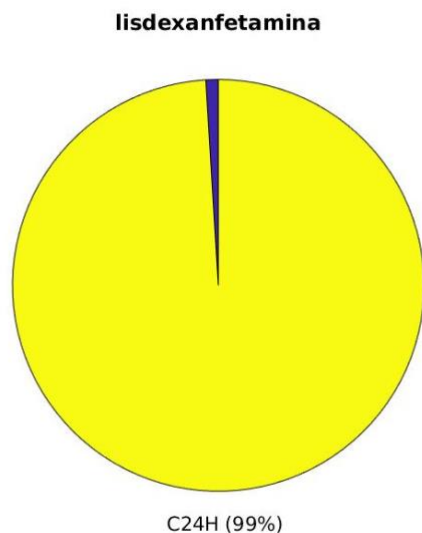


Figura 3.2.11.9. Distribución de los ciclos de lisdexanfetamina en la zona de salud de Almaraz.

(vii) Las recetas se hicieron de varias formas comerciales de medicamentos, siendo mayoritario los envases de comprimidos de Elvanse 50 mg (figura 3.2.11.10).

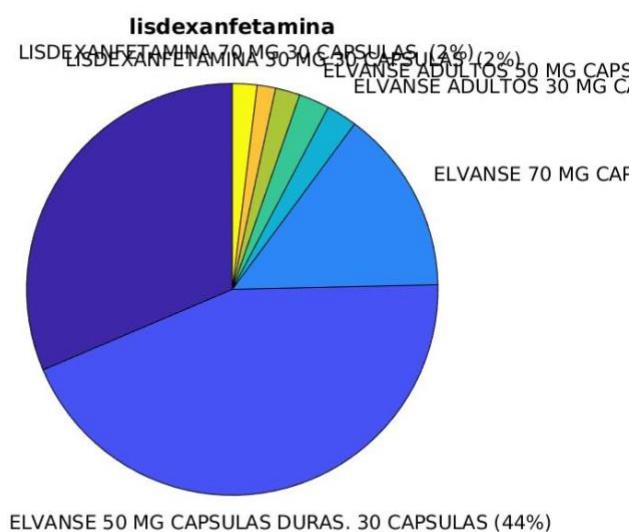


Figura 3.2.11.10. Distribución de diferentes medicamentos de lisdexanfetamina en la zona de salud de Almaraz.

En cuanto a las potenciales interacciones con alimentos, la siguiente tabla representa las interacciones encontradas en nuestra base de datos FARFOOD.

comp_id	comp_name	drug_id	tanimoto	drug_name	ind2drug
FDB018079	Cycloluropeptide A	CHEMBL1201222	0,730769	LISDEXAMFETAMINE	12873
FDB019056	Cyclo(glycylglycylleucylleucylleucylprolylprolylphenylalanyl)	CHEMBL1201222	0,730769	LISDEXAMFETAMINE	12873

Tabla 3.2.11. Compuestos con posible interacción al la lisdexanfetamina.

Dos oligopéptidos tenían una similitud estructural con la lisdexanfetamina; curiosamente, estos oligopéptidos han sido detectados en la semilla de lino, un componente cada vez más utilizado en nutrición funcional. En la siguiente figura se puede observar la similitud estructural de la cycloluropeptide A con la lisdexanfetamina.

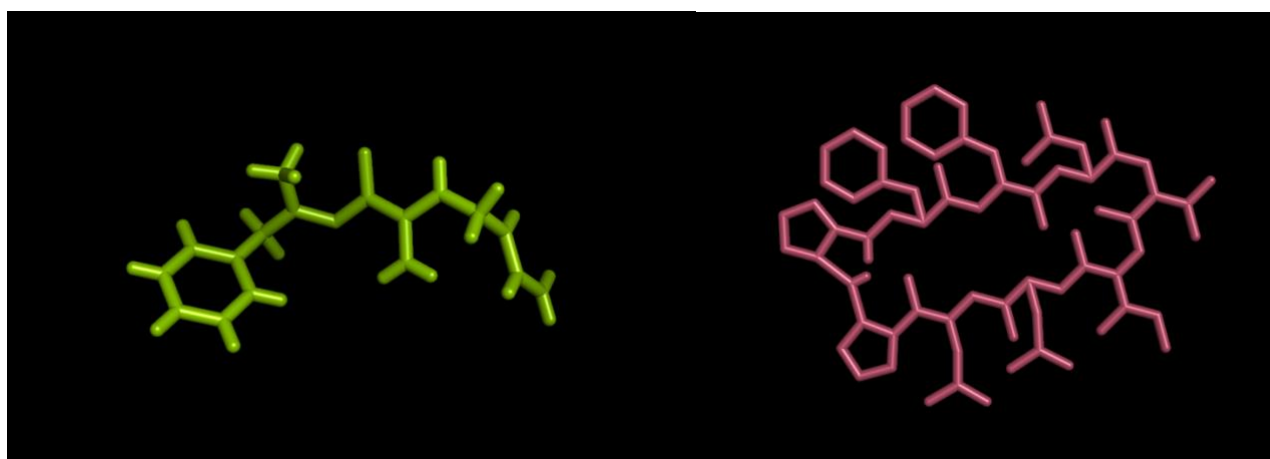


Figura 3.2.11.11. Lisdexanfetamina (izquierda) y cycloluropeptide A (derecha).

La única proteína diana conocida de la lisdexanfetamina es TAAR1 (*Trace amine-associated receptor 1*), un receptor para un tipo de aminas que pueden funcionar de neurotransmisores (Underhill *et al.*, 2019). Haciendo *docking* con DockThor para esta proteína con las dos moléculas, se observa que ambas interaccionan por la misma región de la proteína, apoyando la posibilidad de interacción entre ambas.

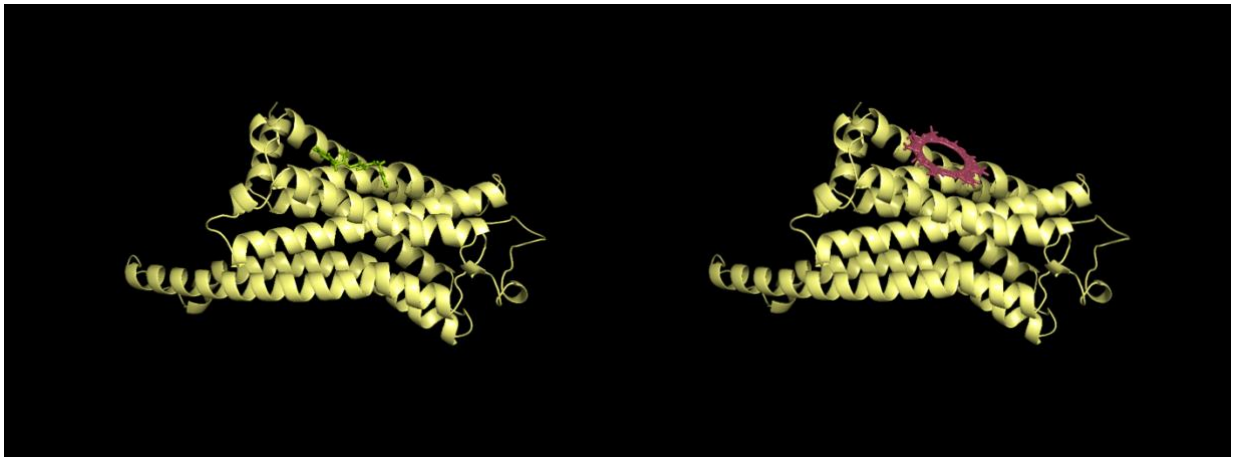


Figura 3.2.11.12. Resultado de docking de lisdexanfetamina y cyclolinopeptide A con TAAR1.

3.2.12. Lovastatina

La lovastatina es un principio activo perteneciente al grupo terapéutico de las estatinas que son fármacos que actúan inhibiendo la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) de forma competitiva y reversible. Esta enzima cataliza la conversión de HMG-CoA en mevalonato, un paso inicial y limitante de la biosíntesis del colesterol (Lovastatina 2021).

Las estatinas son los fármacos de elección para el tratamiento de las dislipemias, donde han demostrado disminuir el colesterol sérico sin efectos adversos importantes. La lovastatina en particular está indicada en el tratamiento de la hipercolesterolemia y la arteriosclerosis coronaria. En general es un fármaco bien tolerado, que tiene como efecto adverso más característico el dolor o debilidad muscular.

Según DrugStats, la lovastatina fue el medicamento número 99 con más prescrito en Estados Unidos en 2020 (7,033,634 recetas para 1,609,729 pacientes), y bajando 64 puestos en los medicamentos más prescritos desde el año 2019. Analizando el consumo de lovastatina en la Zona Básica de Salud de Almaraz, se observaron los siguientes resultados:

- (i) La distribución era similar entre hombres y mujeres (figura 3.2.12.1).

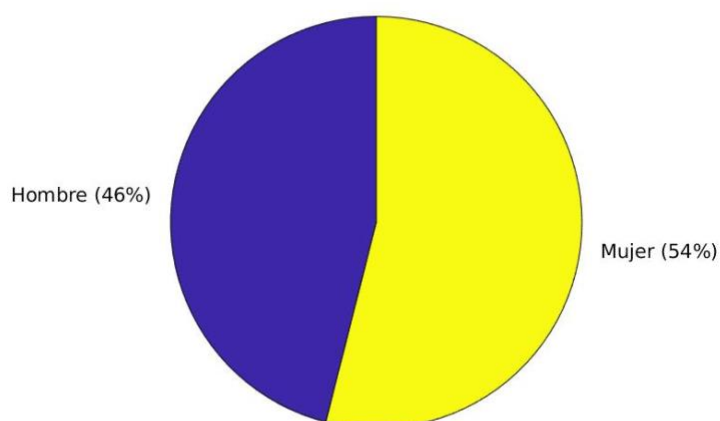


Figura 3.2.12.1. Distribución en sexos de las recetas de lovastatina en la zona de salud de Almaraz.

- (ii) La edad de los pacientes se sitúa ente los 65 y 85 años de edad (figura 3.2.12.2), por lo que el tipo de receta usado es RI (figura 3.2.12.3).

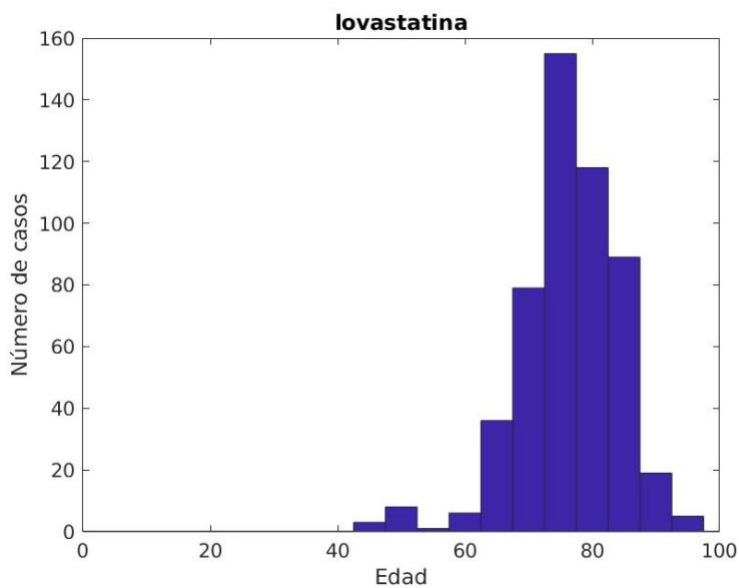


Figura 3.2.12.2. Histograma de edades de pacientes con lovastatina en la zona de salud de Almaraz.

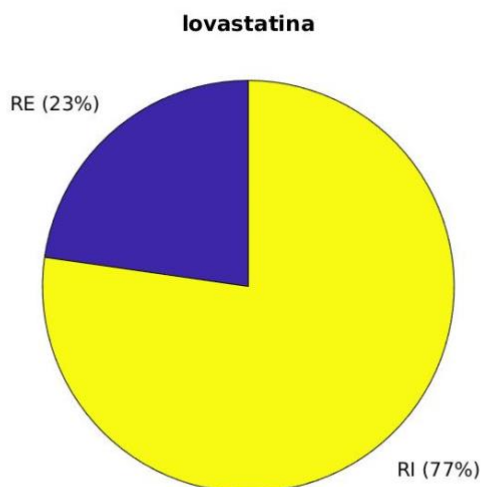


Figura 3.2.12.3. Distribución de los tipos de recetas de lovastatina en la zona de salud de Almaraz.

(iii) La mayoría de los tratamientos consultados ya estaban terminados (figura 3.2.12.4).

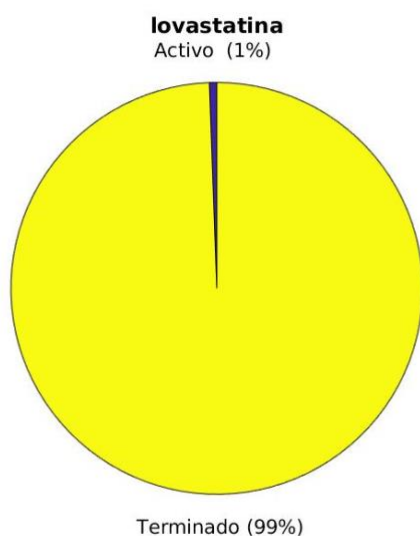


Figura 3.2.12.4. Distribución de estado de las recetas de lovastatina en la zona de salud de Almaraz.

(iv) La prescripciónn se derrumba notablemente desde al año 2010, desde el cual se mantiene estable (figura 3.2.12.5).

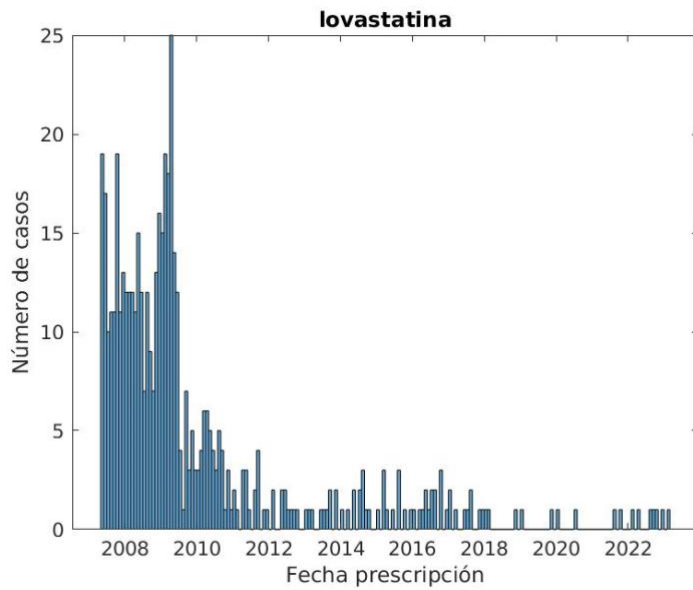


Figura 3.2.12.5. Histograma temporal de las recetas de lovastatina en la zona de salud de Almaraz.

- (v) La mayoría de los pacientes son crónicos, lo que produce que la mayoría de las prescripciones sean por una duración de más de 100 días (figura 3.2.12.6 y 3.2.12.7)

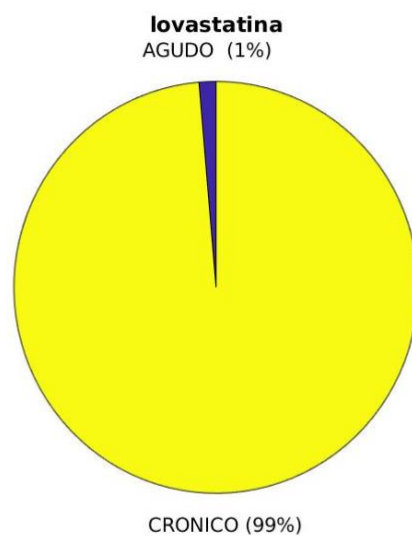


Figura 3.2.12.6. Distribución en crónico/agudo de los pacientes de lovastatina en la zona de salud de Almaraz.

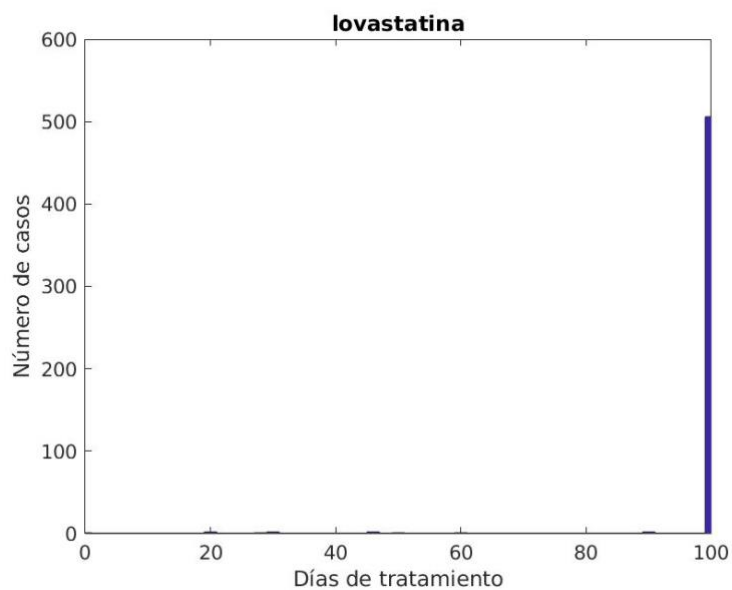


Figura 3.2.12.7. Histograma de días de tratamiento de lovastatina en la zona de salud de Almaraz.

(vi) Los ciclos recetados son casi exclusivamente una dosis cada 24 horas (figuras 3.2.12.8 y 3.2.12.9).

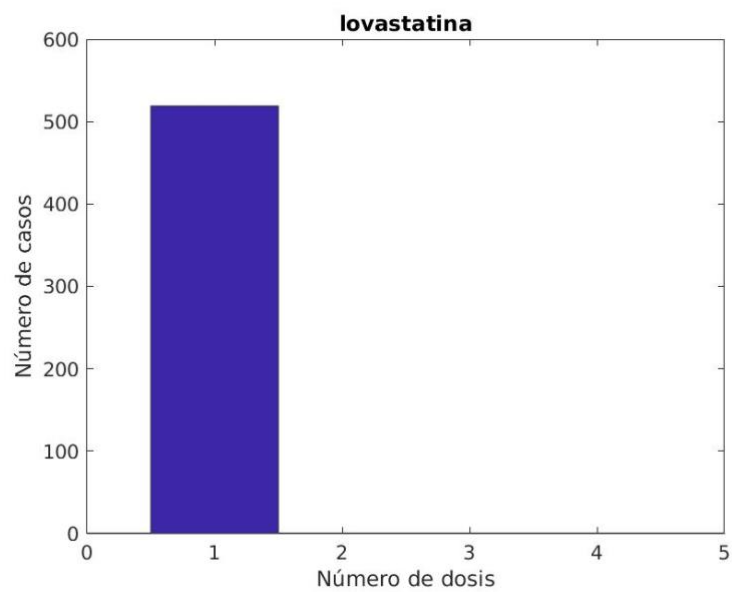


Figura 3.2.12.8. Histograma de número de dosis de lovastatina en la zona de salud de Almaraz.

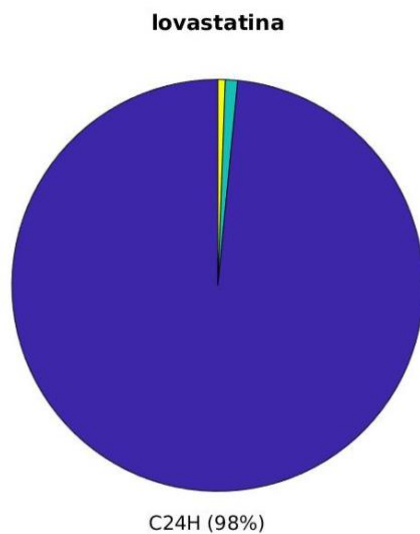


Figura 3.2.12.9. Distribución de los ciclos de lovastatina en la zona de salud de Almaraz.

(vii) Las recetas se hicieron de varias formas genéricas de lovastatina de 20 y 40 mg (figura 3.2.12.10).

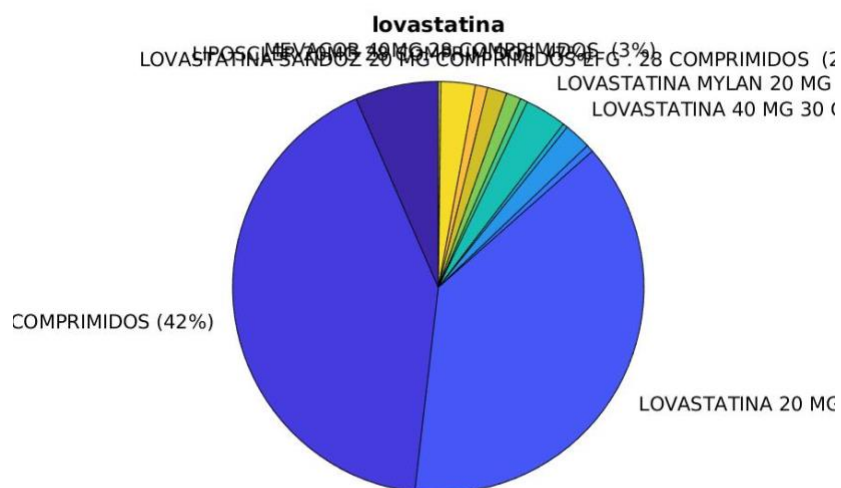


Figura 3.2.12.10. Distribución de diferentes medicamentos de lovastatina en la zona de salud de Almaraz.

La siguiente tabla representa las interacciones encontradas por la base de datos FARFOOD.

comp_id	comp_name	drug_id	tanimoto	drug_name	ind
FDB002877	2-Oxo-5,11(13)-eudesmadien-12,8-olide	CHEMBL503	0,705882	LOVASTATIN	
FDB003844	cis-Ligustilide	CHEMBL503	0,7625	LOVASTATIN	
FDB003923	Cnidilide	CHEMBL503	0,746835	LOVASTATIN	
FDB008759	alpha-Terpinyl pentanoate	CHEMBL503	0,702703	LOVASTATIN	
FDB009369	Ethyl abietate	CHEMBL503	0,72	LOVASTATIN	
FDB011813	(-)-(Z)-Tetrahydro-6-(2-pentenyl)-2H-pyran-2-one	CHEMBL503	0,702703	LOVASTATIN	
FDB012348	beta-Sitosterol palmitate	CHEMBL503	0,76	LOVASTATIN	
FDB012778	Perulactone	CHEMBL503	0,765432	LOVASTATIN	
FDB012817	Stigmasteryl palmitate	CHEMBL503	0,76	LOVASTATIN	
FDB013030	16-Acetylpriverogenin A	CHEMBL503	0,708861	LOVASTATIN	
FDB013406	Faradiol laurate	CHEMBL503	0,702703	LOVASTATIN	
FDB013407	Faradiol myristate	CHEMBL503	0,702703	LOVASTATIN	
FDB013408	Faradiol palmitate	CHEMBL503	0,702703	LOVASTATIN	
FDB013957	Ganodermic acid P2	CHEMBL503	0,732558	LOVASTATIN	
FDB014002	Ganoderic acid X	CHEMBL503	0,759036	LOVASTATIN	
FDB014003	Ganoderic acid Me	CHEMBL503	0,759036	LOVASTATIN	
FDB014303	Ganoderic acid Q	CHEMBL503	0,72093	LOVASTATIN	
FDB014427	Zeaxanthin dipalmitate	CHEMBL503	0,857143	LOVASTATIN	
FDB014430	8-Epiisovangustin	CHEMBL503	0,707317	LOVASTATIN	
FDB014553	(2S,4R)-p-Mentha-1(7),5-dien-2-ol acetate	CHEMBL503	0,730769	LOVASTATIN	
FDB015152	Campesteryl alpha-linolenate	CHEMBL503	0,721519	LOVASTATIN	
FDB015153	Campesteryl linoleate	CHEMBL503	0,721519	LOVASTATIN	
FDB015154	Campesteryl elaidate	CHEMBL503	0,76	LOVASTATIN	
FDB015155	Campesteryl stearate	CHEMBL503	0,76	LOVASTATIN	
FDB015156	Campesteryl brassidate	CHEMBL503	0,76	LOVASTATIN	
FDB015325	Fasciculic acid B	CHEMBL503	0,731707	LOVASTATIN	
FDB017049	Ganodermic acid TQ	CHEMBL503	0,785714	LOVASTATIN	
FDB018222	Uralenolide	CHEMBL503	0,85	LOVASTATIN	
FDB018833	beta-Sitosterol behenate	CHEMBL503	0,76	LOVASTATIN	
FDB019462	Cyclocalopin C1	CHEMBL503	0,704082	LOVASTATIN	
FDB022141	CE(18:2(9Z,12Z))	CHEMBL503	0,721519	LOVASTATIN	
FDB022167	CE(16:1(9Z))	CHEMBL503	0,76	LOVASTATIN	
FDB022299	CE(16:0)	CHEMBL503	0,76	LOVASTATIN	
FDB022932	CE(12:0)	CHEMBL503	0,76	LOVASTATIN	
FDB023174	CE(5:0)	CHEMBL503	0,746667	LOVASTATIN	
FDB024041	CE(14:0)	CHEMBL503	0,76	LOVASTATIN	
FDB024043	CE(22:0)	CHEMBL503	0,76	LOVASTATIN	
FDB024050	CE(20:3(8Z,11Z,14Z))	CHEMBL503	0,721519	LOVASTATIN	
FDB024051	CE(22:2(13Z,16Z))	CHEMBL503	0,721519	LOVASTATIN	

FDB024052	CE(19:0)	CHEMBL503	0,76	LOVASTATIN	
FDB024053	CE(20:0)	CHEMBL503	0,76	LOVASTATIN	
FDB097341	Piceid (cis-)	CHEMBL503	0,857143	LOVASTATIN	

Tabla 3.2.12. Compuestos con similitud estructural a la lovastatina según FARFOOD.

Como se puede ver, más de 40 compuestos presentaban similitud estructural con la lovastatina, de la familia de los lípidos y derivados de ácidos grasos, que están presentes en varios alimentos grasos. Aunque puede ser interesante esta posible interacción, debido a la escasa utilización de la lovastatina en la zona de salud de Almaraz dejamos de explorar esta relación.

3.2.13. Memantina

La memantina es un fármaco perteneciente al grupo farmacoterapéutico “otros fármacos antidepresión”. Está indicado para formas de Alzheimer de moderada a grave en pacientes adultos. Son fármacos de diagnóstico hospitalario y su prescripción está sometida a un visado previo (Memantina 2018).

Este fármaco es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, de afinidad moderada y voltaje dependiente. Modula los efectos de los niveles tónicos de glutamato elevados patológicamente que pueden ocasionar disfunción neuronal. Los efectos adversos más frecuentes son los neurológicos: alucinaciones, dolor de cabeza, vértigo, confusión y fatiga.

Según DrugStats, la memantina fue el medicamento número 152 con más prescrito en Estados Unidos en 2020 (3,928,015 recetas para 815,190 pacientes), y subiendo 17 puestos en los medicamentos más prescritos desde el año 2019. Analizando el consumo de memantina en la Zona Básica de Salud de Almaraz, se observaron los siguientes resultados:

- (i) La distribución era mayoritaria en mujeres (figura 3.2.13.1).

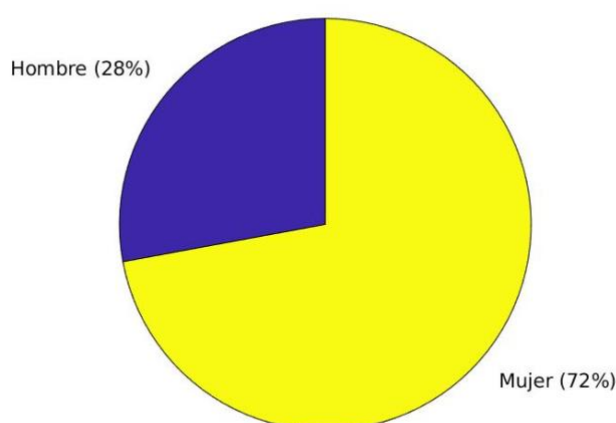


Figura 3.2.13.1. Distribución en sexos de las recetas de memantina en la zona de salud de Almaraz.

- (ii) La edad de los pacientes se sitúa ente los 70 y 90 años de edad (figura 3.2.13.2), por lo que el tipo de receta usado es RE (figura 3.2.13.3).

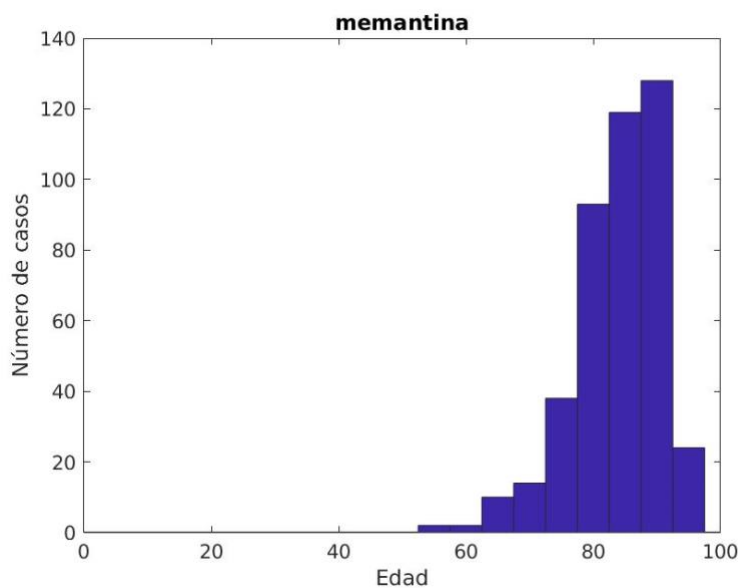


Figura 3.2.13.2. Histograma de edades de pacientes con memantina en la zona de salud de Almaraz.

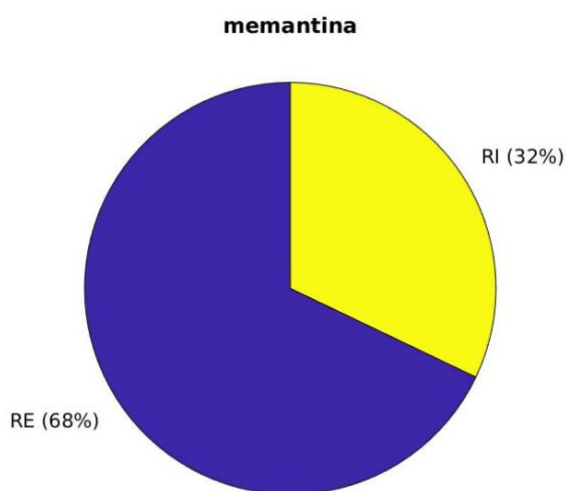


Figura 3.2.13.3. Distribución de los tipos de recetas de memantina en la zona de salud de Almaraz.

(iii) La mayoría de los tratamientos consultados ya estaban terminados, como suele pasar en todos los fármacos analizados (figura 3.2.13.4).

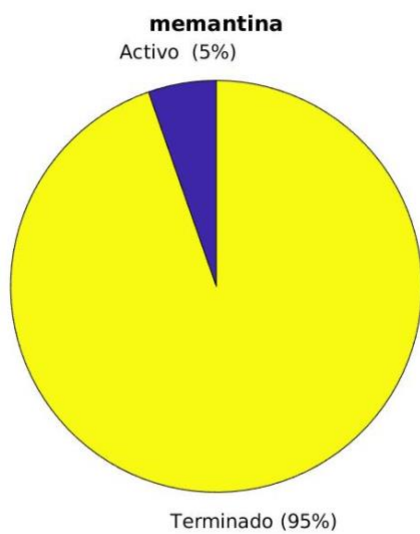


Figura 3.2.13.4. Distribución de estado de las recetas de memantina en la zona de salud de Almaraz.

(iv) La prescripci3n crece a partir del 2013 y se estabiliza (figura 3.2.13.5).

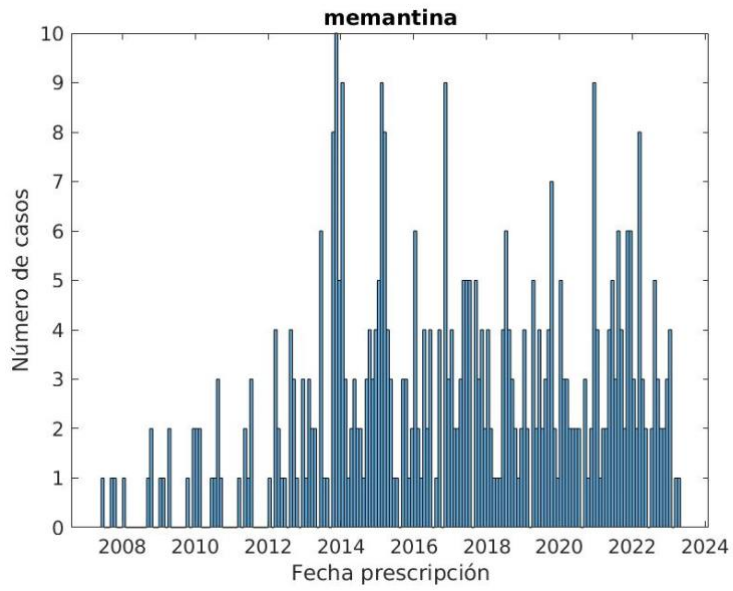


Figura 3.2.13.5. Histograma temporal de las recetas de memantina en la zona de salud de Almaraz.

- (v) La mayoría de los pacientes son crónicos, lo que produce que la mayoría de las prescripciones sean por una duración de más de 100 días (figura 3.2.13.6 y 3.2.13.7)

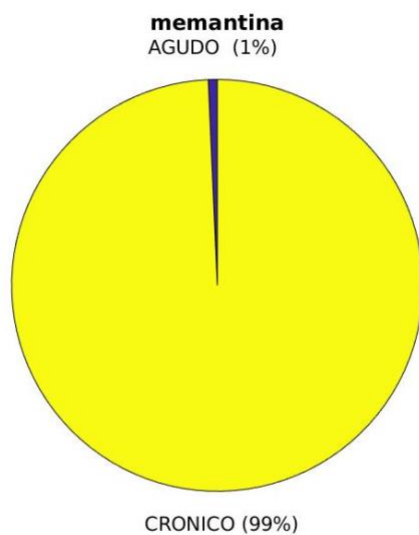
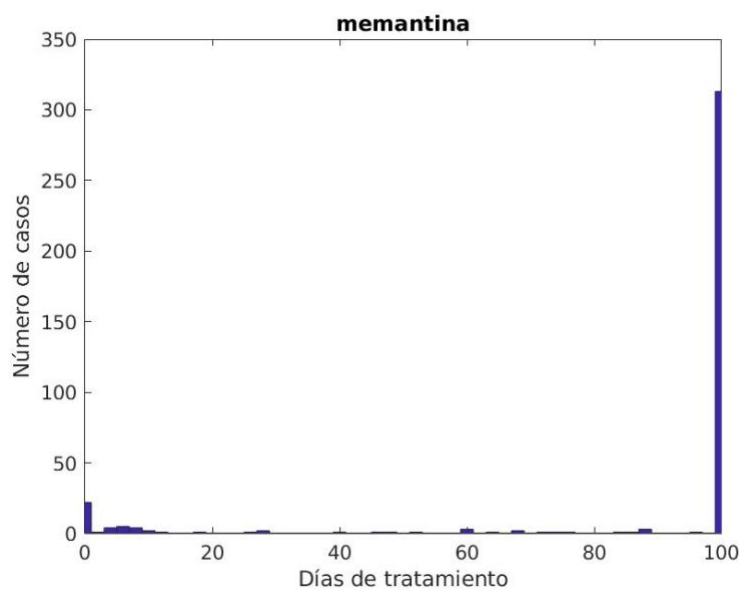


Figura 3.2.13.6. Distribución en crónico/agudo de los pacientes de memantina en la zona de salud de Almaraz.

Figura 3.2.13.7. Histograma de días de tratamiento de memantina en la zona de salud de Almaraz.



(vi) Los ciclos recetados son mayoritariamente de una dosis cada 24 horas (figuras 3.2.13.8 y 3.2.13.9).

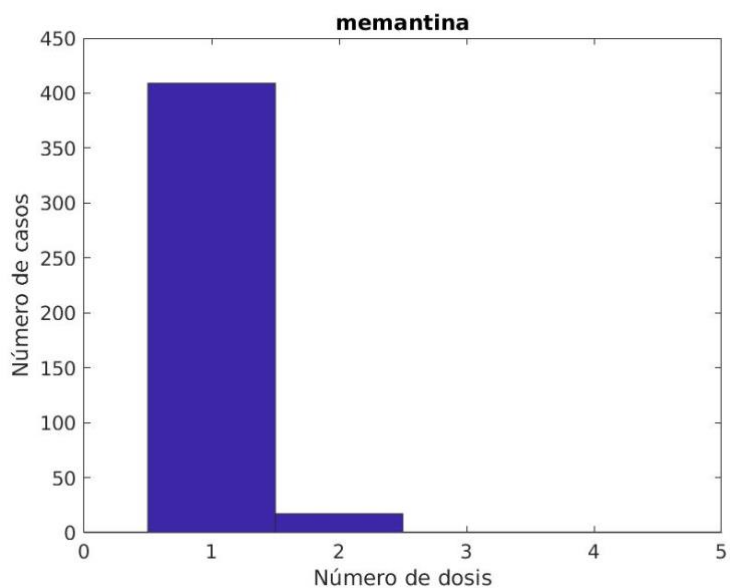


Figura 3.2.13.8. Histograma de número de dosis de memantina en la zona de salud de Almaraz.

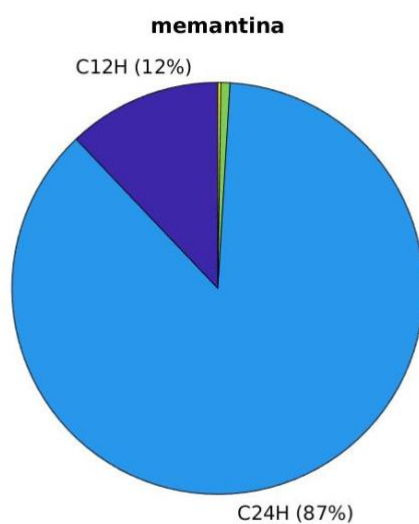


Figura 3.2.13.9. Distribución de los ciclos de memantina en la zona de salud de Almaraz.

(vii) Las recetas se hicieron de múltiples formas comerciales, aunque es mayoritario el uso del genérico (figura 3.2.13.10).

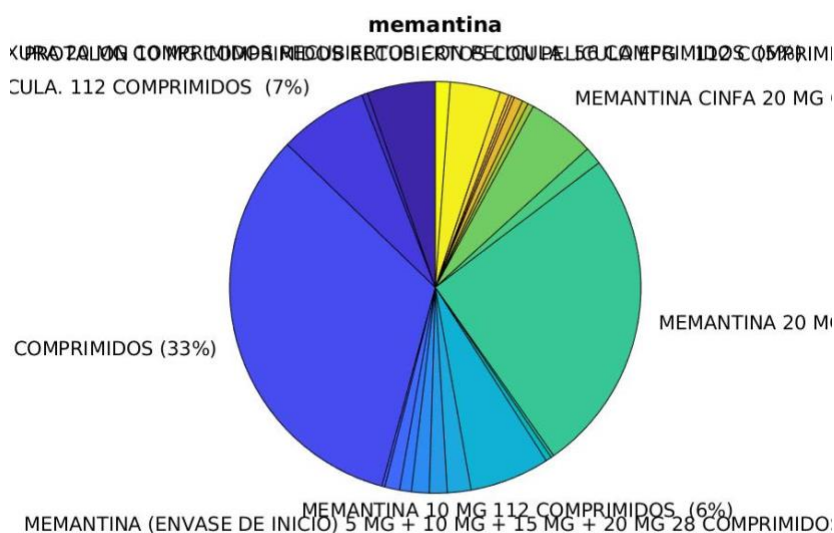


Figura 3.2.13.10. Distribución de diferentes medicamentos de memantina en la zona de salud de Almaraz.

En cuanto a las potenciales interacciones con alimentos, la siguiente tabla representa las interacciones encontradas en nuestra base de datos FARFOOD.

comp_id	comp_name	drug_id	tanimoto	drug_name	ind2drug
FDB003478	Cyclohexylamine	CHEMBL807	0,923077	MEMANTINE	11770
FDB009573	Hexylamine	CHEMBL807	0,846154	MEMANTINE	11770

Tabla 3.2.13. Compuestos con similitud estructural a la memantina.

Dos compuestos tenían una similitud estructural bastante elevada (0.84 y 0.92) con la memantina. Se trata de la hexilamina y la cicloexilamina, compuestos orgánicos que, en el caso de la hexilamina, aparecen en vino y

cerveza. En el caso de la ciclohexilamina, es además un contaminante que puede producir esquizofrenia en su consumo elevado (aparece en contaminaciones fecales de alimentos; EMA 2016).

3.2.14. Metilprednisolona

La metilprednisolona es un glucocorticoide sistémico con nula acción mineralocorticoide, usado cuando es necesario una acción inmediata o/y la vía oral no es una opción. Son de elección en crisis asmáticas, shock anafilácticos o brotes agudos en esclerosis múltiples, por ejemplo (Metilprednisolona, 2018).

La metilprednisolona actúa a nivel celular, disminuyendo la producción de sustancias que causan inflamación o alergias en el organismo. El mecanismo de acción de los esteroides se basa en la interacción de éstos con unos receptores citoplasmáticos intracelulares específicos. Una vez formado el complejo receptor-glucocorticoide, éste penetra en el núcleo, donde interactúa con secuencias específicas de ADN, que estimulan o reprimen la transcripción génica de ARNm específicos que codifican la síntesis de determinadas proteínas en los órganos diana, que, en última instancia, son las auténticas responsables de la acción del corticoide.

Es un fármaco que produce bastantes efectos secundarios y a varios niveles, fundamentalmente en el sistema endocrino y a nivel del equilibrio electrolítico cuando los tratamientos son a altas dosis y prolongados en el tiempo.

Dentro de su farmacocinética, en la fase de absorción, los alimentos provocan un retraso en esta fase pero sin provocar la reducción de absorción del principio activo.

Según DrugStats, el metilprednisolona fue el medicamento número 161 con más prescrito en Estados Unidos en 2020 (3,535,987 recetas para 2,456,989 pacientes), y manteniendo su puesto en los medicamentos más prescritos desde el año 2019. Analizando el consumo de metilprednisolona en la Zona Básica de Salud de Almaraz, se observaron los siguientes resultados:

- (i) La distribución era mas frecuente en hombres que en mujeres, un 65% frente a un 35% (figura 3.2.14.1).

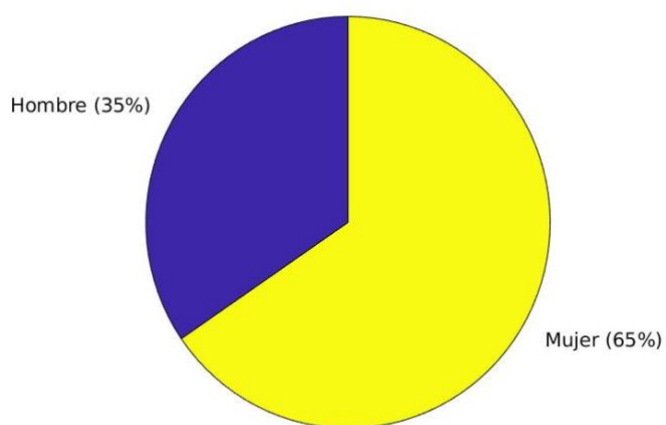


Figura 3.2.14.1. Distribución en sexos de las recetas de metilprednisolona en la zona de salud de Almaraz.

- (ii) Se prescribe para todas las franjas de edad, de forma creciente (figura 3.2.14.2), por lo que el tipo de receta usado es RI (figura 3.2.14.3).

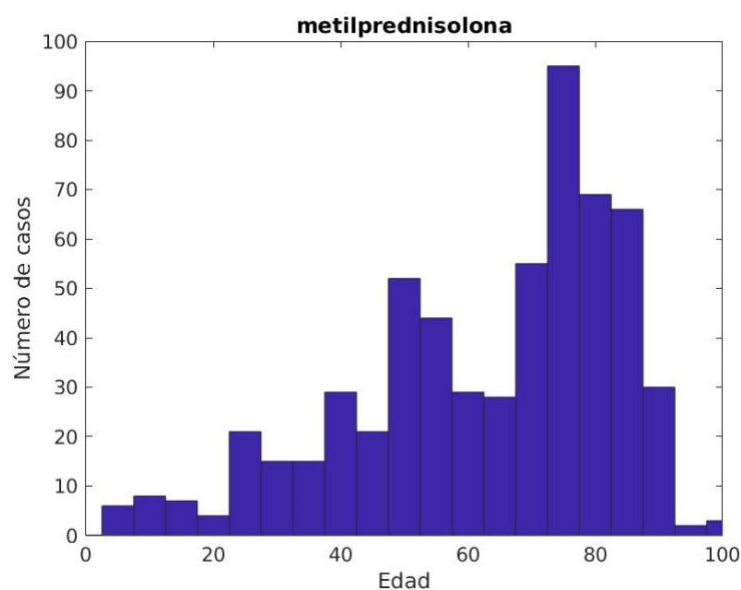


Figura 3.2.14.2. Histograma de edades de pacientes con metilprednisolona en la zona de salud de Almaraz.

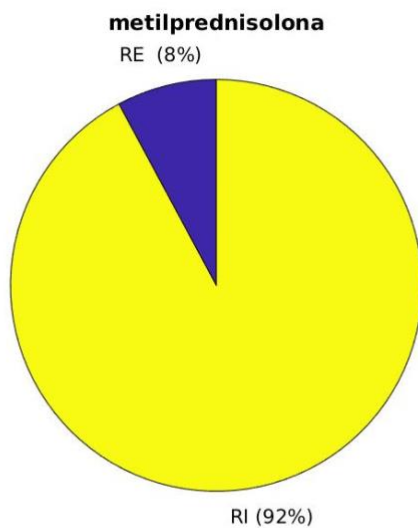


Figura 3.2.14.3. Distribución de los tipos de recetas de metilprednisolona en la zona de salud de Almaraz.

(iii) Todos los tratamientos consultados ya estaban terminados (figura 3.2.14.4).

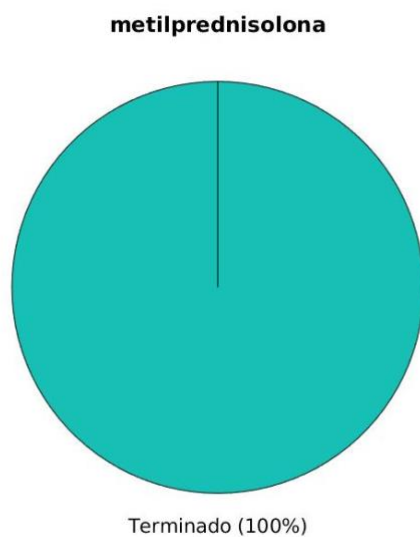


Figura 3.2.14.4. Distribución de estado de las recetas de metilprednisolona en la zona de salud de Almaraz.

(iv) La prescripciónn aumenta considerablemente desde el 2013, manteniendo oscilaciones pronunciadas desde entonces (figura 3.2.14.5).

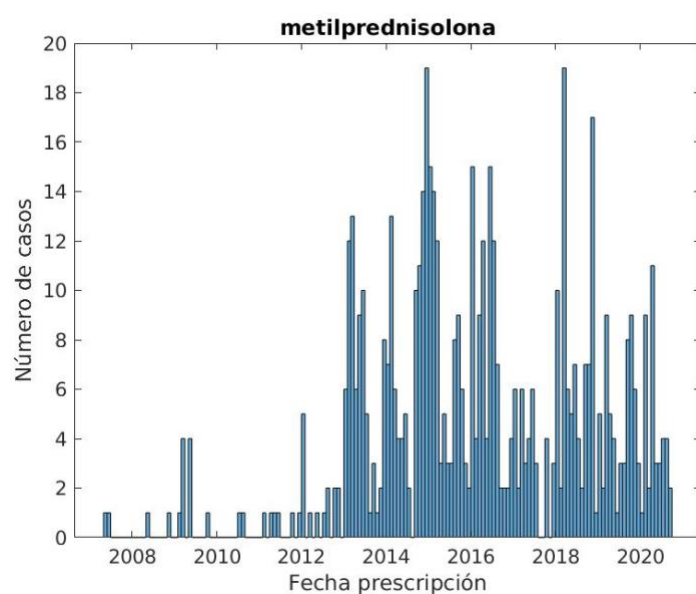


Figura 3.2.14.5. Histograma temporal de las recetas de metilprednisolona en la zona de salud de Almaraz.

(v) La mayoría de los pacientes son agudos lo que produce que la mayoría de las prescripciones sean por una duración inferior a 20 días, siendo mayoritaria inferior a 5 días (figura 3.2.14.6 y 3.2.14.7)

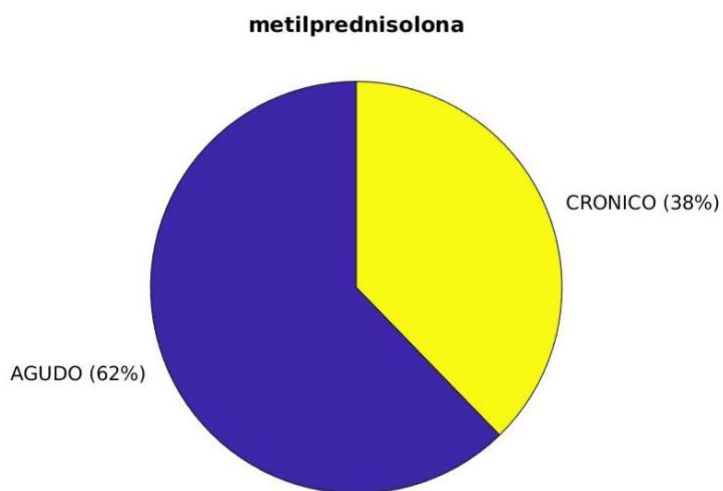


Figura 3.2.14.6. Distribución en crónico/agudo de los pacientes de metilprednisolona en la zona de salud de Almaraz.

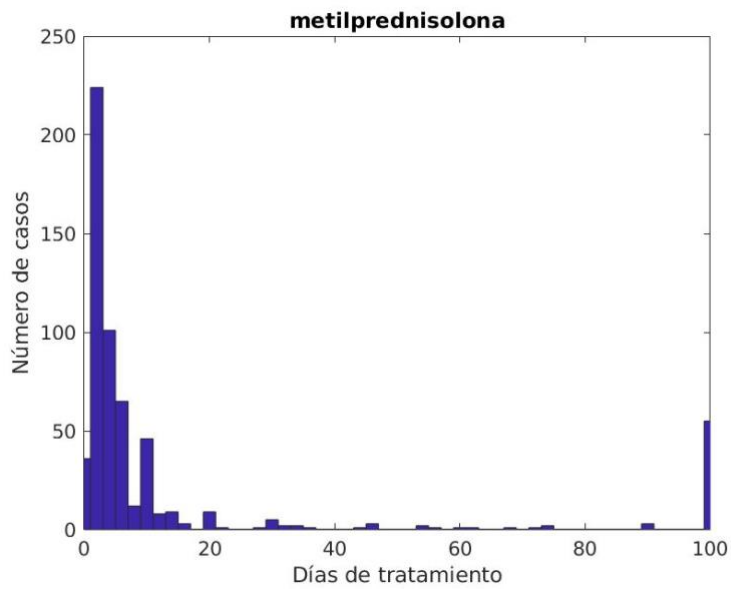


Figura 3.2.14.7. Histograma de días de tratamiento de metilprednisolona en la zona de salud de Almaraz.

- (vi) Los ciclos recetados son mayoritariamente de una dosis cada 24 horas (figuras 3.2.14.8 y 3.2.14.9).

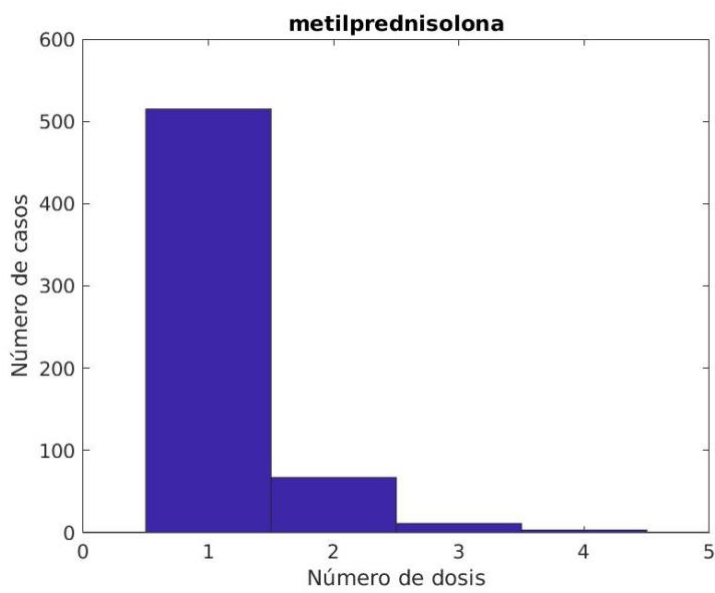


Figura 3.2.14.8. Histograma de número de dosis de metilprednisolona en la zona de salud de Almaraz.

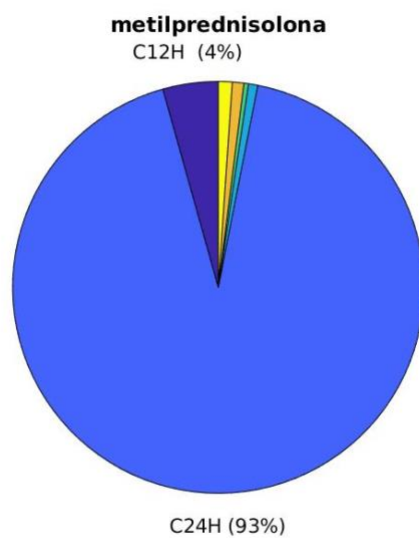


Figura 3.2.14.9. Distribución de los ciclos de metilprednisolona en la zona de salud de Almaraz.

(vii) Las recetas se hicieron de varias formas comerciales de medicamentos, siendo mayoritario los envases de Urbason 40 mg inyectable (figura 3.2.14.10).

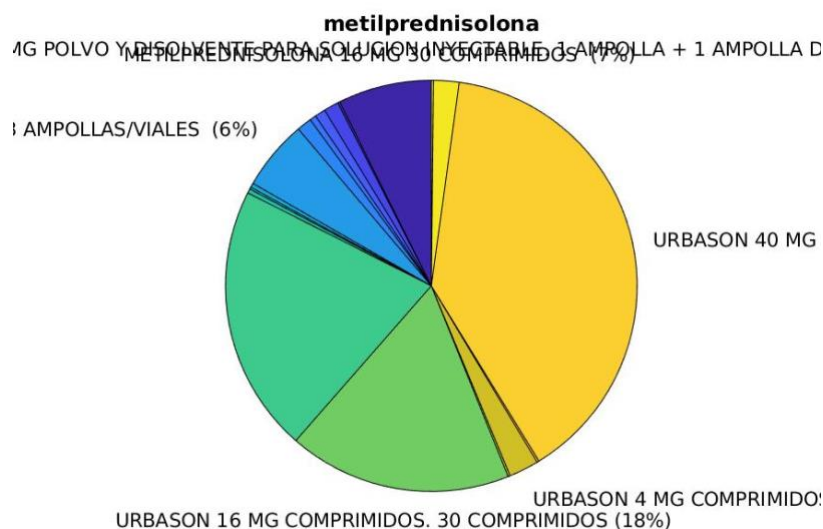


Figura 3.2.14.10. Distribución de diferentes medicamentos de metilprednisolona en la zona de salud de Almaraz.

En cuanto a las potenciales interacciones con alimentos, la siguiente tabla representa las interacciones encontradas en nuestra base de datos FARFOOD.

comp_id	comp_name	drug_id	tanimoto	drug_name
FDB008827	(3beta,22E,24R)-3-Hydroxyergosta-5,8,22-trien-7-one	CHEMBL650	0,790323	METHYLPREDNISOLONE
FDB012232	gamma-Tocopheryl quinone	CHEMBL650	0,892857	METHYLPREDNISOLONE
FDB012799	alpha-Tocopherolquinone	CHEMBL650	0,892857	METHYLPREDNISOLONE
FDB013840	beta-Tocopheryl quinone	CHEMBL650	0,892857	METHYLPREDNISOLONE
FDB015685	ent-7-Oxo-8(14),15-pimaradien-19-oic acid	CHEMBL650	0,711864	METHYLPREDNISOLONE
FDB016640	3-Oxo-1,4,11(13)-eudesmatrien-12-oic acid	CHEMBL650	0,786885	METHYLPREDNISOLONE
FDB017751	Enokipodin D	CHEMBL650	0,716418	METHYLPREDNISOLONE
FDB017933	Glandulone A	CHEMBL650	0,719298	METHYLPREDNISOLONE
FDB019517	Glandulone C	CHEMBL650	0,721311	METHYLPREDNISOLONE
FDB020439	Myrsinone	CHEMBL650	0,727273	METHYLPREDNISOLONE
FDB021945	18-Hydroxycorticosterone	CHEMBL650	0,716667	METHYLPREDNISOLONE
FDB022033	18-Hydroxycortisol	CHEMBL650	0,733333	METHYLPREDNISOLONE
FDB022318	11alpha-Hydroxyprogesterone	CHEMBL650	0,706897	METHYLPREDNISOLONE
FDB023283	21-Deoxycortisol	CHEMBL650	0,741379	METHYLPREDNISOLONE

FDB023388	Formebolone	CHEMBL650	0,862069	METHYLPREDNISOLONE
FDB023778	6b-Hydroxymethandienone	CHEMBL650	0,79661	METHYLPREDNISOLONE
FDB029113	11beta-Hydroxytestosterone	CHEMBL650	0,706897	METHYLPREDNISOLONE

Tabla 3.2.14. Compuestos con similitud estructural a la metilprednisolona.

Más de 10 compuestos tenían similitud estructural con la metilprednisolona, entre ellos las tocopherylquinonas, como la dexametasona (ver apartado 3.2.5); pero también otros como el enokipodin D, una prenilquinona que se ha encontrado en diferentes tipos de champiñones y setas.

3.2.15. Metotrexato

El metotrexato pertenece al grupo farmacoterapéutico de los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, antimetabolitos, análogos del ácido fólico y está indicado en diferentes patologías como la psoriasis grave, la artritis reumatoide y determinados tipos de cáncer, donde actúa retardando el crecimiento de las células cancerígenas (Metotrexato, 2016).

El Metotrexato es un antimetabolito análogo estructural del ácido fólico que actúa inhibiendo, de manera competitiva, la enzima dihidrofolato reductasa bloqueando así la síntesis de proteínas necesarias para la síntesis de material genético y la duplicación celular. Por tanto, metotrexato interfiere en los procesos de síntesis, reparación y replicación celular del ADN.

Según DrugStats, el metotrexato fue el medicamento número 113 con más prescrito en Estados Unidos en 2020 (5,824,013 recetas para 1,130,078 pacientes), y bajando 2 su puesto en los medicamentos más prescritos desde el año 2019. Analizando el consumo de metotrexato en la Zona Básica de Salud de Almaraz, se observaron los siguientes resultados:

- (i) La distribución era más frecuente en hombres que en mujeres, un 62% frente a un 38% (figura 3.2.15.1).

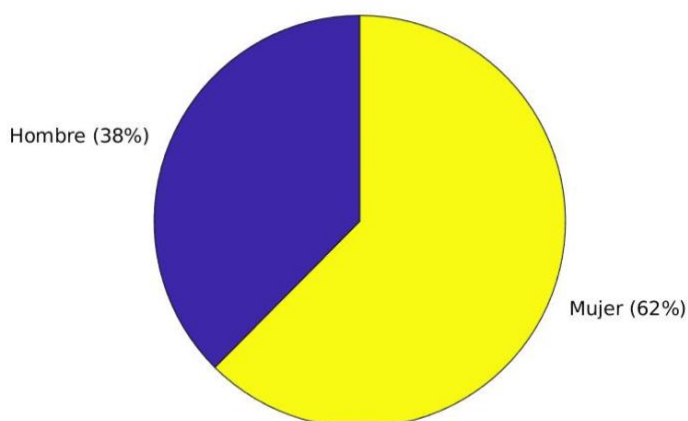


Figura 3.2.15.1. Distribución en sexos de las recetas de metotrexato en la zona de salud de Almaraz.

- (ii) Hay varias franjas de edad de pacientes, con un pico en los mayores de 80 años (figura 3.2.15.2), por lo que el tipo de receta usado es RI (figura 3.2.15.3).

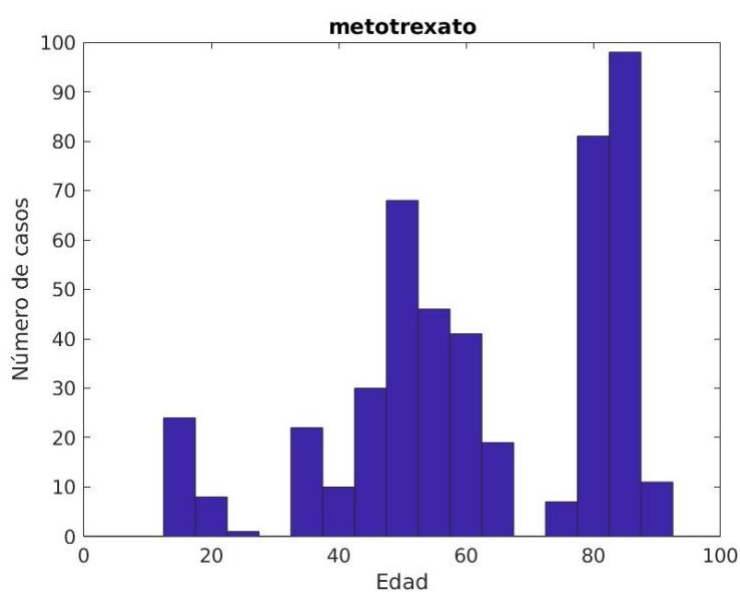


Figura 3.2.15.2. Histograma de edades de pacientes con metotrexato en la zona de salud de Almaraz.

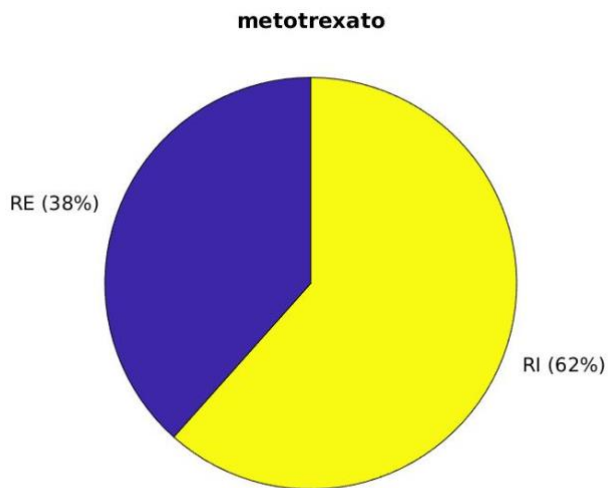


Figura 3.2.15.3. Distribución de los tipos de recetas de metotrexato en la zona de salud de Almaraz.

(iii) La mayoría de los tratamientos consultados ya estaban terminados (figura 3.2.15.4).

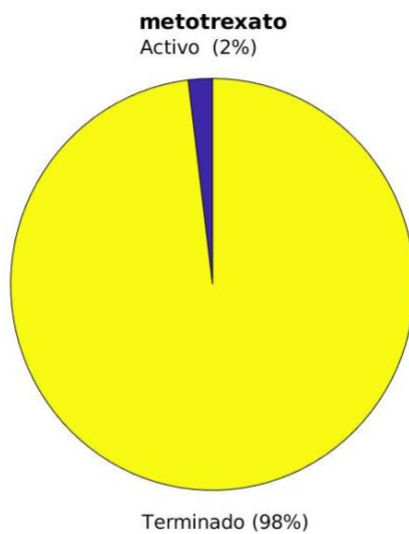


Figura 3.2.15.4. Distribución de estado de las recetas de metotrexato en la zona de salud de Almaraz.

(iv) La prescripciónn atiene un pico entre los años 2015 y 2020, después de los cuales vuelve a bajar a niveles anteriores a 2015 (figura 3.2.15.5).

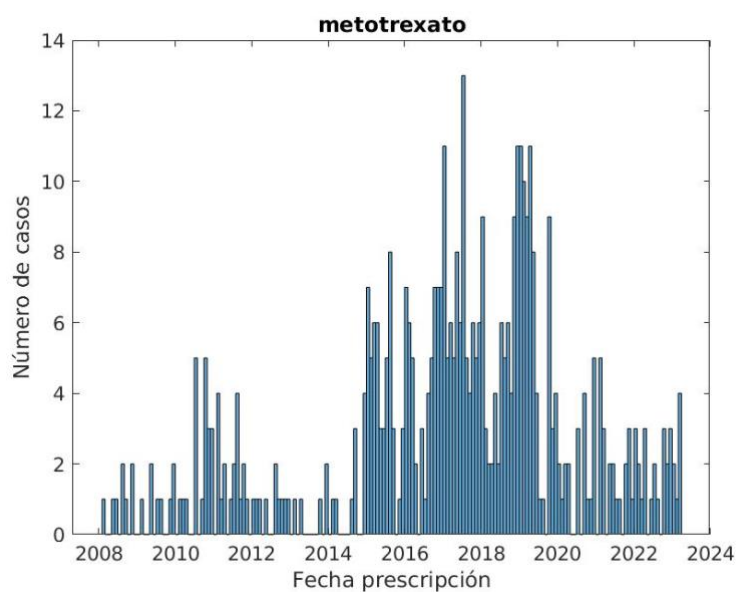


Figura 3.2.15.5. Histograma temporal de las recetas de metotrexato en la zona de salud de Almaraz.

(v) La mayoría de los pacientes son agudos lo que produce que la mayoría de las prescripciones sean por una duración de 100 días (figura 3.2.15.6 y 3.2.15.7)

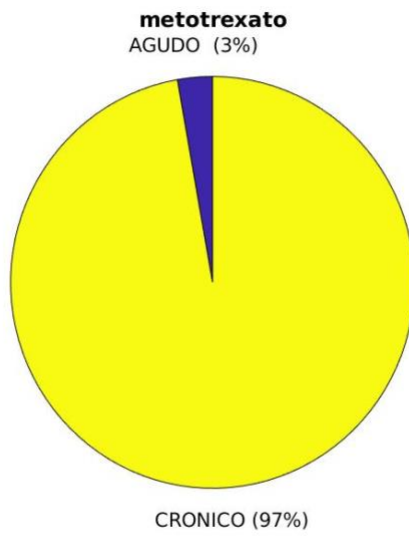


Figura 3.2.15.6. Distribución en crónico/agudo de los pacientes de metotrexato en la zona de salud de Almaraz.

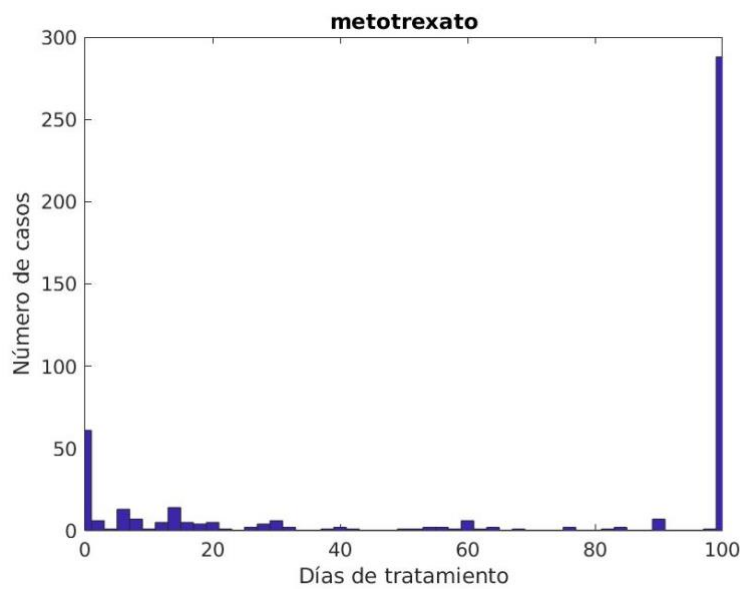


Figura 3.2.15.7. Histograma de días de tratamiento de metotrexato en la zona de salud de Almaraz.

(vi) Los ciclos recetados son mayoritariamente de una dosis semanalmente (figuras 3.2.15.8 y 3.2.15.9).

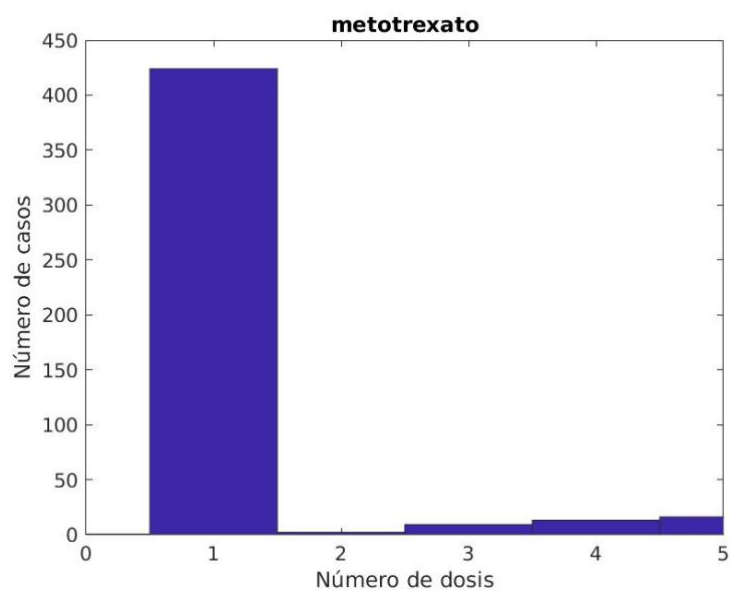


Figura 3.2.15.8. Histograma de número de dosis de metotrexato en la zona de salud de Almaraz.

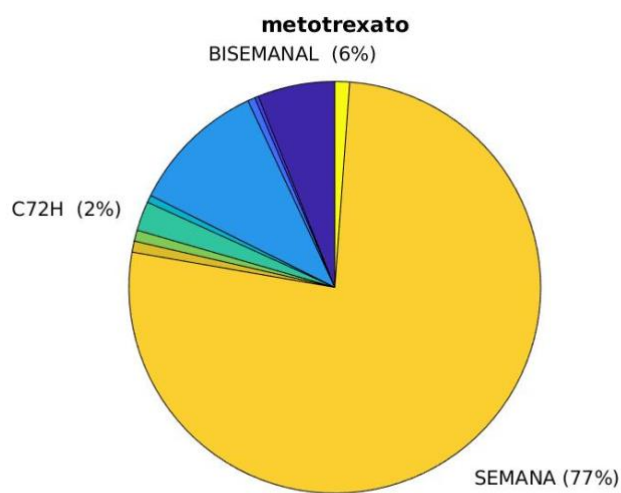


Figura 3.2.15.9. Distribución de los ciclos de metotrexato en la zona de salud de Almaraz.

(vii) Las recetas se hicieron de varias formas comerciales de medicamentos, siendo mayoritario el inyectable genérico de 0.25 ml (figura 3.2.15.10).

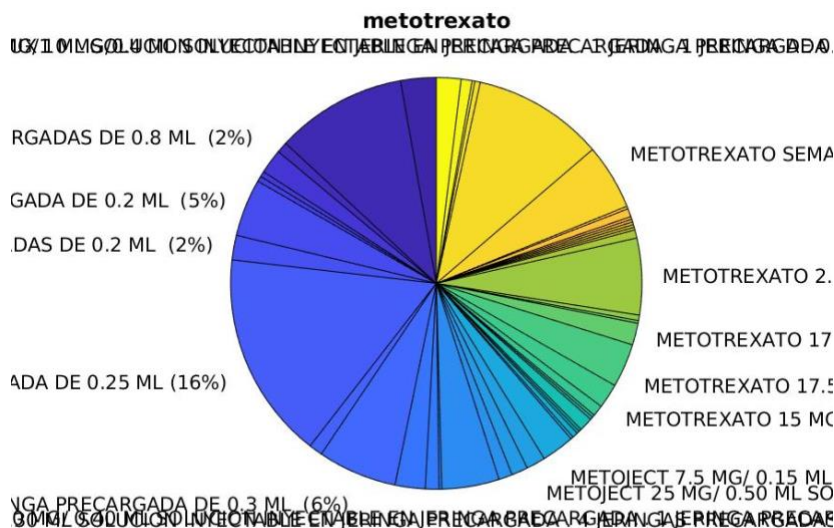


Figura 3.2.15.10. Distribución de diferentes medicamentos de metotrexato en la zona de salud de Almaraz.

La base de datos FARFOOD retornó los siguientes compuestos alimentarios con similitud estructural al metotrexato.

comp_id	comp_name	drug_id	tanimoto	drug_name	ind2drug
FDB014504	Folic acid	CHEMBL34259	0,850299	METHOTREXATE	499
FDB022702	Aminopterin	CHEMBL34259	1	METHOTREXATE	499
FDB023936	5-Methylidihydrofolic acid	CHEMBL34259	0,825581	METHOTREXATE	499
FDB023937	Pentaglutamyl folate	CHEMBL34259	0,816092	METHOTREXATE	499

Tabla 3.2.15. Compuestos similares al metotrexato.

Cuatro compuestos derivados del ácido fólico tienen similitud alta (>0.8) con el metotrexato incluyendo la aminopterin (que coincide totalmente con la

estructura del metotrexato aunque este incluye un grupo metilo). Es interesante observar que el ácido fólico (una de las vitaminas esenciales), presente en múltiples alimentos (en mayor concentración en diferentes vegetales como el orégano) y consumido en suplementos por diferentes colectivos, tenga una similitud estructural alta con el metotrexato, ya que podría dar lugar a interacciones.

3.2.16. Pravastatina

La pravastatina es un principio activo perteneciente al grupo terapéutico de las estatinas que son fármacos que actúan inhibiendo la hidroximetilglutaril-coenzimaA reductasa (HMG-CoA reductasa) de forma competitiva y reversible. Esta enzima cataliza la conversión de HMG-CoA en mevalonato, un paso inicial y limitante de la biosíntesis del colesterol (Pravastatina, 2020).

Las estatinas (como ya vimos con la levastatina en el 3.2.12) son los fármacos de elección para el tratamiento de las dislipemias, donde han demostrado disminuir el colesterol sérico sin efectos adversos importantes. La pravastatina en particular esta indicada en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta, junto con la dieta, cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos (p. ej. ejercicio, reducción de peso) es inadecuada.

Dentro del grupo farmacológico de las estatinas, la pravastatina tiene la peculiaridad de ser la única que no se metaboliza de manera clínicamente significativa por el sistema del citocromo P450. Por esta razón, los productos que se metabolizan por, o que inhiben el sistema del citocromo P450 se pueden añadir a un régimen de tratamiento estable con pravastatina sin producir cambios significativos en los niveles plasmáticos de pravastatina, a diferencia de lo observado con otras estatinas. Se ha demostrado específicamente la ausencia de interacciones farmacocinéticas significativas con pravastatina y otros productos, especialmente aquellos que son sustratos/inhibidores de CYP3A4, tales como diltiazem, verapamilo, itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa, zumo de pomelo e inhibidores de CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol). Es por lo tanto, un fármaco bien tolerado, que tiene como efecto adverso mas característico el dolor o debilidad muscular.

Según DrugStats, la pravastatina fue el medicamento numero 34 más prescrito en Estados Unidos en 2020 (17,549,151 recetas para 4,132,511 pacientes), y bajando 2 su puestos en los medicamentos más prescritos desde

el año 2019. Analizando el consumo de pravastatina en la Zona Básica de Salud de Almaraz, se observaron los siguientes resultados:

- (i) La distribución era mas frecuente en mujeres que en hombres, un 60% frente a un 40% (figura 3.2.16.1).

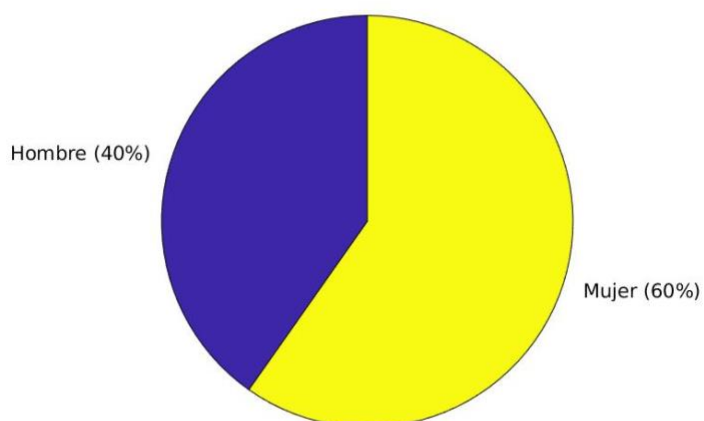


Figura 3.2.16.1. Distribución en sexos de las recetas de pravastatina en la zona de salud de Almaraz.

- (ii) La edad de los pacientes se sitúa ente los 50 y 85 años de edad (figura 3.2.16.2), por lo que el tipo de receta usado es RI (figura 3.2.16.3).

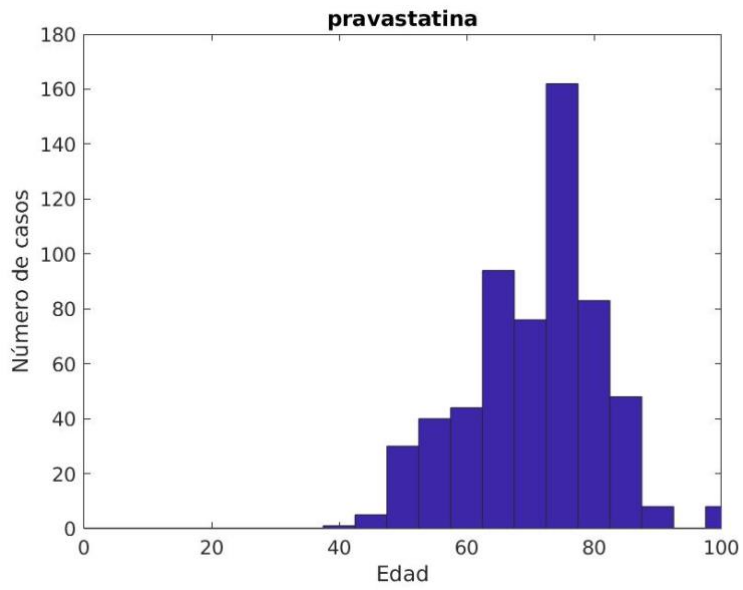


Figura 3.2.16.2. Histograma de edades de pacientes con pravastatina en la zona de salud de Almaraz.

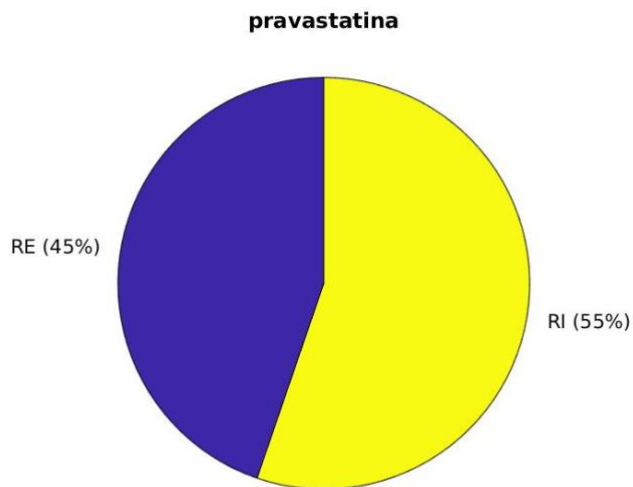


Figura 3.2.16.3. Distribución de los tipos de recetas de pravastatina en la zona de salud de Almaraz.

(iii) Todos los tratamientos consultados ya estaban terminados (figura 3.2.16.4).

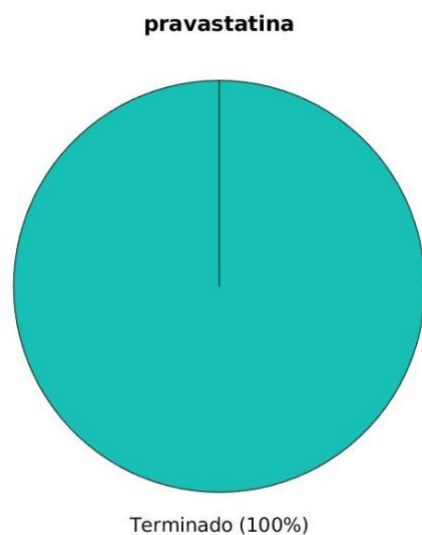


Figura 3.2.16.4. Distribución de estado de las recetas de pravastatina en la zona de salud de Almaraz.

(iv) La prescripciónn se mantiene estable con un pico llamativo en el 2009 (figura 3.2.16.5).

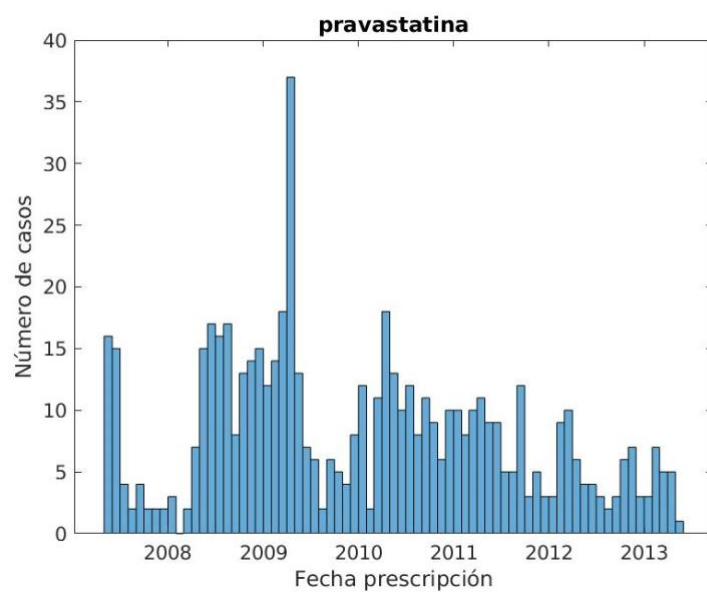


Figura 3.2.16.5. Histograma temporal de las recetas de pravastatina en la zona de salud de Almaraz.

- (v) Prácticamente todos los pacientes son crónicos con una duración de 100 días (figura 3.2.16.6 y 3.2.16.7)

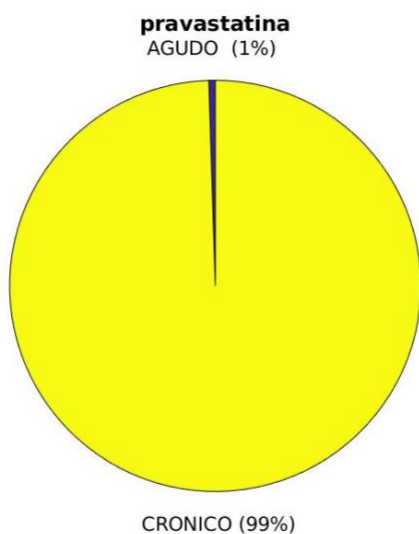


Figura 3.2.16.6. Distribución en crónico/agudo de los pacientes de pravastatina en la zona de salud de Almaraz.

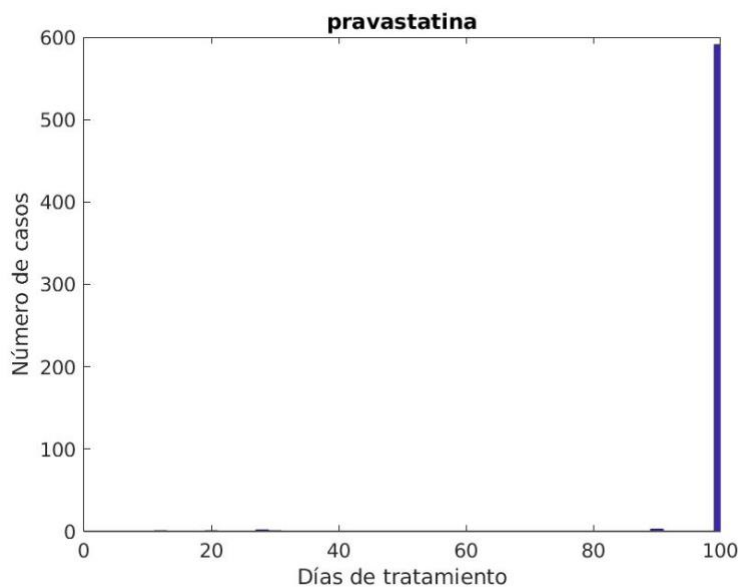


Figura 3.2.16.7. Histograma de días de tratamiento de pravastatina en la zona de salud de Almaraz.

(vi) Los ciclos recetados son mayoritariamente de una dosis cada 24 horas (figuras 3.2.16.8 y 3.2.16.9).

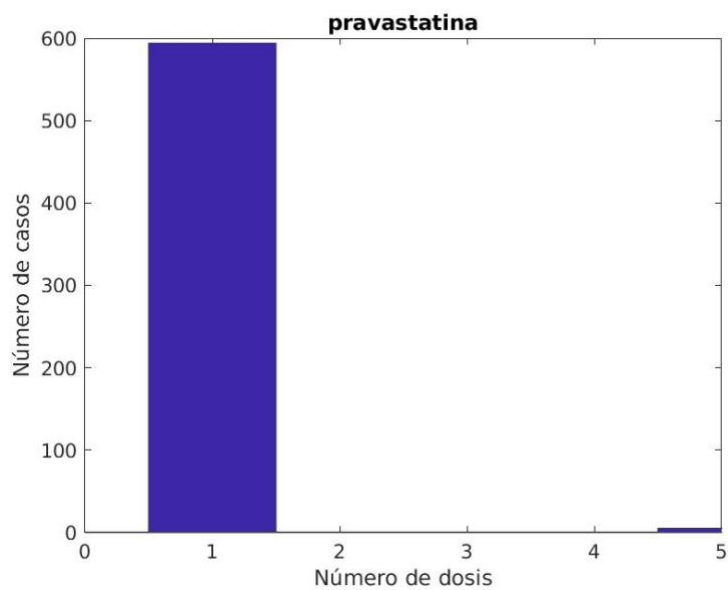


Figura 3.2.16.8. Histograma de número de dosis de pravastatina en la zona de salud de Almaraz.

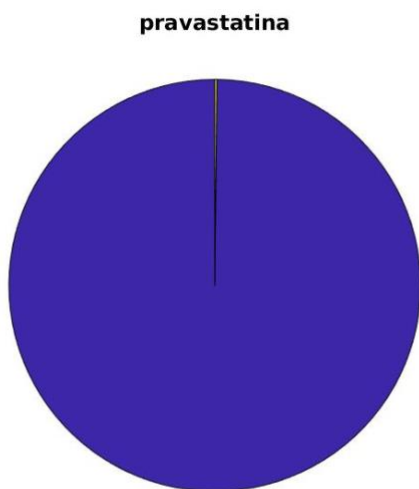


Figura 3.2.16.9. Distribución de los ciclos de pravastatina en la zona de salud de Almaraz.

(vii) Las recetas se hicieron de varias formas comerciales de medicamentos, pravastatina genérica y prítadol con diferentes concentraciones y número de comprimidos (figura 3.2.16.10).

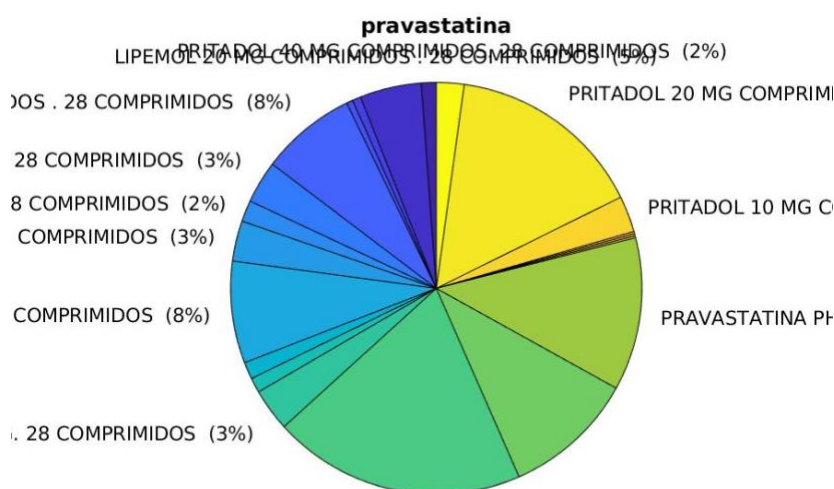


Figura 3.2.16.10. Distribución de diferentes medicamentos de pravastatina en la zona de salud de Almaraz.

En cuanto a las potenciales interacciones con alimentos, la siguiente tabla representa las interacciones encontradas en nuestra base de datos FARFOOD.

comp_id	comp_name	drug_id	tanimoto	drug_name	ind2drug
FDB012778	Perulactone	CHEMBL1144	0,724138	PRAVASTATIN	10953
FDB013876	(22S)-Acetoxy-3alpha,15alpha-dihydroxylanosta-7,9(11),24-trien-26-oic acid	CHEMBL1144	0,781609	PRAVASTATIN	10953
FDB013957	Ganodermic acid P2	CHEMBL1144	0,793103	PRAVASTATIN	10953
FDB014000	Ganoderic acid Mf	CHEMBL1144	0,72093	PRAVASTATIN	10953

FDB014002	Ganoderic acid X	CHEMBL1144	0,77907	PRAVASTATIN	10953
FDB014003	Ganoderic acid Me	CHEMBL1144	0,77907	PRAVASTATIN	10953
FDB014007	(24E)-3alpha-Acetoxy-15alpha,22S-dihydroxylanosta-7,9(11),24-trien-26-oic acid	CHEMBL1144	0,735632	PRAVASTATIN	10953
FDB014061	(24E)-3alpha-Acetoxy-15alpha-hydroxy-23-oxo-7,9(11),24-lanostatrien-26-oic acid	CHEMBL1144	0,747126	PRAVASTATIN	10953
FDB014062	(24E)-15alpha-Acetoxy-3alpha-hydroxy-23-oxo-7,9(11),24-lanostatrien-26-oic acid	CHEMBL1144	0,804598	PRAVASTATIN	10953
FDB014063	(24E)-3alpha,15alpha-Diacetoxy-23-oxo-7,9(11),24-lanostatrien-26-oic acid	CHEMBL1144	0,804598	PRAVASTATIN	10953
FDB014303	Ganoderic acid Q	CHEMBL1144	0,781609	PRAVASTATIN	10953
FDB014304	(24E)-3beta,15alpha,22S-Triacetoxy lanosta-7,9(11),24-trien-26-oic acid	CHEMBL1144	0,793103	PRAVASTATIN	10953
FDB014326	Ganoderic acid R	CHEMBL1144	0,735632	PRAVASTATIN	10953
FDB014427	Zeaxanthin dipalmitate	CHEMBL1144	0,785714	PRAVASTATIN	10953
FDB015470	Xantofyl palmitate	CHEMBL1144	0,714286	PRAVASTATIN	10953
FDB015712	Desacetyl laurenobiolide	CHEMBL1144	0,703297	PRAVASTATIN	10953
FDB016016	Glycinoeclepin B	CHEMBL1144	0,721154	PRAVASTATIN	10953
FDB017049	Ganodermic acid TQ	CHEMBL1144	0,804598	PRAVASTATIN	10953
FDB018222	Uralenolide	CHEMBL1144	0,781609	PRAVASTATIN	10953
FDB097341	Piceid (cis-)	CHEMBL1144	0,785714	PRAVASTATIN	10953

Tabla 3.2.16. Compuestos con similitud estructural a la pravastatina.

Como en el caso de la lovastatina (3.2.12), aparecen múltiples compuestos con similitud estructural a la pravastatina. Sin embargo, en éste aparecen bastantes menos compuestos y la similitud estructural es menor. Podría ser interesante estudiar las diferencias entre ambas estatinas en relación con la interacción con alimentos.

3.2.17. Prednisona

La prednisona pertenece al grupo farmacoterapéutico de los glucocorticoides sistémicos, es uno de los corticoides más usados en la práctica clínica. Previenen la inflamación y producen una respuesta inmunosupresora cuando se administran a dosis terapéuticas (Prednisona, 2012).

Los glucocorticoides atraviesan con facilidad la membrana celular y se unen con alta afinidad a receptores citoplasmáticos. La activación de estos receptores induce la transcripción y la síntesis de proteínas específicas. Algunas de las acciones mediadas por los glucocorticoides son la inhibición de la infiltración de leucocitos en los lugares inflamados, la interferencia con los mediadores de la inflamación, y la supresión de las respuestas humorales.

La prednisona está indicada en el tratamiento de diversas enfermedades reumáticas del colágeno, endocrinas, dermatológicas, alérgicas, oftalmológicas, respiratorias, hematológicas y otras que respondan a la corticoterapia.

Según DrugStats, la prednisona fue el medicamento número 30 con más prescrito en Estados Unidos en 2020 (19,044,926 recetas para 4,132,511 pacientes), y bajando 3 su puesto en los medicamentos más prescritos desde el año 2019. Analizando el consumo de prednisona en la Zona Básica de Salud de Almaraz, se observaron los siguientes resultados:

- (i) La distribución era mas frecuente en mujeres que en hombres, un 58% frente a un 42% (figura 3.2.17.1).

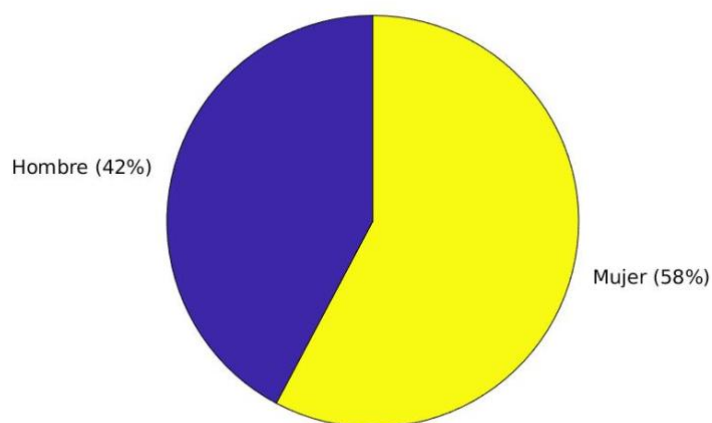


Figura 3.2.17.1. Distribución en sexos de las recetas de prednisona en la zona de salud de Almaraz.

- (ii) La edad de los pacientes es mayoritaria a partir de los 40 años, con un pico a los 85 años de edad (figura 3.2.17.2), por lo que el tipo de receta usado es RI (figura 3.2.17.3).

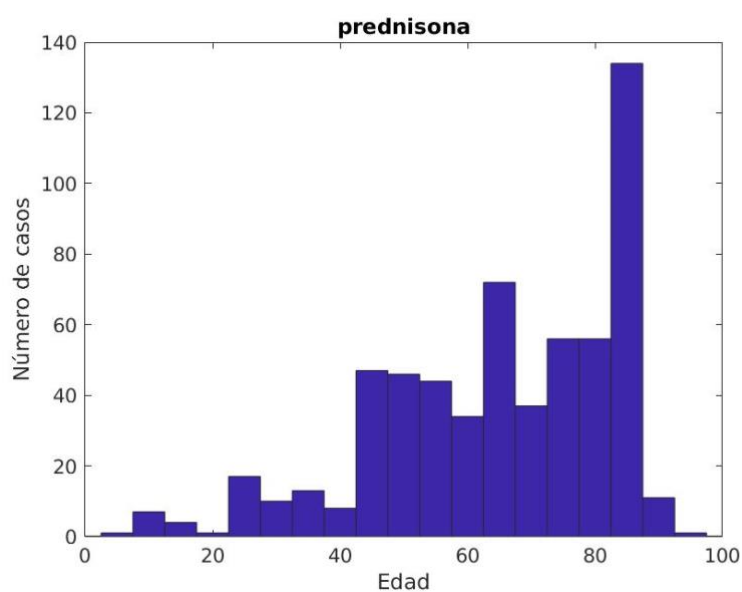


Figura 3.2.17.2. Histograma de edades de pacientes con prednisona en la zona de salud de Almaraz.

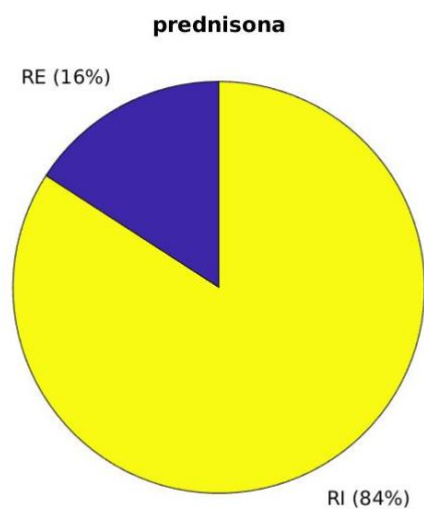


Figura 3.2.17.3. Distribución de los tipos de recetas de prednisona en la zona de salud de Almaraz.

(iii) Todos los tratamientos consultados ya estaban terminados (figura 3.2.17.4).

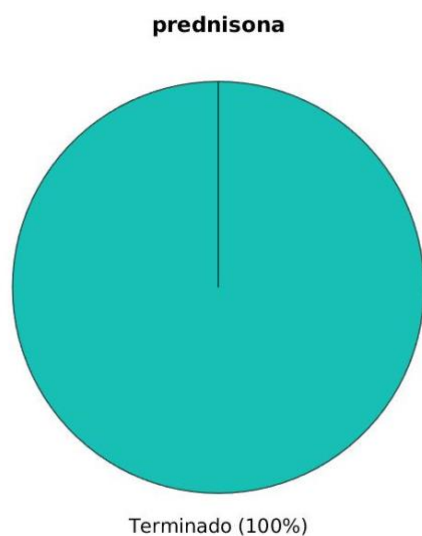


Figura 3.2.17.4. Distribución de estado de las recetas de prednisona en la zona de salud de Almaraz.

- (iv) La prescripciónn se mantiene estable con fluctuaciones mensuales puntuales (figura 3.2.17.5).

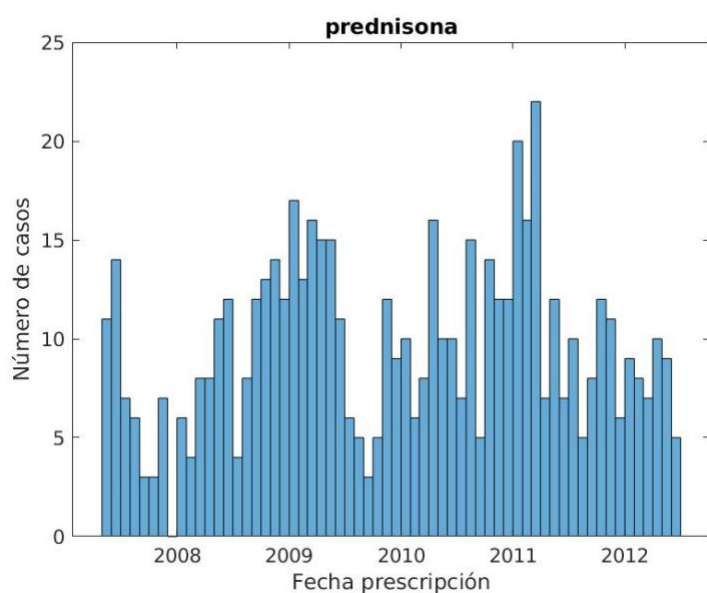


Figura 3.2.17.5. Histograma temporal de las recetas de prednisona en la zona de salud de Almaraz.

- (v) La mayoría de los pacientes son crónicos lo que produce que la mayoría de las prescripciones sean por una duración de 100 días (figura 3.2.17.6 y 3.2.17.7)

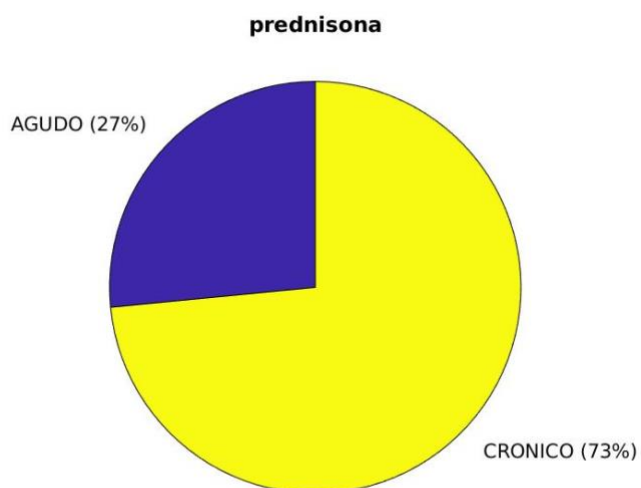


Figura 3.2.17.6. Distribución en crónico/agudo de los pacientes de prednisona en la zona de salud de Almaraz.

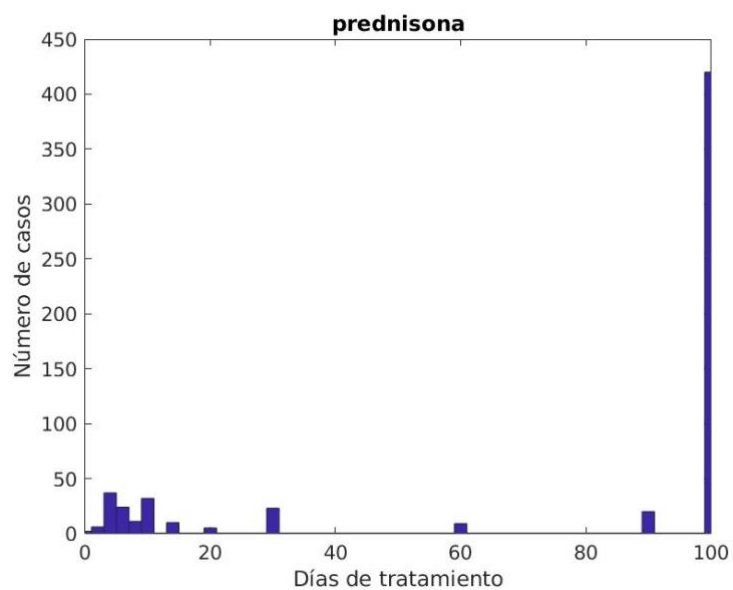


Figura 3.2.17.7. Histograma de días de tratamiento de prednisona en la zona de salud de Almaraz.

(v) Los ciclos recetados son mayoritariamente de una dosis cada 24 horas (figuras 3.2.17.8 y 3.2.17.9).

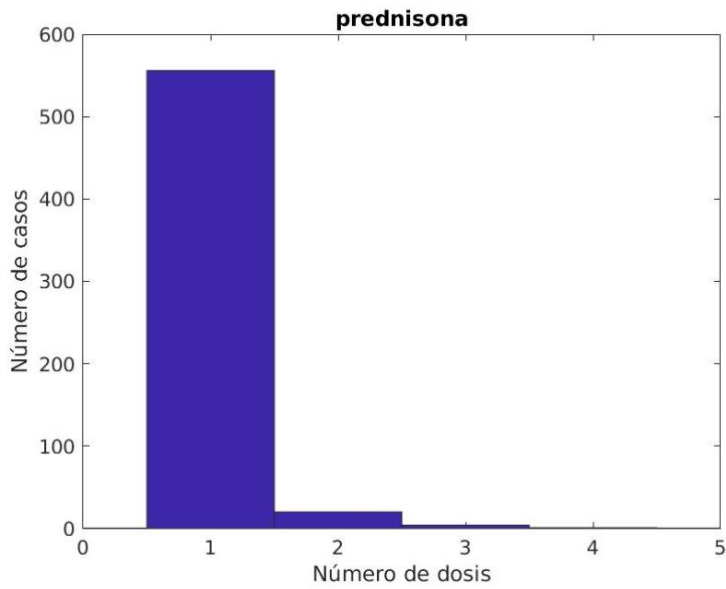


Figura 3.2.17.8. Histograma de número de dosis de prednisona en la zona de salud de Almaraz.

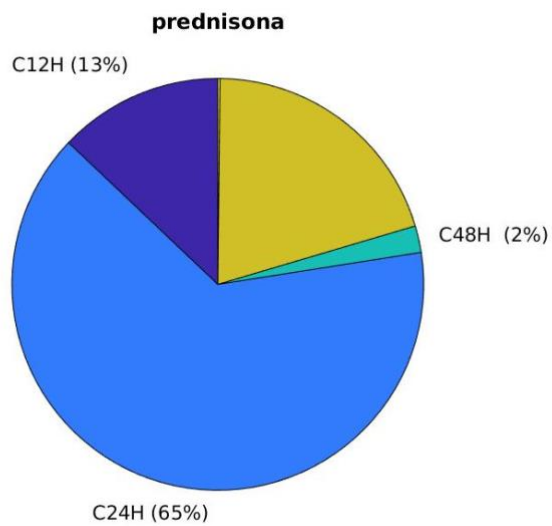


Figura 3.2.17.9. Distribución de los ciclos de prednisona en la zona de salud de Almaraz.

(vii) Las recetas se hicieron de varias formas comerciales y genéricas de medicamentos, siendo mayoritario los envases de Prednisona de 10 mg (figura 3.2.17.10).

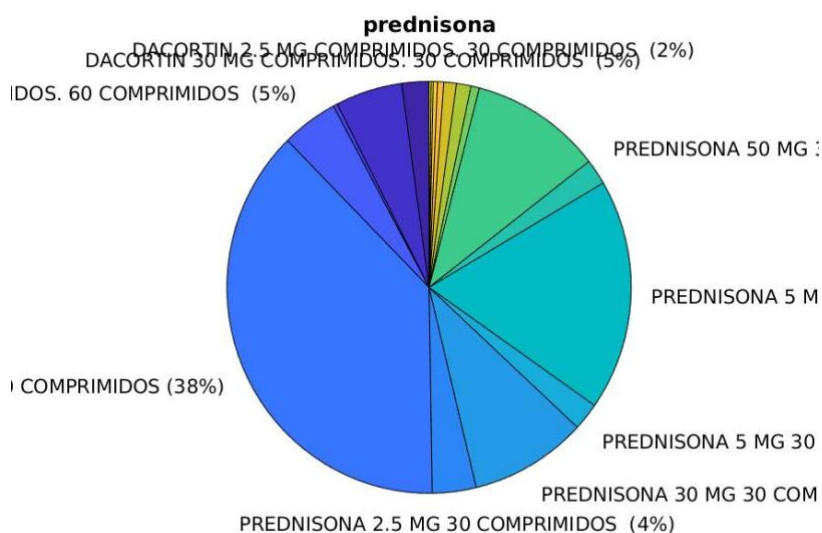


Figura 3.2.17.10. Distribución de diferentes medicamentos de prednisona en la zona de salud de Almaraz.

Nuestro sistema FARFOOD detectó los siguientes compuestos como posibles interactores de la prednisona.

comp_id	comp_name	drug_id	tanimoto	drug_name	ind2drug
FDB000697	Amitenone	CHEMBL635	0,708333	PREDNISONONE	10205
FDB008827	(3beta,22E,24R)-3-Hydroxyergosta-5,8,22-trien-7-one	CHEMBL635	0,790323	PREDNISONONE	10205
FDB012232	gamma-Tocopheryl quinone	CHEMBL635	0,79661	PREDNISONONE	10205
FDB012799	alpha-Tocopherolquinone	CHEMBL635	0,79661	PREDNISONONE	10205
FDB013840	beta-Tocopheryl quinone	CHEMBL635	0,79661	PREDNISONONE	10205
FDB015685	ent-7-Oxo-8(14),15-pimaradien-19-oic acid	CHEMBL635	0,711864	PREDNISONONE	10205
FDB016640	3-Oxo-1,4,11(13)-eudesmatrien-12-oic acid	CHEMBL635	0,786885	PREDNISONONE	10205

FDB017388	Turmerone	CHEMBL635	0,714286	PREDNISONONE	10205
FDB017751	Enokipodin D	CHEMBL635	0,825397	PREDNISONONE	10205
FDB017933	Glandulone A	CHEMBL635	0,719298	PREDNISONONE	10205
FDB018704	Plastoquinone	CHEMBL635	0,701754	PREDNISONONE	10205
FDB019517	Glandulone C	CHEMBL635	0,721311	PREDNISONONE	10205
FDB020439	Myrsinone	CHEMBL635	0,727273	PREDNISONONE	10205
FDB023388	Formebolone	CHEMBL635	0,830508	PREDNISONONE	10205
FDB023778	6b-Hydroxymethandienone	CHEMBL635	0,737705	PREDNISONONE	10205

Tabla 3.2.17. Compuestos son similitud estructural a la prednisona.

Aparecen como compuestos similares a la prednisona un número de moléculas ya compartidos por la dexametasona y la metilprednisolona; El enokipodin D, o las tocopherylquinonas. Esto remarca el interés de observar si esta familia de fármacos pueda tener interacciones con alimentos específicos que contengan derivados de quinonas.

3.2.18. Simvastatina

La simvastatina es un principio activo perteneciente al grupo terapéutico de las estatinas que son fármacos que actúan inhibiendo la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) de forma competitiva y reversible. Esta enzima cataliza la conversión de HMG-CoA en mevalonato, un paso inicial y limitante de la biosíntesis del colesterol (Simvastatina, 2019).

Las estatinas (ya se han visto dos de ellas en 3.2.12 y 3.2.14) son los fármacos de elección para el tratamiento de las dislipemias, donde han demostrado disminuir el colesterol sérico sin efectos adversos importantes. La simvastatina en particular es una lactona inactiva que después de la ingestión oral, se hidroliza en el hígado a la correspondiente forma activa beta-hidroxiácido que tiene una potente actividad inhibiendo la HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa).

La simvastatina esta indicada para el tratamiento de la Hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta como tratamiento complementario a la dieta, cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos (p. ej. ejercicio, reducción de peso) es inadecuada. También esta indicada en la prevención cardiovascular para la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular/aterosclerótica manifiesta o diabetes mellitus, con niveles de colesterol normales o elevados, como tratamiento complementario a la corrección de otros factores de riesgo y otros tratamientos cardioprotectores.

En general es un fármaco bien tolerado, que tiene como efecto adverso mas característico el dolor o debilidad muscular.

Según DrugStats, el simvastatina fue el medicamento numero 13 con más prescrito en Estados Unidos en 2020 (36,600,871 recetas para 8,557,525 pacientes), y manteniendo su puestos en los medicamentos más prescritos

desde el año 2019. Analizando el consumo de simvastatina en la Zona Básica de Salud de Almaraz, se observaron los siguientes resultados:

- (i) La distribución era mas frecuente en mujeres que en hombres, un 58% frente a un 42% (figura 3.2.18.1).

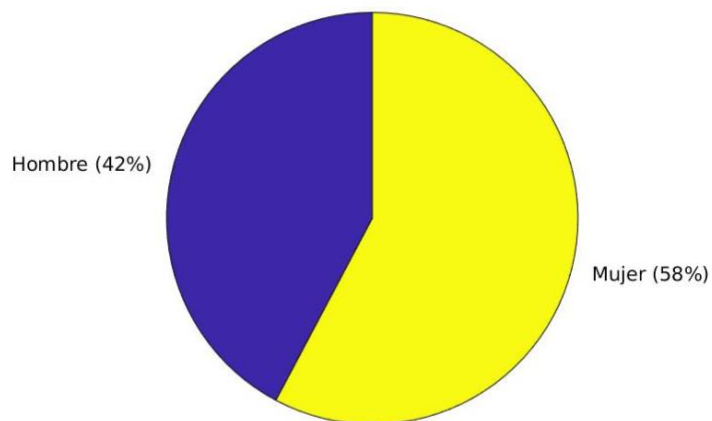


Figura 3.2.18.1. Distribución en sexos de las recetas de simvastatina en la zona de salud de Almaraz.

(ii) La edad de los pacientes se sitúa ente los 40 y 85 años de edad (figura 3.2.18.2), por lo que el tipo de receta usado es RI (figura 3.2.18.3).

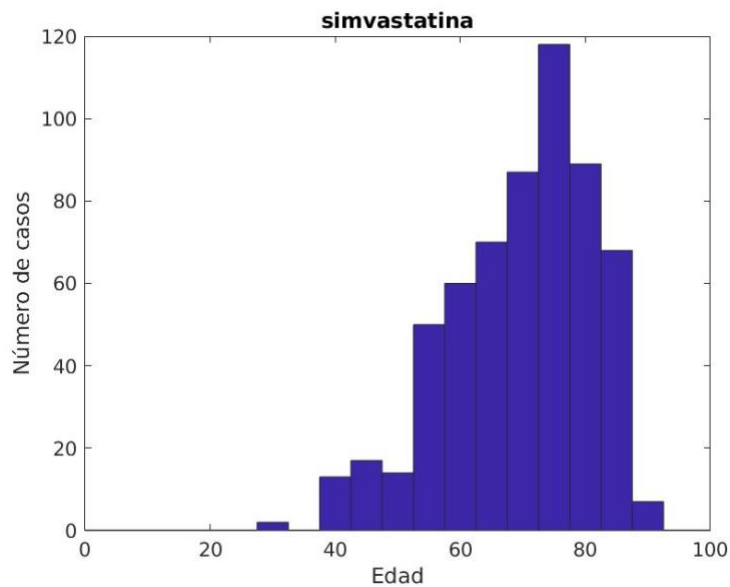


Figura 3.2.18.2. Histograma de edades de pacientes con simvastatina en la zona de salud de Almaraz.

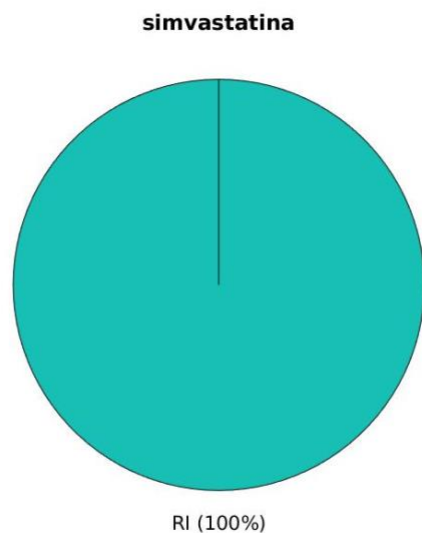


Figura 3.2.18.3. Distribución de los tipos de recetas de simvastatina en la zona de salud de Almaraz.

(iii) Todos los tratamientos consultados ya estaban terminados (figura 3.2.18.4).

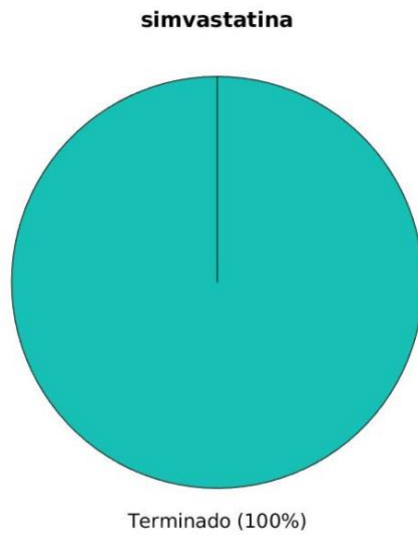


Figura 3.2.18.4. Distribución de estado de las recetas de simvastatina en la zona de salud de Almaraz.

(iv) La prescripción se mantiene estable con pequeñas variaciones desde 2007 (figura 3.2.18.5).

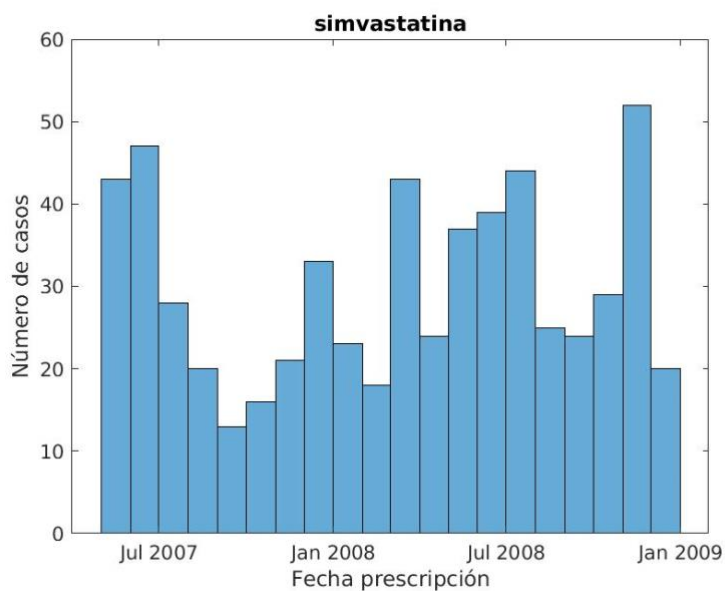


Figura 3.2.18.5. Histograma temporal de las recetas de simvastatina en la zona de salud de Almaraz.

(v) La mayoría de los pacientes son crónicos lo que produce que la mayoría de las prescripciones sean por una duración de 100 días (figura 3.2.18.6 y 3.2.18.7)

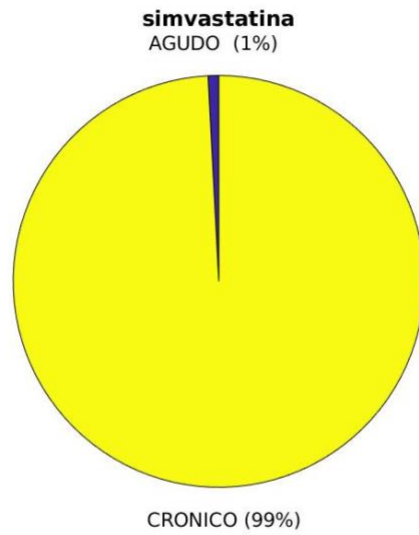


Figura 3.2.18.6. Distribución en crónico/agudo de los pacientes de simvastatina en la zona de salud de Almaraz.

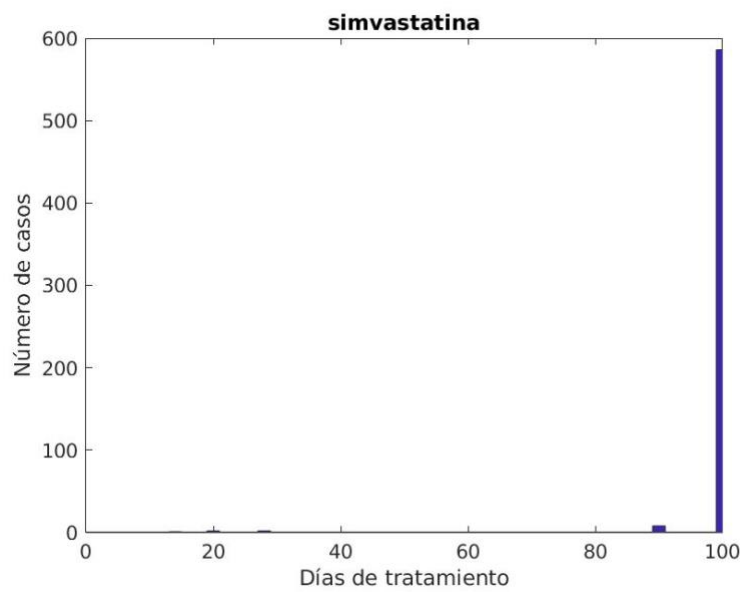


Figura 3.2.18.7. Histograma de días de tratamiento de simvastatina en la zona de salud de Almaraz.

(vi) Los ciclos recetados son mayoritariamente de una dosis cada 24 horas (figuras 3.2.18.8 y 3.2.18.9).

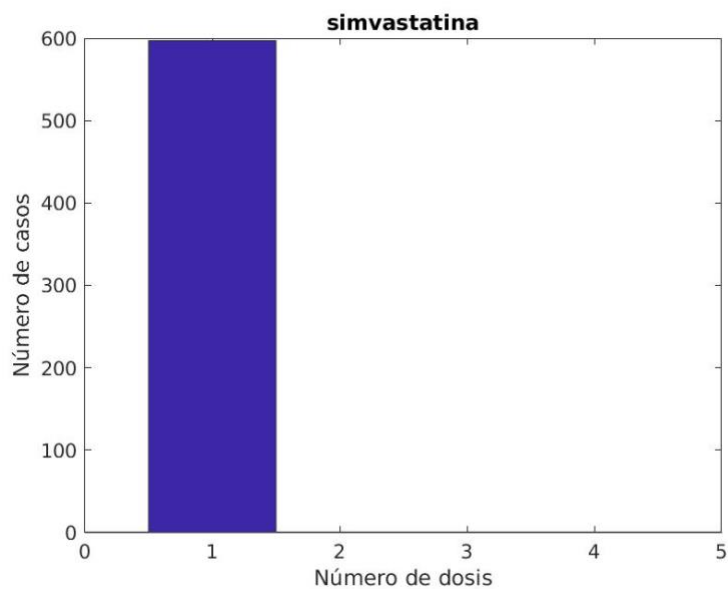


Figura 3.2.18.8. Histograma de número de dosis de simvastatina en la zona de salud de Almaraz.

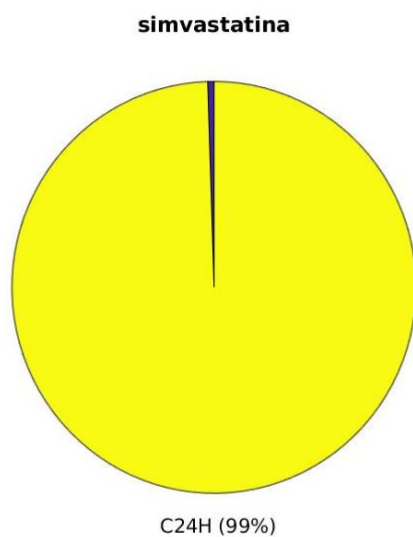


Figura 3.2.18.9. Distribución de los ciclos de simvastatina en la zona de salud de Almaraz.

(vii) Las recetas se hicieron de varias formas comerciales de medicamentos, siendo mayoritario los envases de simvastatin 20 mg en comprimidos (figura 3.2.18.10).

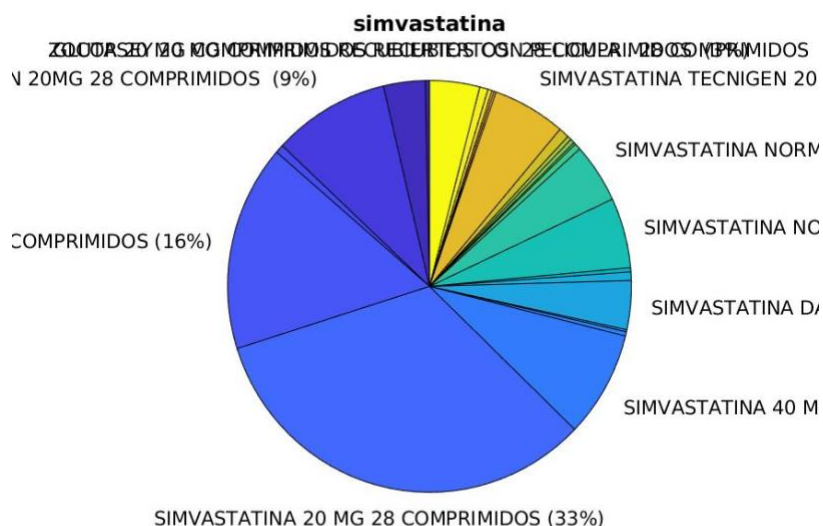


Figura 3.2.18.10. Distribución de diferentes medicamentos de simvastatina en la zona de salud de Almaraz.

El sistema FARFOOD devolvió la siguiente tabla de posibles interactores de la simvastatina debido a su similitud estructural.

comp_id	comp_name	drug_id	tanimoto	drug_name
FDB002877	2-Oxo-5,11(13)-eudesmadien-12,8-olide	CHEMBL1064	0,705882	SIMVASTATIN
FDB003844	cis-Ligustilide	CHEMBL1064	0,7625	SIMVASTATIN
FDB003923	Cnidilide	CHEMBL1064	0,746835	SIMVASTATIN
FDB008759	alpha-Terpinyol pentanoate	CHEMBL1064	0,702703	SIMVASTATIN
FDB009369	Ethyl abietate	CHEMBL1064	0,72	SIMVASTATIN
FDB011813	(-)-(Z)-Tetrahydro-6-(2-pentenyl)-2H-pyran-2-one	CHEMBL1064	0,702703	SIMVASTATIN
FDB012348	beta-Sitosterol palmitate	CHEMBL1064	0,76	SIMVASTATIN
FDB012778	Perulactone	CHEMBL1064	0,765432	SIMVASTATIN
FDB012817	Stigmasteryl palmitate	CHEMBL1064	0,76	SIMVASTATIN
FDB013030	16-Acetylpriverogenin A	CHEMBL1064	0,708861	SIMVASTATIN
FDB013406	Faradiol laurate	CHEMBL1064	0,702703	SIMVASTATIN
FDB013407	Faradiol myristate	CHEMBL1064	0,702703	SIMVASTATIN
FDB013408	Faradiol palmitate	CHEMBL1064	0,702703	SIMVASTATIN

FDB013876	(22S)-Acetoxy-3alpha,15alpha-dihydroxylanosta-7,9(11),24-trien-26-oic acid	CHEMBL1064	0,72093	SIMVASTATIN
FDB013957	Ganodermic acid P2	CHEMBL1064	0,732558	SIMVASTATIN
FDB014002	Ganoderic acid X	CHEMBL1064	0,759036	SIMVASTATIN
FDB014003	Ganoderic acid Me	CHEMBL1064	0,759036	SIMVASTATIN
FDB014061	(24E)-3alpha-Acetoxy-15alpha-hydroxy-23-oxo-7,9(11),24-lanostatrien-26-oic acid	CHEMBL1064	0,72619	SIMVASTATIN
FDB014062	(24E)-15alpha-Acetoxy-3alpha-hydroxy-23-oxo-7,9(11),24-lanostatrien-26-oic acid	CHEMBL1064	0,785714	SIMVASTATIN
FDB014063	(24E)-3alpha,15alpha-Diacetoxy-23-oxo-7,9(11),24-lanostatrien-26-oic acid	CHEMBL1064	0,785714	SIMVASTATIN
FDB014303	Ganoderic acid Q	CHEMBL1064	0,72093	SIMVASTATIN
FDB014304	(24E)-3beta,15alpha,22S-Triacetoxylanosta-7,9(11),24-trien-26-oic acid	CHEMBL1064	0,732558	SIMVASTATIN
FDB014427	Zeaxanthin dipalmitate	CHEMBL1064	0,857143	SIMVASTATIN
FDB014430	8-Epiisovangustin	CHEMBL1064	0,707317	SIMVASTATIN
FDB014553	(2S,4R)-p-Mentha-1(7),5-dien-2-ol acetate	CHEMBL1064	0,730769	SIMVASTATIN
FDB015152	Campesteryl alpha-linolenate	CHEMBL1064	0,721519	SIMVASTATIN
FDB015153	Campesteryl linoleate	CHEMBL1064	0,721519	SIMVASTATIN
FDB015154	Campesteryl elaidate	CHEMBL1064	0,76	SIMVASTATIN
FDB015155	Campesteryl stearate	CHEMBL1064	0,76	SIMVASTATIN
FDB015156	Campesteryl brassidate	CHEMBL1064	0,76	SIMVASTATIN
FDB015325	Fasciculic acid B	CHEMBL1064	0,731707	SIMVASTATIN
FDB017049	Ganodermic acid TQ	CHEMBL1064	0,785714	SIMVASTATIN
FDB018222	Uralenolide	CHEMBL1064	0,85	SIMVASTATIN
FDB018833	beta-Sitosterol behenate	CHEMBL1064	0,76	SIMVASTATIN
FDB019462	Cyclocalopin C1	CHEMBL1064	0,704082	SIMVASTATIN
FDB022141	CE(18:2(9Z,12Z))	CHEMBL1064	0,721519	SIMVASTATIN
FDB022167	CE(16:1(9Z))	CHEMBL1064	0,76	SIMVASTATIN
FDB022299	CE(16:0)	CHEMBL1064	0,76	SIMVASTATIN
FDB022932	CE(12:0)	CHEMBL1064	0,76	SIMVASTATIN
FDB023174	CE(5:0)	CHEMBL1064	0,746667	SIMVASTATIN
FDB024041	CE(14:0)	CHEMBL1064	0,76	SIMVASTATIN
FDB024043	CE(22:0)	CHEMBL1064	0,76	SIMVASTATIN
FDB024050	CE(20:3(8Z,11Z,14Z))	CHEMBL1064	0,721519	SIMVASTATIN
FDB024051	CE(22:2(13Z,16Z))	CHEMBL1064	0,721519	SIMVASTATIN
FDB024052	CE(19:0)	CHEMBL1064	0,76	SIMVASTATIN
FDB024053	CE(20:0)	CHEMBL1064	0,76	SIMVASTATIN
FDB097341	Piceid (cis-)	CHEMBL1064	0,857143	SIMVASTATIN

Tabla 3.2.18. Moléculas con similitud a la simvastatina.

Como en el caso de la lovastatina (3.2.12) y pravastatina (3.2.16), aparecen múltiples compuestos con similitud estructural a la simvastatina. Esto redunda en la posible interacción de los alimentos con las estatinas.

3.2.19. Topiramato

El topiramato es un fármaco perteneciente al grupo terapéutico “Otros antiepilépticos” con indicación en: (i) monoterapia en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años de edad con crisis epilépticas parciales con o sin crisis generalizadas secundarias, (ii) crisis tónico-clónicas generalizadas primarias; (iii) tratamiento profiláctico de la migraña después de una cuidadosa evaluación de otras posibles alternativas terapéuticas (no está indicado para el tratamiento agudo) y (iv) el tratamiento de crisis asociadas con el Síndrome de Lennox-Gastaut (Topiramato, 2022).

El mecanismo de acción para el cual el topiramato consigue los efectos anticonvulsivante y profiláctico de la migraña se desconoce, aunque existen tres propiedades del topiramato que pueden contribuir al perfil antiepiléptico:

1. Bloqueo de la despolarización neuronal
2. Modulación de receptores del GABA
3. Inhibición de isoenzimas de la anhidrasa carbonica

Según DrugStats, el topiramato fue el medicamento numero 57 con más prescrito en Estados Unidos en 2020 (36,600,871 recetas para 2,124,766 pacientes), y subiendo 11 puestos en los medicamentos más prescritos desde el año 2019. Analizando el consumo de topiramato en la Zona Básica de Salud de Almaraz, se observaron los siguientes resultados:

- (i) La distribución era mas frecuente en mujeres que en hombres, un 76% frente a un 24%(figura 3.2.19.1).

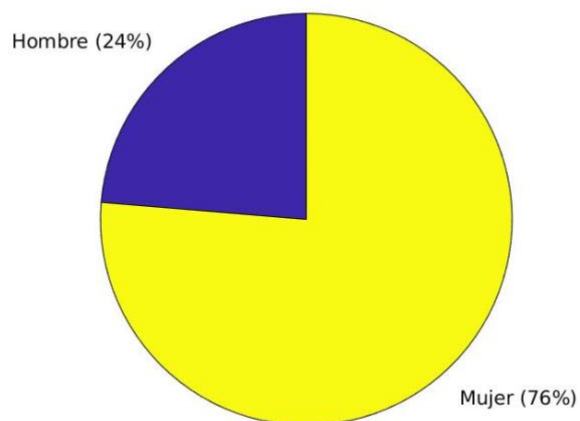


Figura 3.2.19.1. Distribución en sexos de las recetas de topiramato en la zona de salud de Almaraz.

- (ii) La edad de los pacientes se sitúa ente los 20 y 60 años de edad, siguiendo una distribución normal (figura 3.2.19.2), por lo que el tipo de receta usado es RE (figura 3.2.19.3).

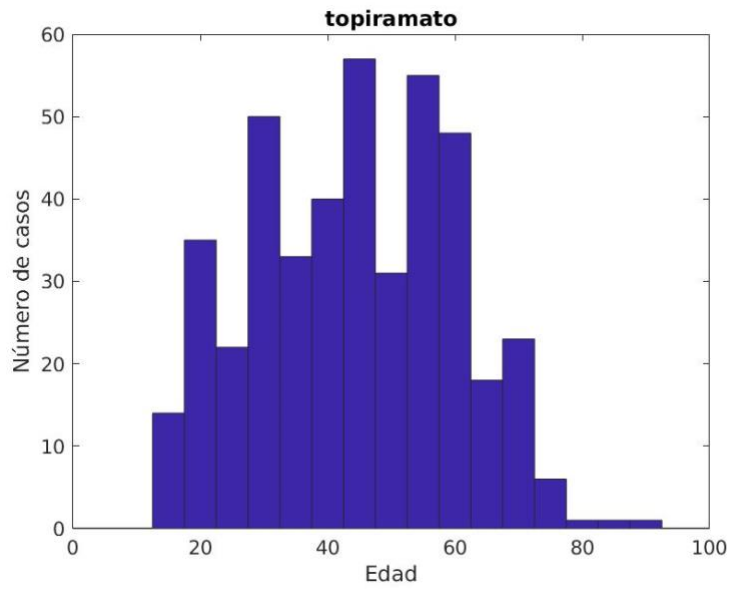


Figura 3.2.19.2. Histograma de edades de pacientes con topiramato en la zona de salud de Almaraz.

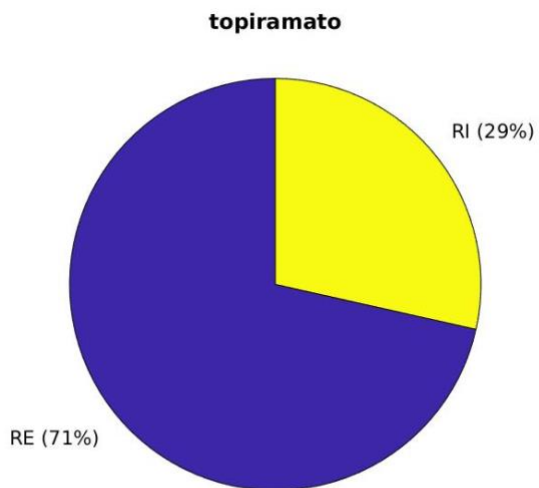


Figura 3.2.19.3. Distribución de los tipos de recetas de topiramato en la zona de salud de Almaraz.

(iii) La mayoría de los tratamientos consultados ya estaban terminados (figura 3.2.19.4).

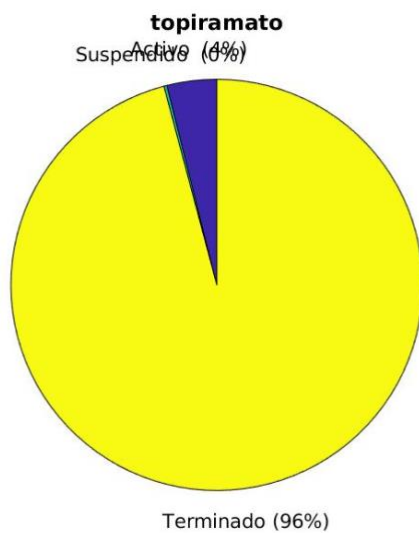


Figura 3.2.19.4. Distribución de estado de las recetas de topiramato en la zona de salud de Almaraz.

(iv) La prescripciónn sufre un fuerte incremento a partir del año 2017 (figura 3.2.19.5)

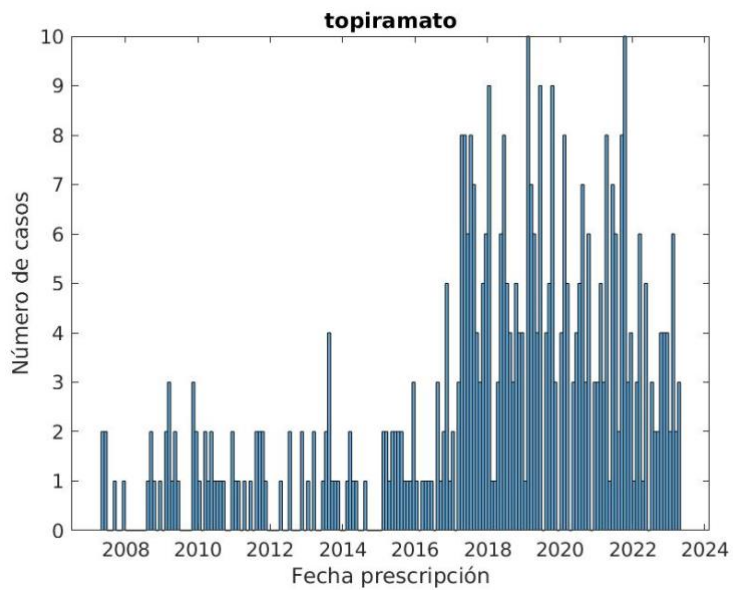


Figura 3.2.19.5. Histograma temporal de las recetas de topiramato en la zona de salud de Almaraz.

(iv) La mayoría de los pacientes son crónicos lo que produce que la mayoría de las prescripciones sean por una duración de 100 días (figura 3.2.19.6 y 3.2.19.7)

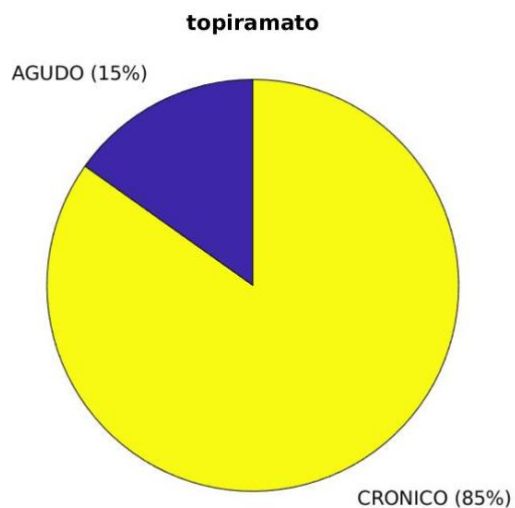


Figura 3.2.19.6. Distribución en crónico/agudo de los pacientes de topiramato en la zona de salud de Almaraz.

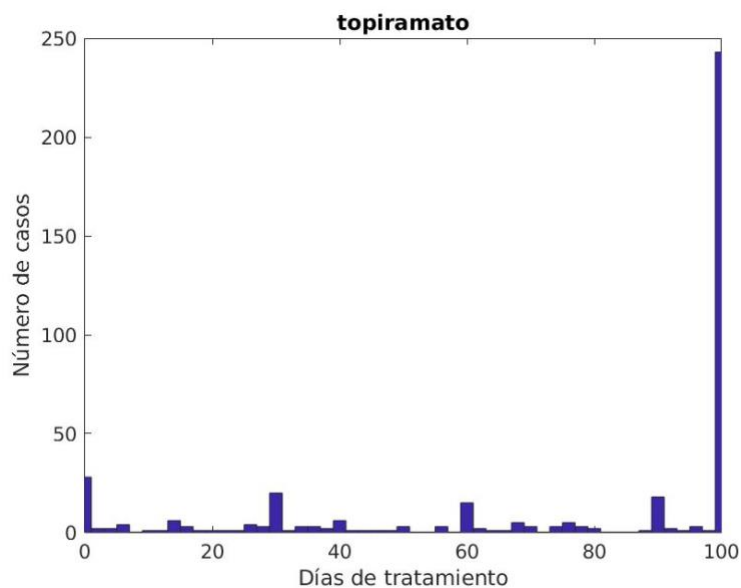


Figura 3.2.19.7. Histograma de días de tratamiento de topiramato en la zona de salud de Almaraz.

(vi) Los ciclos recetados son mayoritariamente de una dosis cada 12/24 horas (figuras 3.2.19.8 y 3.2.19.9).

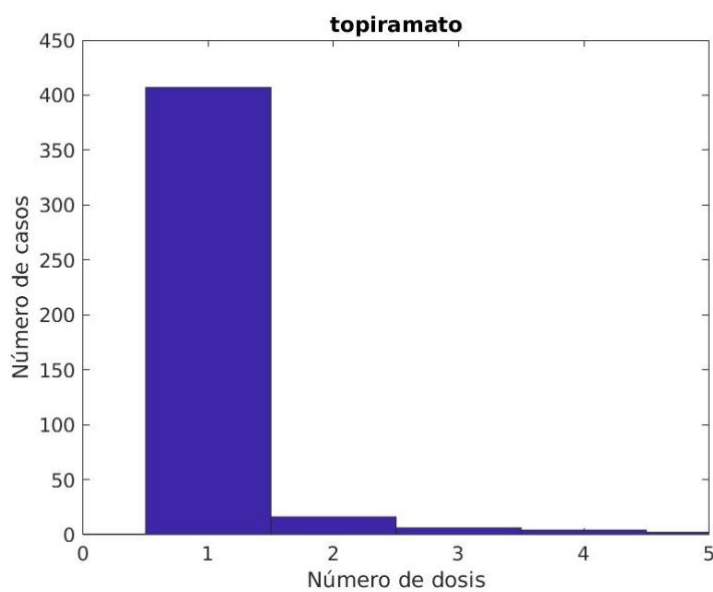


Figura 3.2.19.8. Histograma de número de dosis de topiramato en la zona de salud de Almaraz.

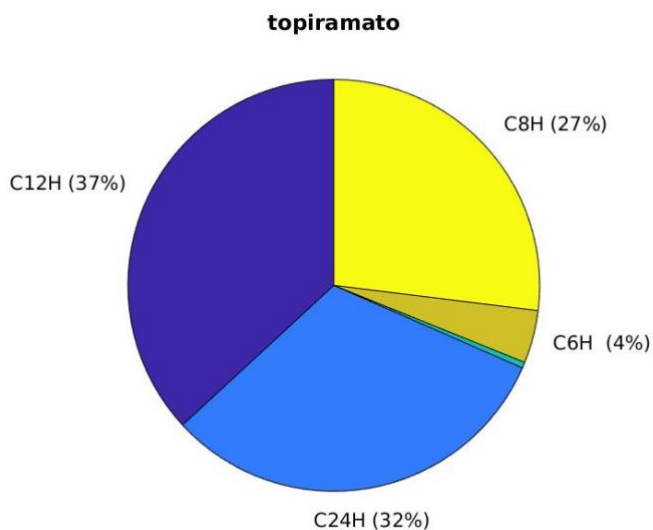


Figura 3.2.19.9. Distribución de los ciclos de topiramato en la zona de salud de Almaraz.

(vi) Las recetas se hicieron de múltiples formas comerciales de medicamentos, siendo mayoritario los genéricos de diferentes marcas (figura 3.2.19.10).

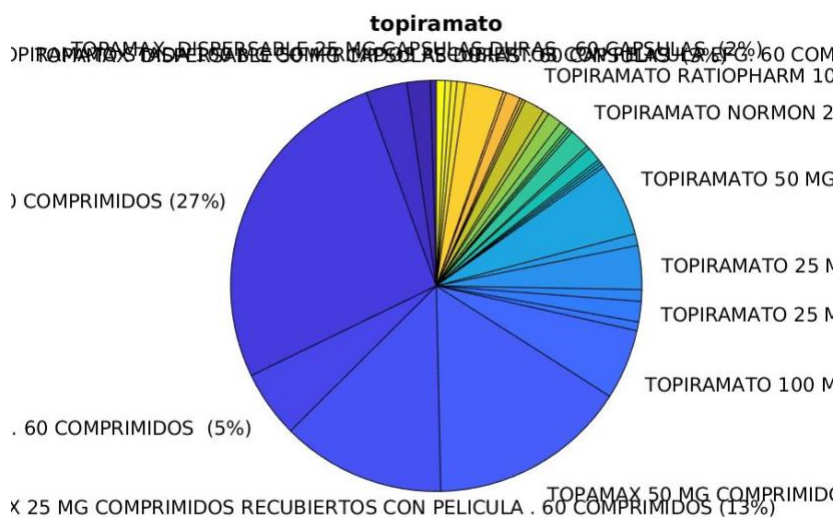


Figura 3.2.19.10. Distribución de diferentes medicamentos de topiramato en la zona de salud de Almaraz.

En cuanto a las potenciales interacciones con alimentos, la siguiente tabla representa las interacciones encontradas en nuestra base de datos FARFOOD.

comp_id	comp_name	drug_id	tanimoto	drug_name	ind2drug
FDB019140	Pentosan polysulfate	CHEMBL220492	0,709677	TOPIRAMATE	12126

Tabla 3.2.19. Compuestos estructuralmente similares al topiramato.

Sólo un compuesto es ligeramente similar estructuralmente al topiramato (0.7 de coeficiente de Tanimoto). El pentosan polysulfate, también conocido como SP 54, tavan o hoe bay 946, pertenece a una clase de compuestos orgánicos conocida como compuestos o-glicosílicos. Estos son glicósidos en los que un grupo azúcar está unido a través de un carbono a otro grupo mediante enlace O-glicosídico. Su concentración más alta en alimentos es encontrada tanto en higos como en tamarindos. En la figura 3.2.19.11 podemos ver la similitud entre ambas moléculas (topiramato y pentosan sulfate).

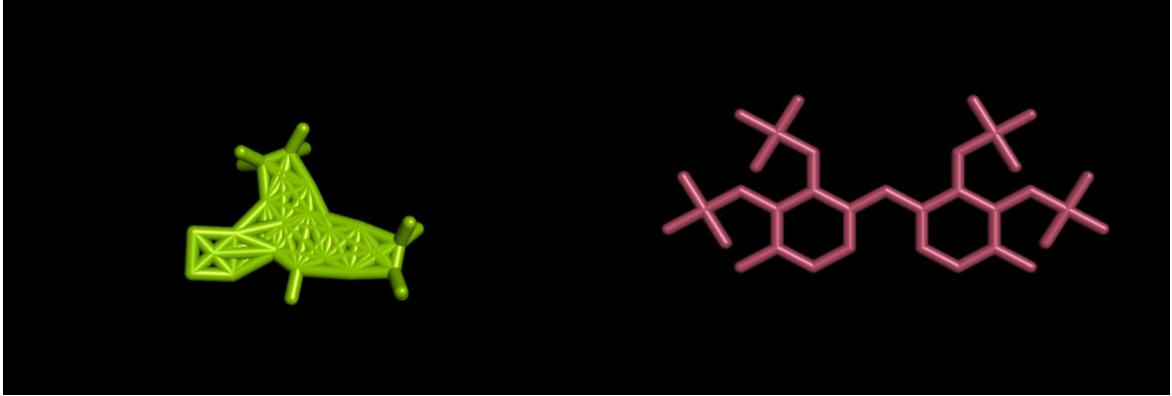


Figura 3.2.19.11. Moléculas del topiramato (verde) y pentosan sulfato (rojo)

3.2.20. Alopurinol

El alopurinol es un fármaco perteneciente al grupo terapéutico de los inhibidores de la producción de ácido úrico. Este efecto lo consigue mediante la inhibición de la xantina oxidasa. Esta enzima cataliza el paso de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico. De esta forma se consigue una disminución tanto a nivel plasmático como en orina del ácido úrico (Alopurinol, 2018).

En base a este mecanismo de acción el alopurinol está indicado en el tratamiento de las principales manifestaciones clínicas de depósito de ácido úrico/uratos. Estas manifestaciones son artritis gótica, tofos cutáneos, y/o afección renal con depósito de cristales o formación de cálculos.

Podríamos considerar la gota como la principal manifestación de depósitos de ácido úrico en el organismo, la cual puede agravarse según el estilo de vida y la alimentación. Alimentos ricos en purinas como la carne roja o el mariscos empeoran la enfermedad al igual que lo hacen frutas y verduras ricas en fructosa.

También podemos encontrar alimentos que ayuden a mejorar el desarrollo de esta enfermedad como por ejemplo las cerezas. Existen estudios que indican que el consumo de cerezas se asocia con niveles de ácido úrico bajos y con una disminución de los ataques de gota (Zhang *et al.*, 2012). Además, los pigmentos que dan coloración a las cerezas, antocianinas, son antioxidantes y ayudan a reducir la inflamación del cuerpo. Otras frutas beneficiosas para esta patología son coco, albaricoque, lima, melón, piña, fresas, papaya, grosellas.

Según DrugStats, el alopurinol fue el medicamento número 42 con más prescrito en Estados Unidos en 2020 (36,600,871 recetas para 3,606,249 pacientes), y subiendo 1 puesto en los medicamentos más prescritos desde el año 2019. Analizando el consumo de alopurinol en la Zona Básica de Salud de Almaraz, se observaron los siguientes resultados:

- (i) La distribución era mas frecuente en hombres que en mujeres, un 78% frente a un 22% (figura 3.2.20.1).

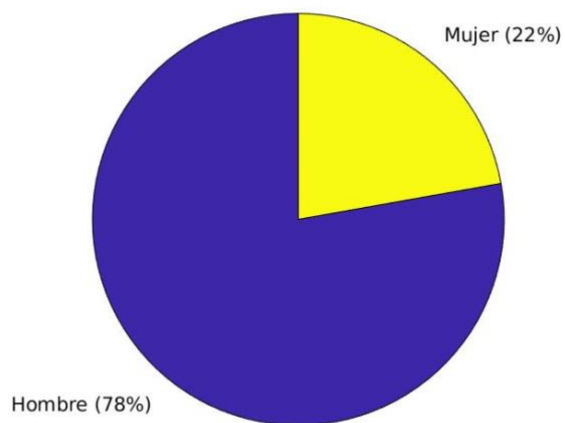


Figura 3.2.20.1. Distribución en sexos de las recetas de alopurinol en la zona de salud de Almaraz.

- (ii) La edad de los pacientes se sitúa mayoritariamente ente los 60 y 80 años de edad (figura 3.2.20.2), por lo que el tipo de receta usado es similar entre RI y RE (figura 3.2.20.3).

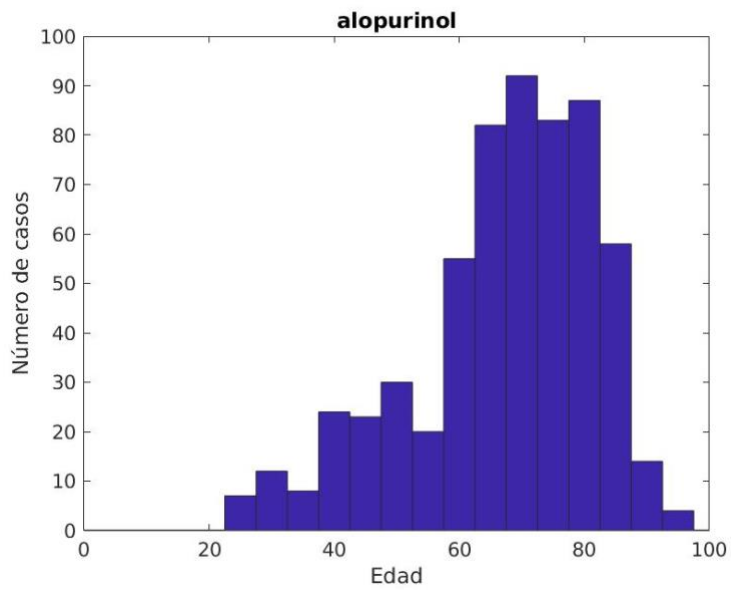


Figura 3.2.20.2. Histograma de edades de pacientes con alopurinol en la zona de salud de Almaraz.

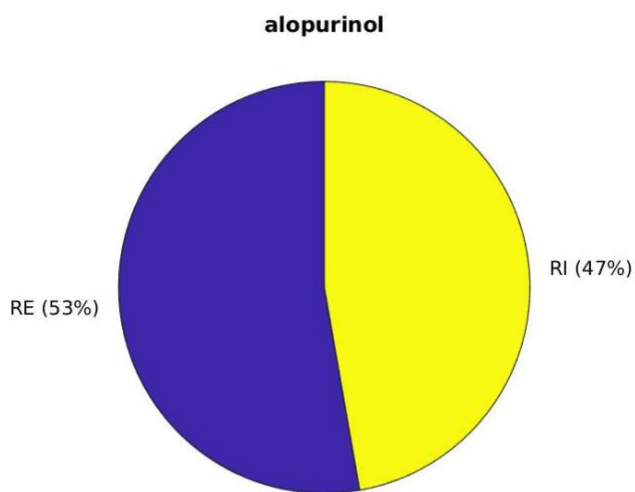


Figura 3.2.20.3. Distribución de los tipos de recetas de alopurinol en la zona de salud de Almaraz.

(iii) Todos los tratamientos consultados ya estaban terminados (figura 3.2.20.4).

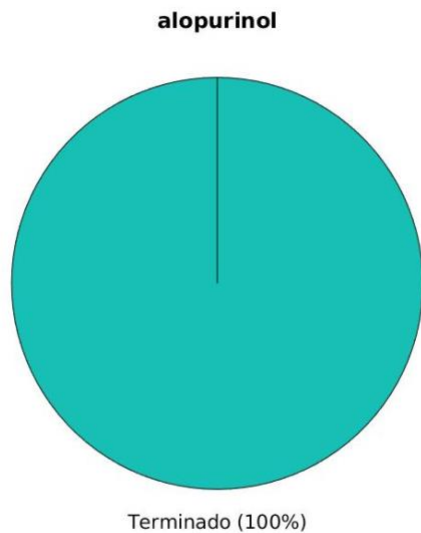


Figura 3.2.20.4. Distribución de estado de las recetas de alopurinol en la zona de salud de Almaraz.

(iv) La prescripción se mantiene estable desde 2007, sufriendo fluctuaciones mensuales hasta 2016 (figura 3.2.20.5)

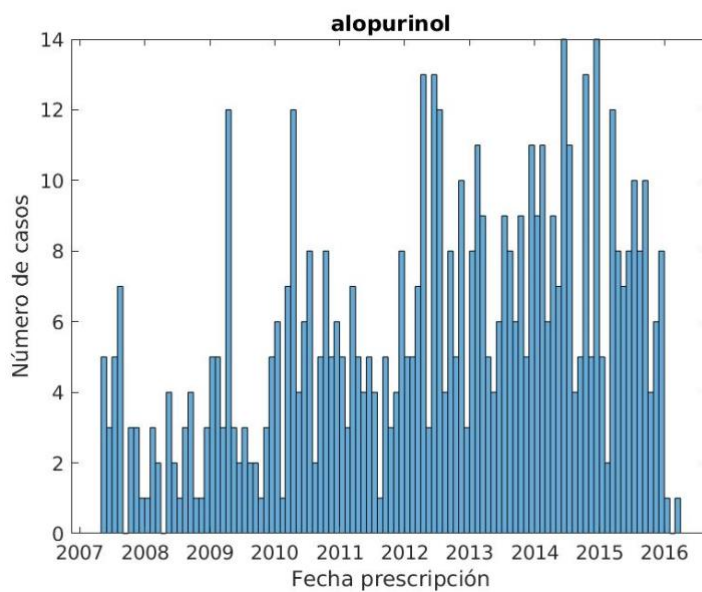


Figura 3.2.20.5. Histograma temporal de las recetas de alopurinol en la zona de salud de Almaraz.

- (v) La mayoría de los pacientes son crónicos lo que produce que la mayoría de las prescripciones sean por una duración de 100 días (figura 3.2.20.6 y 3.2.20.7)

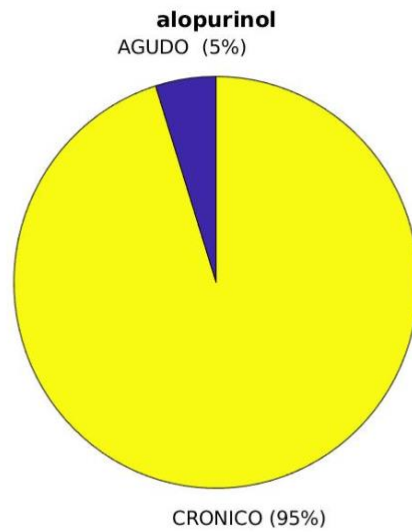


Figura 3.2.20.6. Distribución en crónico/agudo de los pacientes de alopurinol en la zona de salud de Almaraz.

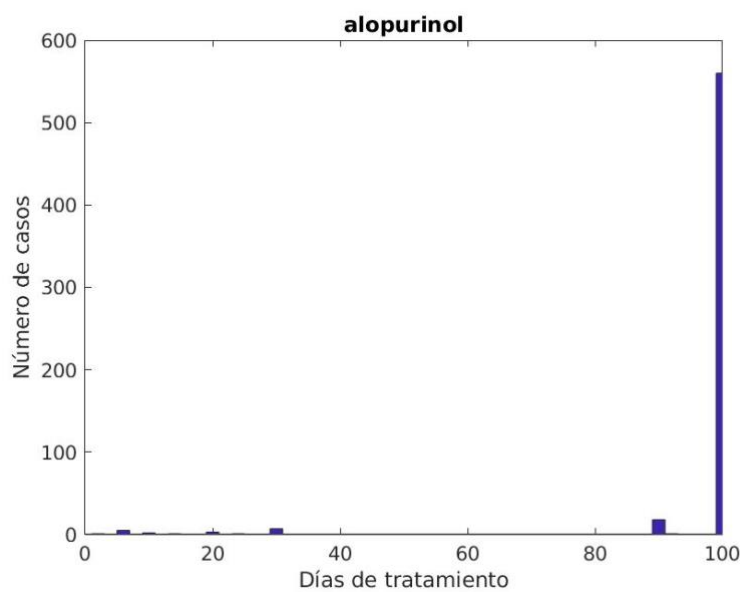


Figura 3.2.20.7. Histograma de días de tratamiento de alopurinol en la zona de salud de Almaraz.

(vi) Los ciclos recetados son mayoritariamente de una dosis cada 24 horas (figuras 3.2.20.8 y 3.2.20.9).

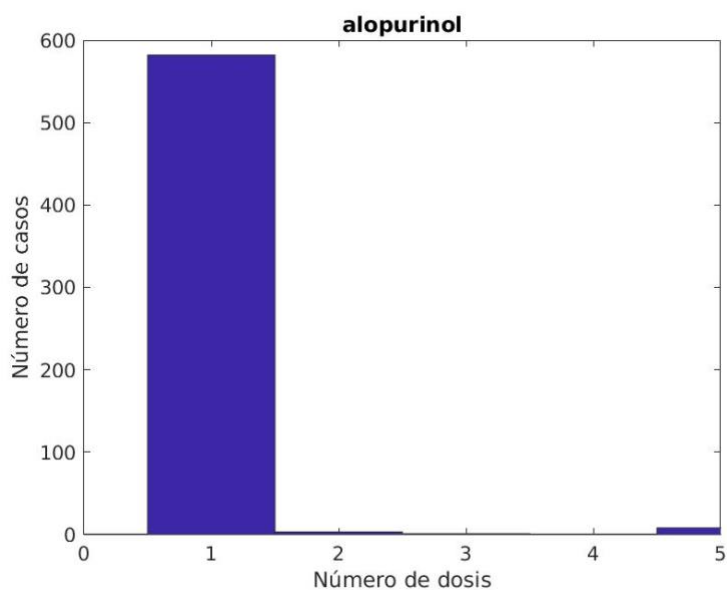


Figura 3.2.20.8. Histograma de número de dosis de alopurinol en la zona de salud de Almaraz.

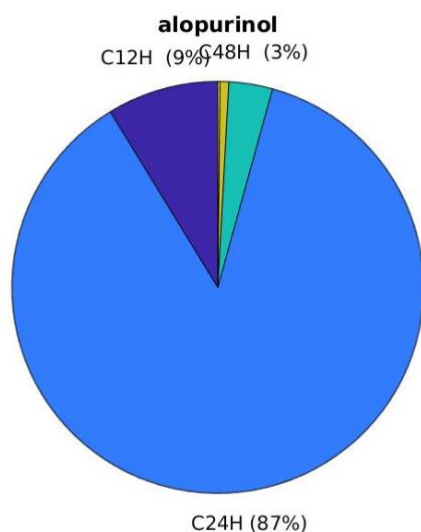


Figura 3.2.20.9. Distribución de los ciclos de alopurinol en la zona de salud de Almaraz.

(vii) Las recetas se hicieron de varias formas comerciales de medicamentos, siendo mayoritario los comprimidos de zyloric de 100, 200 y 300 mg (figura 3.2.20.10).

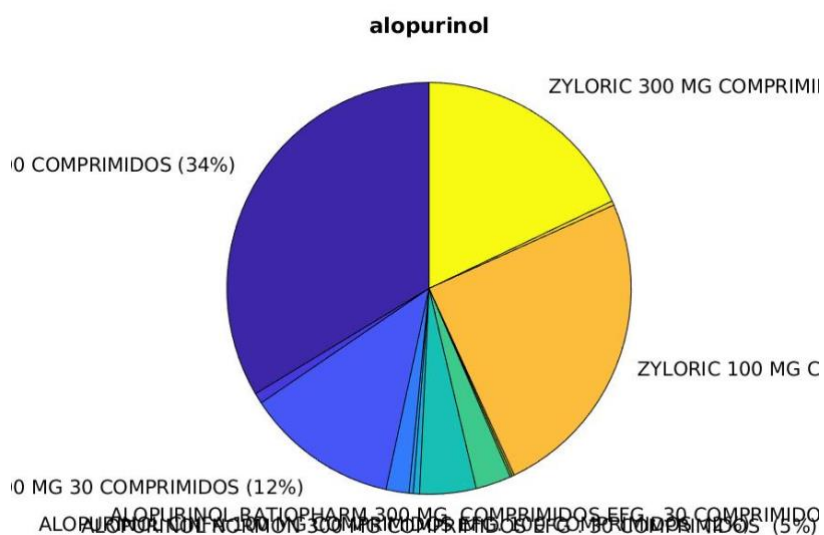


Figura 3.2.20.10. Distribución de diferentes medicamentos de alopurinol en la zona de salud de Almaraz.

En cuanto a las potenciales interacciones con alimentos, la siguiente tabla representa las interacciones encontradas en nuestra base de datos FARFOOD.

comp_id	comp_name	drug_id	tanimoto	drug_name	ind2drug
FDB022242	Oxypurinol	CHEMBL1467	0,888889	ALLOPURINOL	13756

Tabla 3.2.20. Compuestos similares al alopurinol en FARFOOD.

Un único compuesto tenía una similitud (alta, 0.88) con el alopurinol. Se trata del oxipurinol, una xantina que tiene su concentración más elevada en la cerveza. Aunque el alopurinol ya tiene descritas interacciones con la carne roja

o el marisco, la presencia de este compuesto en cerveza podría ser interesante para realizar un estudio más detallado. Viendo la estructura de las moléculas, se observa la similitud entre ambas (figura 3.2.20.11).



Figura 3.2.20.11. Similitud estructural entre alopurinol (izquierda) y oxypurinol (derecha).

Esto nos llevó a estudiar si el consumo de cerveza (donde la concentración de oxypurinol es más elevada) podría interactuar con los pacientes de la zona de salud de Almaraz con prescripción de alopurinol. Mediante encuestas telefónicas, evaluamos el consumo de cerveza junto a parámetros de la gota/ácido úrico para determinar su correlación. Como vemos en las figuras 3.2.20.12 a 3.2.20.14, el consumo de cerveza estaba claramente asociada a los síntomas de la enfermedad, siendo el número de articulaciones y la duración del ataque los síntomas más afectados.

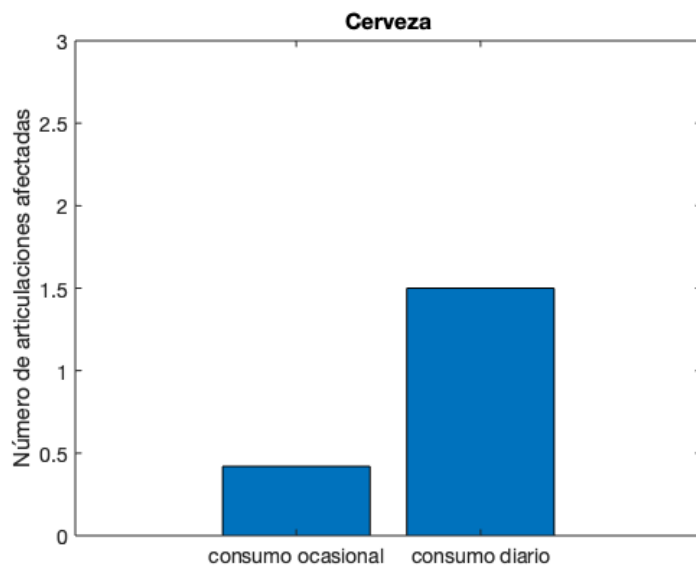


Figura 3.2.20.12. Consumo de cerveza en pacientes con alopurinol y número de articulaciones afectadas en caso de gota.

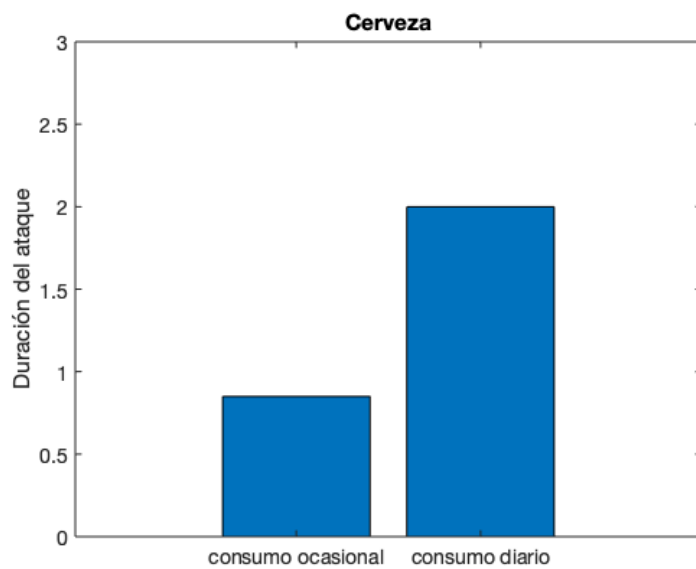


Figura 3.2.20.13. Consumo de cerveza en pacientes con alopurinol y duración de los ataques de gota.

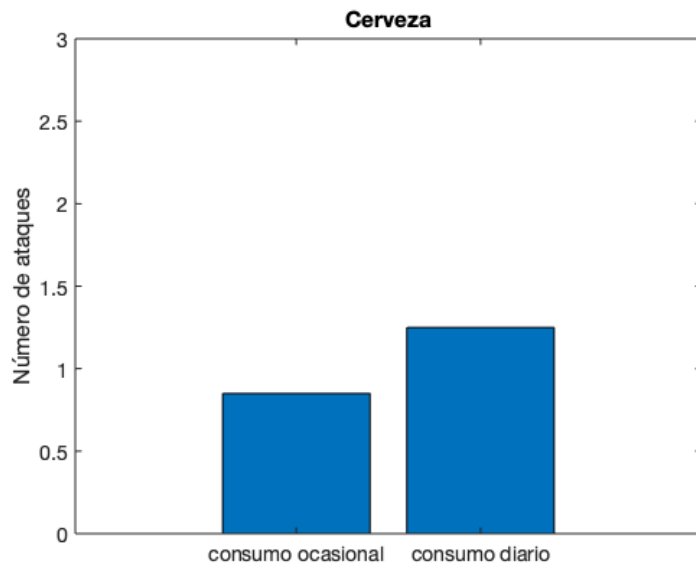


Figura 3.2.20.14. Consumo de cerveza en pacientes con alopurinol y número de ataques afectadas de gota.

En materiales y métodos se puede consultar el tipo de encuesta realizado y cómo se medían los parámetros. Además, se preguntó a los mismos pacientes por hábito de consumo de otros alimentos, y se incluye el caso de la carne roja (típicamente asociado a problemas de gota, Choi y Curhan, 2007). Precisamente la única correlación que se encontró en el caso de la carne fue con el número de ataques de gota que sufrió el paciente (la variable menos correlacionada con el consumo de cerveza) (figuras 3.2.20.15 a 3.2.20.17).

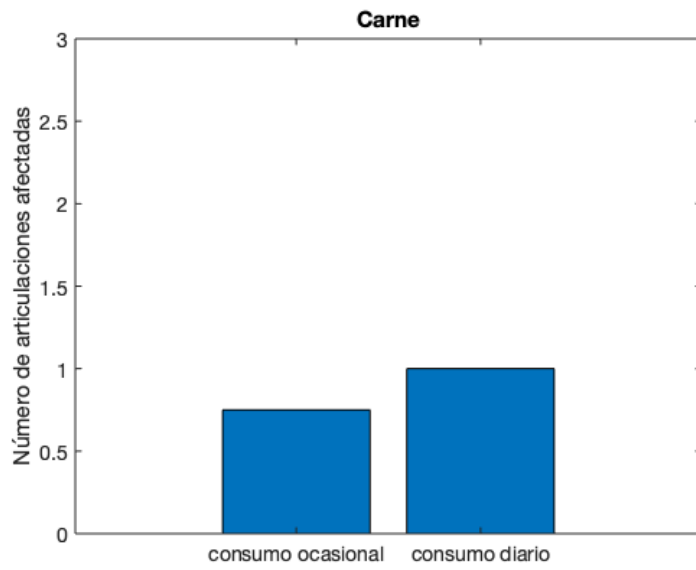


Figura 3.2.20.15. Consumo de carne roja en pacientes con alopurinol y número de articulaciones afectadas en caso de gota.

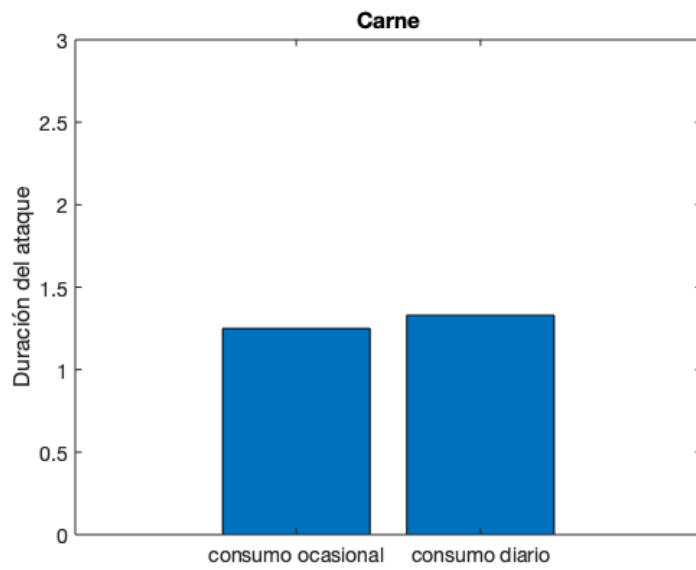


Figura 3.2.20.15. Consumo de carne roja en pacientes con alopurinol y duración de los ataques en caso de gota.

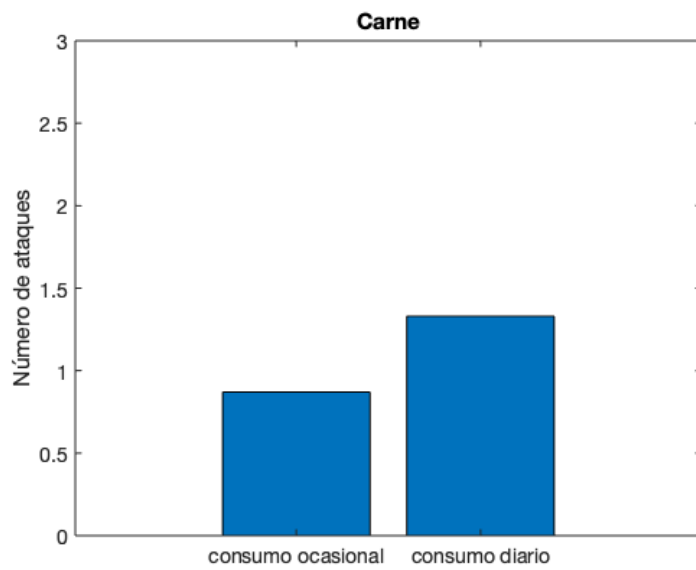


Figura 3.2.20.17. Consumo de carne roja en pacientes con alopurinol y número de ataques de gota.

Por lo tanto, mediante una consulta a los pacientes, parece que se apoya la posibilidad de una interacción (antagonista) entre el oxypurinol presente en la cerveza y el alopurinol recetado.

3.2.21. Naproxeno

El naproxeno pertenece al grupo farmacoterapéutico de los antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos (AINES) derivados del ácido propiónico. Estas propiedades las consigue mediante la inhibición de las prostaglandinas, a través de la inhibición de la ciclooxigenasa responsable de su biosíntesis (Naproxeno, 2014).

Esta indicado para el tratamiento del dolor leve o moderado en varios casos como:

- (i) Tratamiento sintomático de la artritis reumatoide , artrosis, episodios agudos de gota y espondilitis anquilosante.
- (ii) Alivio de la sintomatología en la dismenorrea primaria.
- (iii) Tratamiento sintomático de las crisis agudas de migraña.
- (iv) Menorragia primaria y secundaria asociada a un dispositivo intrauterino.

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. La ingestión concomitante de alimentos puede retardar la absorción de naproxeno, pero no afecta al grado de absorción. El naproxeno es soluble en agua y presenta una absorción prácticamente completa a nivel del tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones máximas a las dos horas de la ingestión.

Según DrugStats, el naproxeno fue el medicamento número 91 con más prescrito en Estados Unidos en 2020 (36,600,871 recetas para 3,381,034 pacientes), y bajando 30 puestos en los medicamentos más prescritos desde el año 2019. Analizando el consumo de naproxeno en la Zona Básica de Salud de Almaraz, se observaron los siguientes resultados:

- (i) La distribución era mas frecuente en mujeres que en hombres, un 73% frente a un 27% (figura 3.2.21.1).

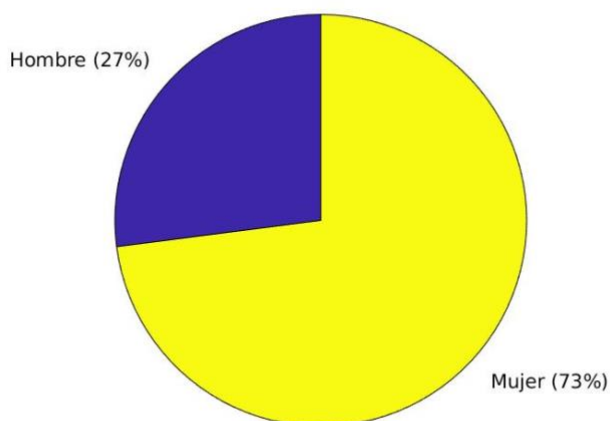


Figura 3.2.21.1. Distribución en sexos de las recetas de naproxeno en la zona de salud de Almaraz.

- (i) La edad de los pacientes se sitúa ente los 15 y 85 años de edad (figura 3.2.20.2), por lo que el tipo de receta mas usado RI (figura 3.2.20.3).

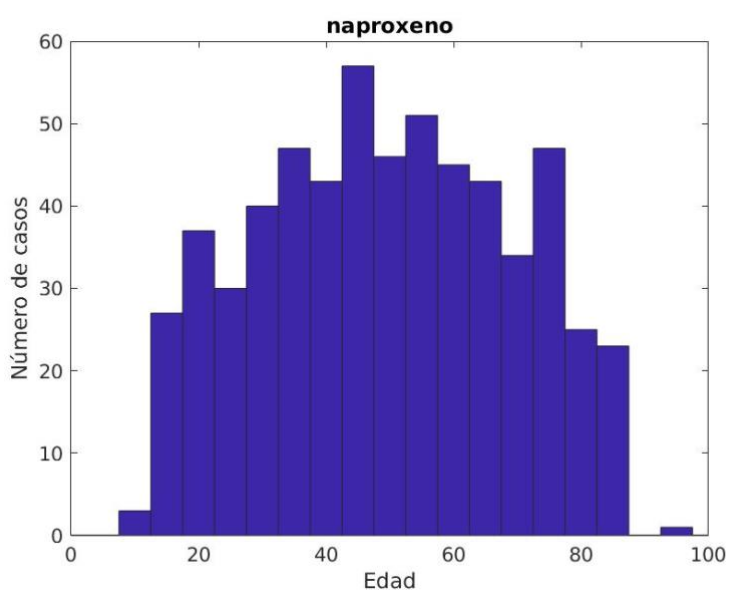


Figura 3.2.21.2. Histograma de edades de pacientes con naproxeno en la zona de salud de Almaraz.

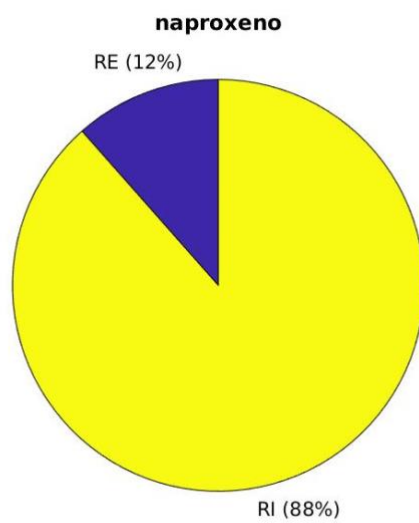


Figura 3.2.21.3. Distribución de los tipos de recetas de naproxeno en la zona de salud de Almaraz.

(iii) Todos los tratamientos consultados ya estaban terminados (figura 3.2.21.4).

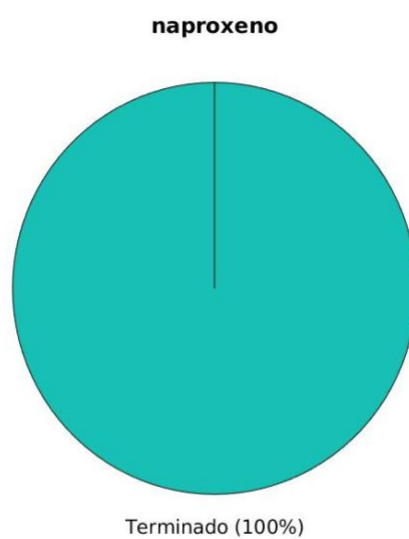


Figura 3.2.21.4. Distribución de estado de las recetas de naproxeno en la zona de salud de Almaraz.

(iv) La prescripciónn sufre un aumento exponencial en 2012 (figura 3.2.21.5).

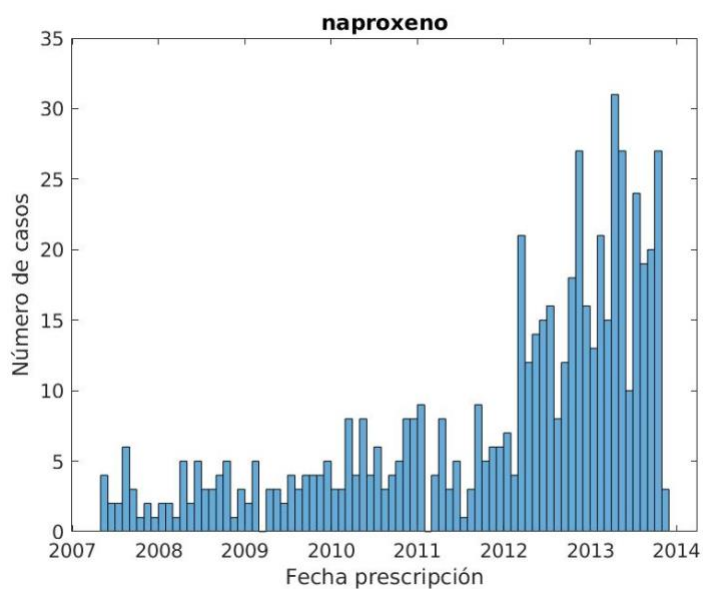


Figura 3.2.21.5. Histograma temporal de las recetas de naproxeno en la zona de salud de Almaraz.

- (v) La mayoría de los pacientes son crónicos lo que produce que la mayoría de las prescripciones sean por una duración de 100 días (figura 3.2.21.6 y 3.2.21.7)

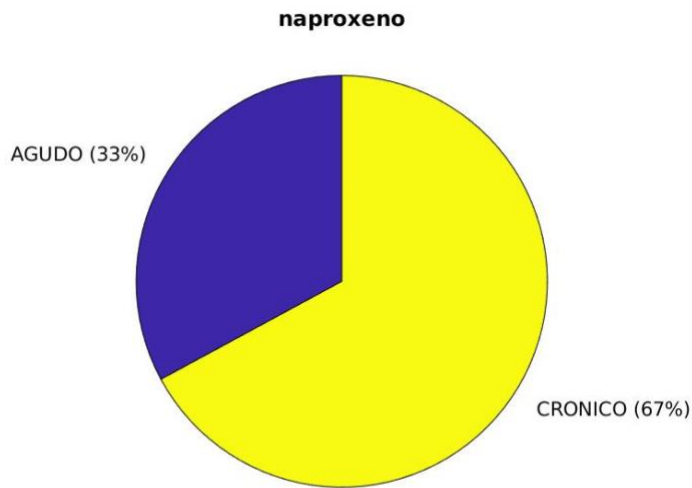


Figura 3.2.21.6. Distribución en crónico/agudo de los pacientes de naproxeno en la zona de salud de Almaraz.

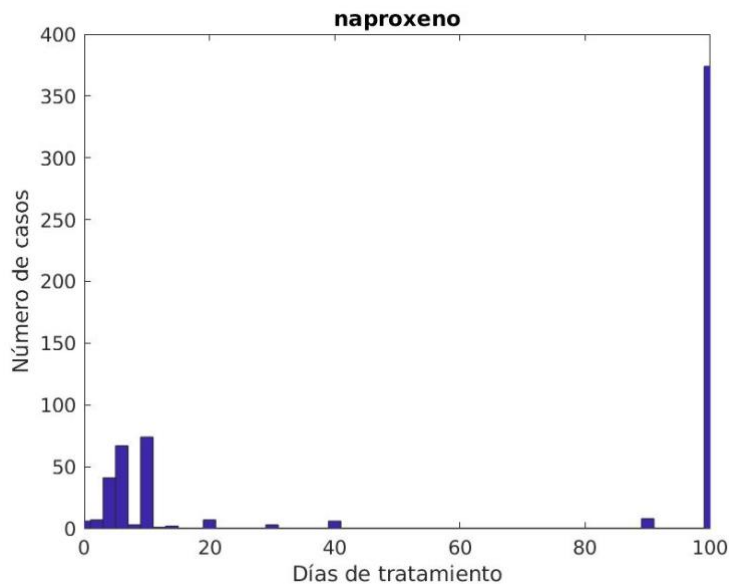


Figura 3.2.21.7. Histograma de días de tratamiento de naproxeno en la zona de salud de Almaraz.

(vi) Los ciclos recetados son mayoritariamente de una dosis cada 8 horas (figuras 3.2.21.8 y 3.2.21.9).

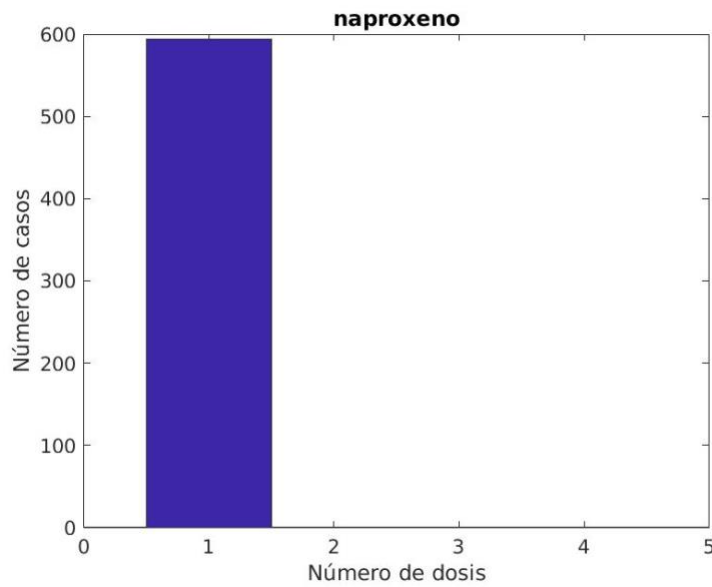


Figura 3.2.21.8. Histograma de número de dosis de naproxeno en la zona de salud de Almaraz.

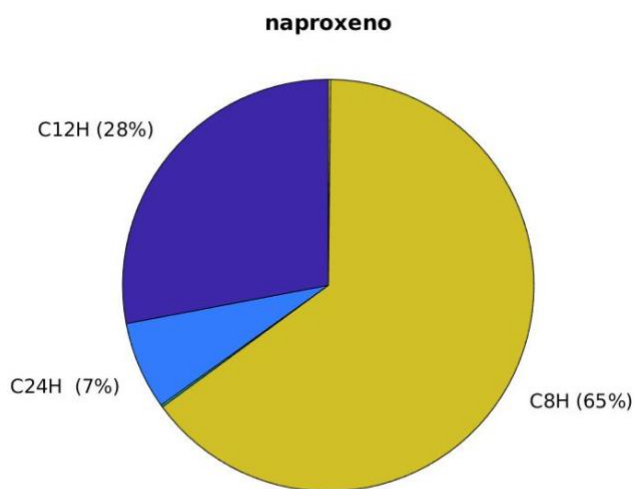


Figura 3.2.21.9. Distribución de los ciclos de naproxeno en la zona de salud de Almaraz.

(vii) Las recetas se hicieron de varias formas comerciales de medicamentos, siendo mayoritario los envases de naproxen 550mg en comprimidos (figura 3.2.21.10).

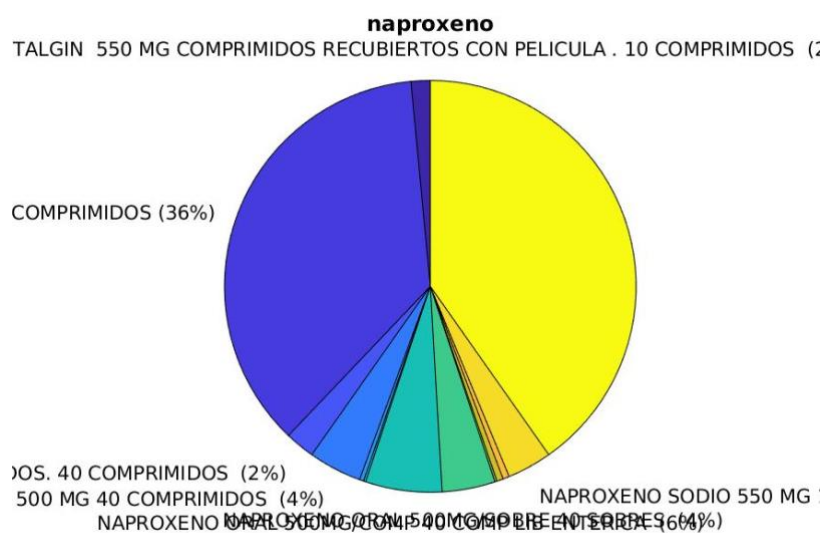


Figura 3.2.21.10. Distribución de diferentes medicamentos de naproxeno en la zona de salud de Almaraz.

Los siguientes compuestos presentaron similitud estructural con el naproxeno usando nuestra base de datos FARFOOD.

comp_id	comp_name	drug_id	tanimoto	drug_name	ind2drug
FDB000316	3,4-Dihydroxyphenylacetic acid	CHEMBL154	0,714286	NAPROXEN	55
FDB000317	Homoveratric acid	CHEMBL154	0,740741	NAPROXEN	55
FDB001783	3-Methoxy-4-hydroxyphenylacetic acid	CHEMBL154	0,769231	NAPROXEN	55
FDB010534	4-Hydroxyphenylacetic acid	CHEMBL154	0,813953	NAPROXEN	55
FDB010873	1-(4-Methoxyphenyl)-2-propanone	CHEMBL154	0,708333	NAPROXEN	55
FDB022741	Naproxen	CHEMBL154	1	NAPROXEN	55

Tabla 3.2.21. Compuestos alimentarios con similitud al naproxeno.

Hay seis compuestos que presentan similitud estructural con el naproxeno. Por un lado, aparece el propio naproxeno, ya que se ha detectado su presencia en diferentes tipos de carnes tratadas. Además de este problema de seguridad alimentario, aparece también el ácido homoverátrico. Esta molécula es un dimetoxibenceno que aparece presente en la aceituna (Taticchi *et al.*, 2016). La importancia tanto del naproxeno por su uso mayoritario como del potencial interactor presente en un alimento de interés regional y nacional como la aceituna, hace interesante la exploración más a fondo de esta posible interacción. Se realizó una encuesta similar a la del alopurinol para observar si los pacientes recetados con naproxeno y que consumían mayor cantidad de aceitunas/aceite de oliva tenían cambios en los parámetros del dolor, pero no encontramos asociación significativa.

3.2.22. Budesonida

La budesonida es un corticoide no halogenado de alta potencia glucocorticoide y escasa o nula mineralocorticoide. La budesonida ejerce un efecto antianafiláctico y antiinflamatorio que se manifiesta disminuyendo la broncoconstricción producida por las reacciones alérgicas, tanto inmediatas como retardadas (Budesonida, 2020).

Esta indicado en el tratamiento del asma crónica y EPOC en pacientes que no responden y/o han desarrollado alergias a los betabloqueantes. Para estas indicaciones la vía de administración es la inhalada. Es necesario conocer que los inhaladores que llevan corticoides en su composición producen una disminución de las defensas a nivel local y esto facilita el crecimiento de los hongos en la boca. Para evitarlo se recomienda enjuagarse la boca con agua inmediatamente y escupirla después de cada inhalación.

Según DrugStats, la budesonida fue el medicamento numero 207 con más prescrito en Estados Unidos en 2020 (2,337,016 recetas para 791,502 pacientes), y bajando 5 puestos en los medicamentos más prescritos desde el año 2019. Analizando el consumo de budesonida en la Zona Básica de Salud de Almaraz, se observaron los siguientes resultados:

(i) La distribución era igual en hombres que en mujeres (figura 3.2.22.1).

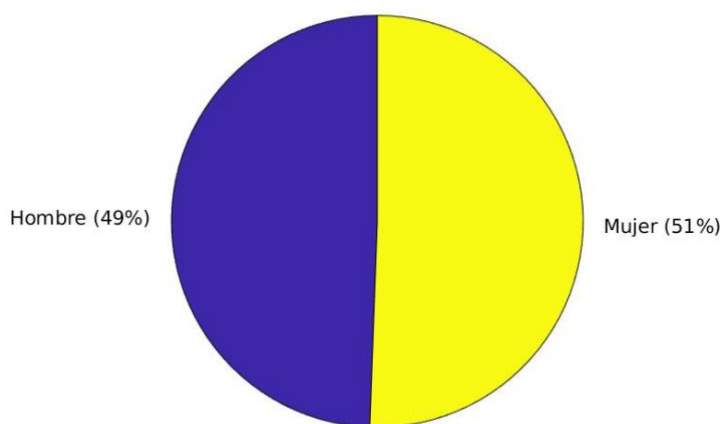


Figura 3.2.22.1. Distribución en sexos de las recetas de budesonida en la zona de salud de Almaraz.

(ii) La edad de los pacientes se sitúa en un amplio intervalo entre los 0 y los 80 años de edad, con algunos picos puntuales como a los 40 años,(figura 3.2.22.2), por lo que el tipo de receta mas usado RI (figura 3.2.22.3).

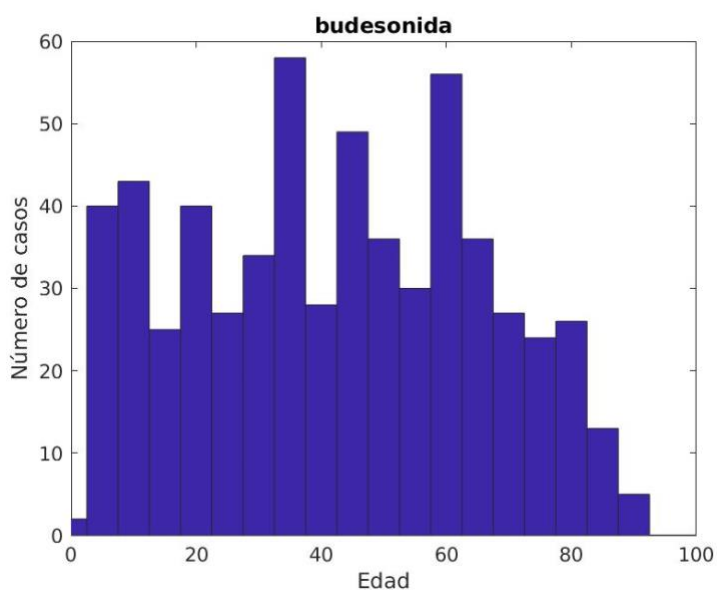


Figura 3.2.22.2. Histograma de edades de pacientes con budesonida en la zona de salud de Almaraz.

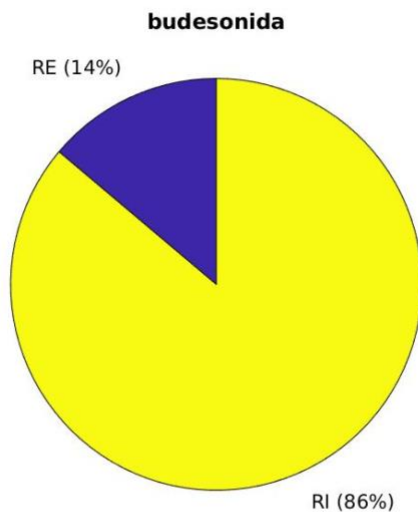


Figura 3.2.22.3. Distribución de los tipos de recetas de budesonida en la zona de salud de Almaraz.

(iii) Todos los tratamientos consultados ya estaban terminados (figura 3.2.22.4).

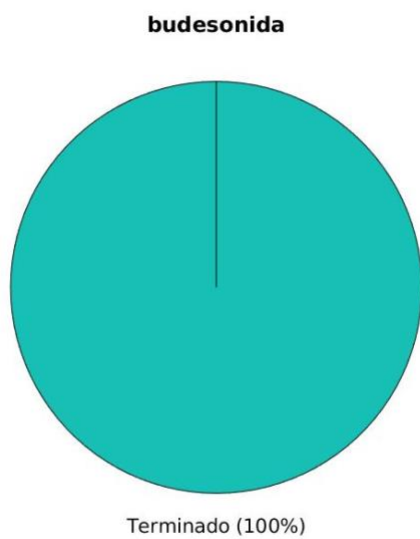


Figura 3.2.22.4. Distribución de estado de las recetas de budesonida en la zona de salud de Almaraz.

- (iv) La prescripción se mantiene constante con dos picos bruscos en 2013 y 2014 (figura 3.2.22.5)

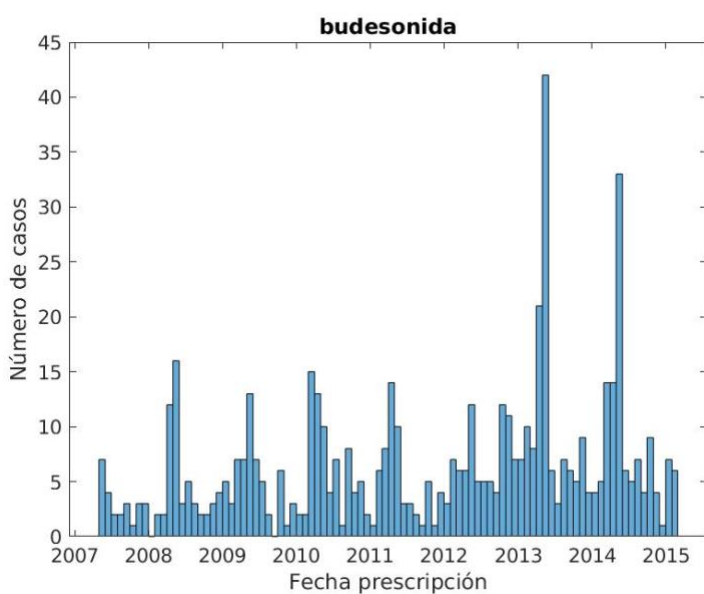


Figura 3.2.22.5. Histograma temporal de las recetas de budesonida en la zona de salud de Almaraz.

- (v) La mayoría de los pacientes son crónicos lo que produce que la mayoría de las prescripciones sean por una duración de 100 días (figura 3.2.22.6 y 3.2.22.7).

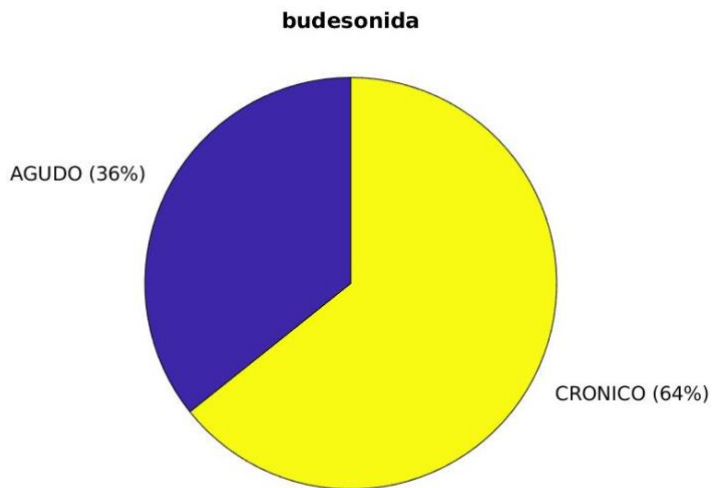


Figura 3.2.22.6. Distribución en crónico/agudo de los pacientes de budesonida en la zona de salud de Almaraz.

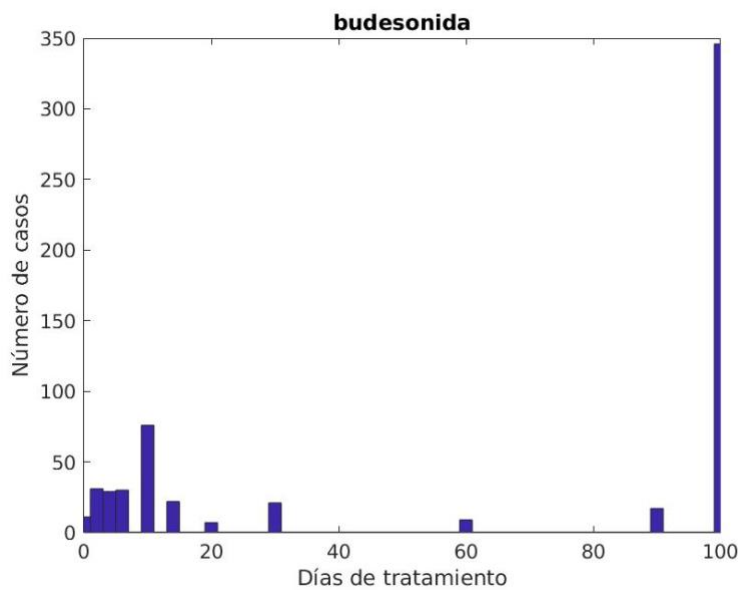


Figura 3.2.22.7. Histograma de días de tratamiento de budesonida en la zona de salud de Almaraz.

(vi) Los ciclos recetados son mayoritariamente de una dosis cada 12 horas (figuras 3.2.22.8 y 3.2.22.9).

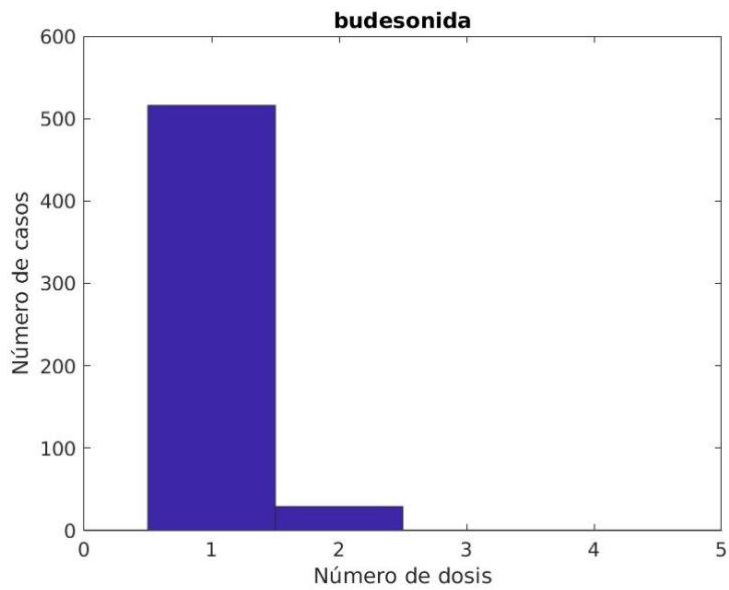


Figura 3.2.22.8. Histograma de número de dosis de budesonida en la zona de salud de Almaraz.

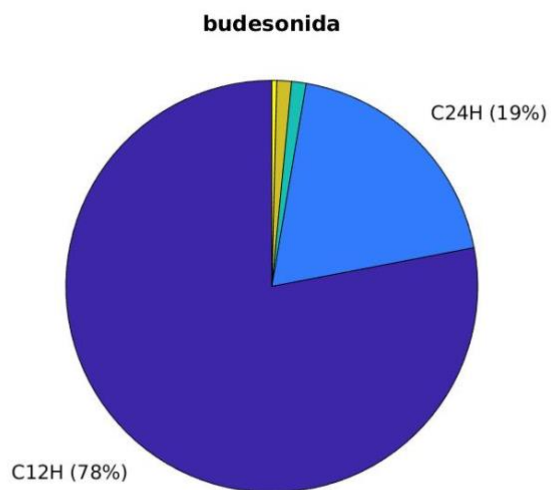


Figura 3.2.22.9. Distribución de los ciclos de budesonida en la zona de salud de Almaraz.

(vii) Las recetas se hicieron de pulverizadores de budesonida genérico de varios formatos (figura 3.2.22.10).

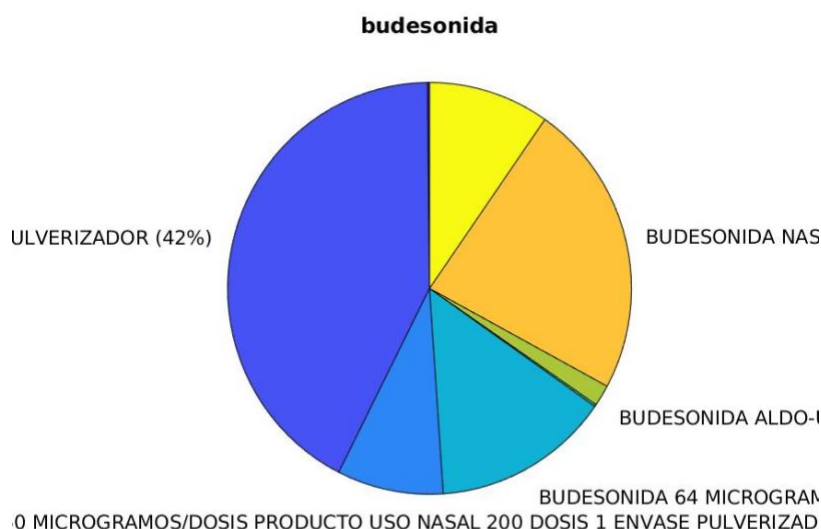


Figura 3.2.22.10. Distribución de diferentes medicamentos de budesonida en la zona de salud de Almaraz.

En cuanto a las potenciales interacciones con alimentos, la siguiente tabla representa las interacciones encontradas en nuestra base de datos FARFOOD.

comp_id	comp_name	drug_id	tanimoto	drug_name	ind2
FDB008568	Sandosaponin B	CHEMBL1370	0,715686	BUDESONIDE	
FDB011183	Calendulaglycoside E	CHEMBL1370	0,701923	BUDESONIDE	
FDB011438	Quillaic acid 3-[galactosyl-(1->2)-glucuronide]	CHEMBL1370	0,701923	BUDESONIDE	
FDB013021	Vaccaroside	CHEMBL1370	0,722772	BUDESONIDE	
FDB013223	Medicagenic acid 3-O-b-D-glucuronide	CHEMBL1370	0,722772	BUDESONIDE	
FDB015916	Gypsogenin 3-O-b-D-glucuronide	CHEMBL1370	0,722772	BUDESONIDE	
FDB018882	Soyasapogenol B 3-O-b-D-glucuronide	CHEMBL1370	0,707071	BUDESONIDE	
FDB021014	Quillaic acid 3-glucuronide	CHEMBL1370	0,722772	BUDESONIDE	
FDB021152	Soyasapogenol B 3-O-[a-L-rhamnosyl-(1->4)-b-D-galactosyl-(1->4)-b-D-glucuronide]	CHEMBL1370	0,715686	BUDESONIDE	
FDB023122	Testosterone glucuronide	CHEMBL1370	0,73	BUDESONIDE	

Tabla 3.2.22. Compuestos con similitud estructural a la budesonida.

Una decena de compuestos presentes en alimentos estaban relacionados estructuralmente con la budesonida (ninguna mayor de 0.73 en índice de

Tanimoto). La mayoría son lípidos, derivados de terpenos denominados saponinas de triterpenos. La sandosaponina B, por ejemplo, está detectada su presencia en judías verdes.

3.2.23. Eritromicina

La eritromicina es un antibiótico perteneciente al grupo farmacoterapéutico de los Macrólidos. Es el más conocido y utilizado de su grupo. Es un antibiótico bacteriostático, es decir, impide el crecimiento de las bacterias. Su mecanismo de acción es la inhibición de biosíntesis de proteínas bacterianas por unión irreversible a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, inhibiendo la translocación del péptido tRNA (Eritromicina, 2018).

Está indicado como alternativa a la penicilina en pacientes alérgicos, infecciones por *Legionella* y varias infecciones sensibles al principio activo como las causadas por *Streptococcus* sp.

Según DrugStats, la eritromicina fue el medicamento número 225 más prescrito en Estados Unidos en 2020 (2,091,152 recetas para 1,575,509 pacientes), y subiendo 9 puestos en los medicamentos más prescritos desde el año 2019. Analizando el consumo de eritromicina en la Zona Básica de Salud de Almaraz, se observaron los siguientes resultados:

- (i) La distribución está más inclinada hacia las mujeres, un 63% frente a un 37% (figura 3.2.23.1).

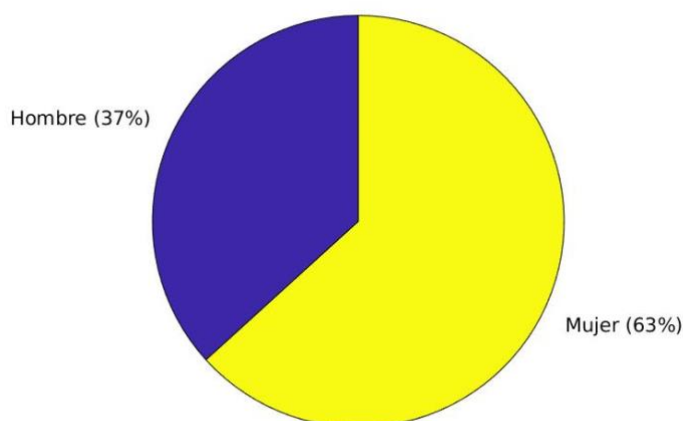


Figura 3.2.23.1. Distribución en sexos de las recetas de eritromicina en la zona de salud de Almaraz.

- (ii) La edad de los pacientes se sitúa entre los 15 y los 80 años de edad, (figura 3.2.23.2), por lo que el tipo de receta mas usado RI (figura 3.2.23.3).

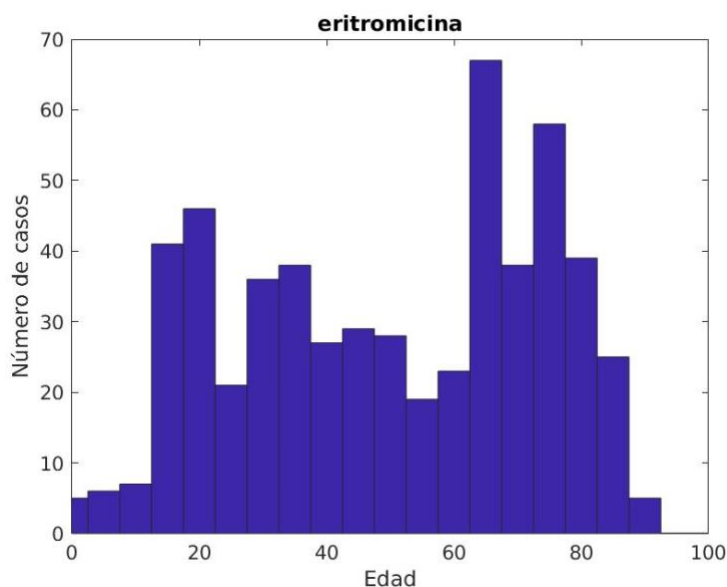


Figura 3.2.23.2. Histograma de edades de pacientes con eritromicina en la zona de salud de Almaraz.

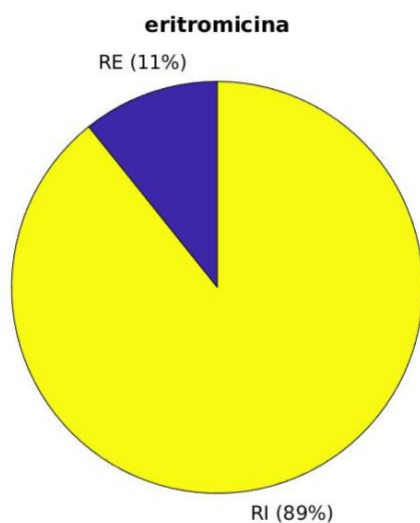


Figura 3.2.23.3. Distribución de los tipos de recetas de eritromicina en la zona de salud de Almaraz.

(iii) Todos los tratamientos consultados ya estaban terminados (figura 3.2.23.4).

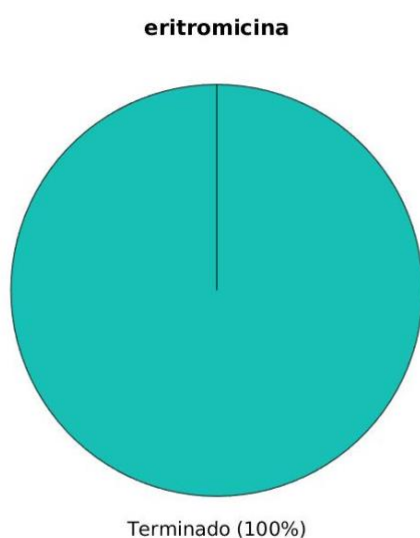


Figura 3.2.23.4. Distribución de estado de las recetas de eritromicina en la zona de salud de Almaraz.

(iv) La prescripciónn tuvo un gran pico en 2009 y desde entonces se mantiene estable (figura 3.2.23.5)

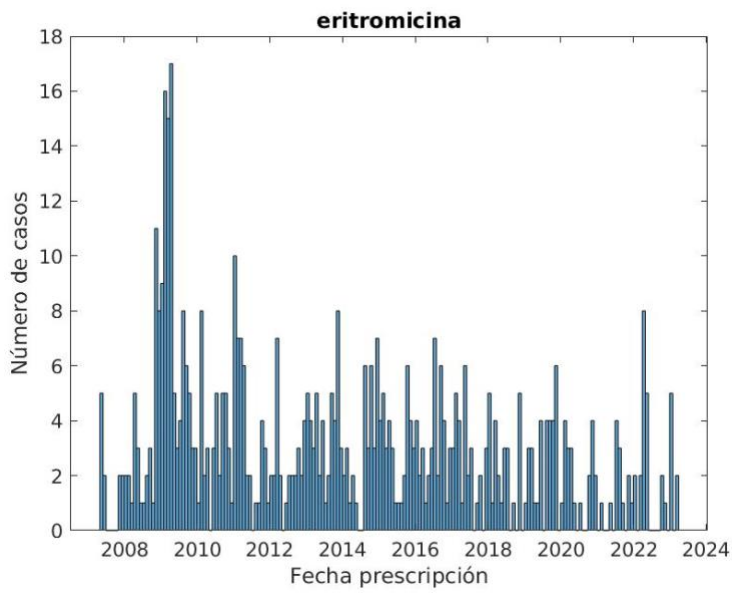


Figura 3.2.23.5. Histograma temporal de las recetas de eritromicina en la zona de salud de Almaraz.

(vi) La mayoría de los pacientes son agudos lo que produce que la mayoría de las prescripciones sean por una duración de 7-10 días (figura 3.2.23.6 y 3.2.23.7).

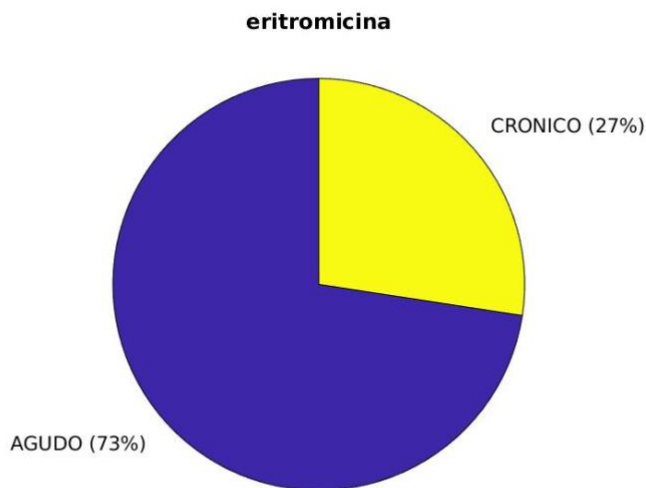


Figura 3.2.23.6. Distribución en crónico/agudo de los pacientes de eritromicina en la zona de salud de Almaraz.

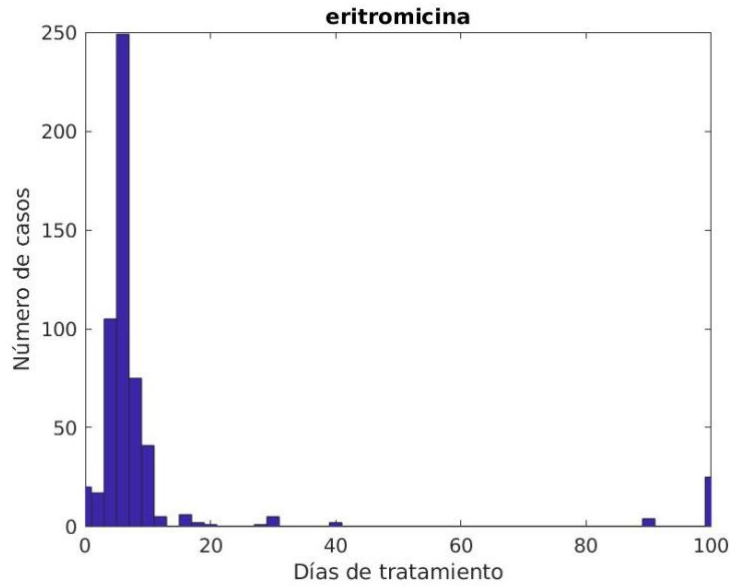


Figura 3.2.23.7. Histograma de días de tratamiento de eritromicina en la zona de salud de Almaraz.

- (vi) Los ciclos recetados son mayoritariamente de una dosis cada 8 horas (figuras 3.2.23.8 y 3.2.23.9).

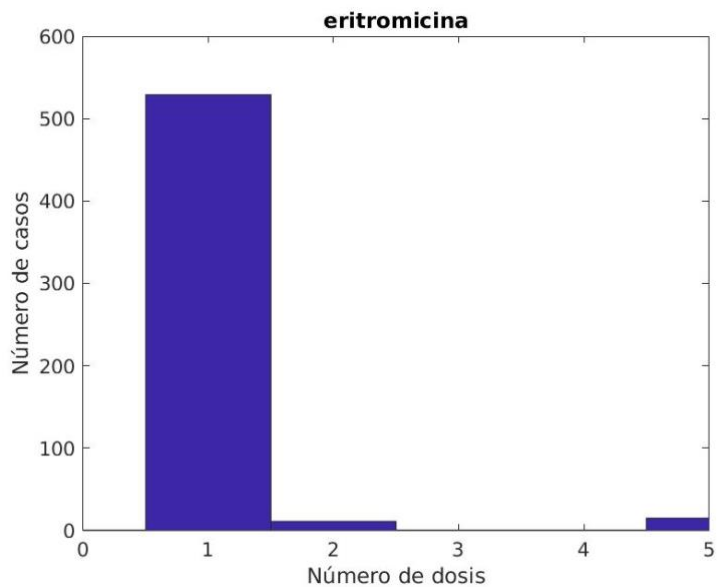


Figura 3.2.23.8. Histograma de número de dosis de eritromicina en la zona de salud de Almaraz.

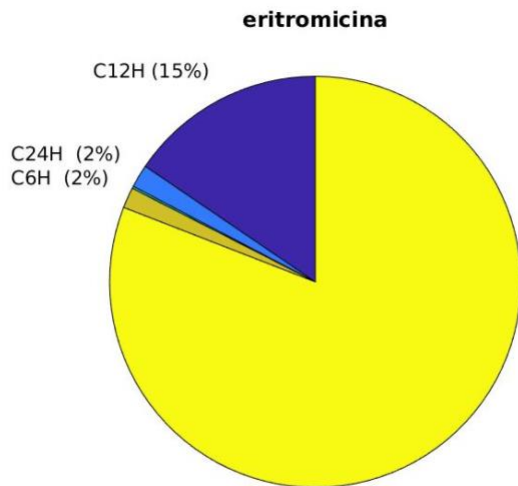


Figura 3.2.23.9. Distribución de los ciclos de eritromicina en la zona de salud de Almaraz.

(vii) Las recetas se hicieron de varios formas comerciales de medicamentos, siendo mayoritario los envases de eritromicina colirio (figura 3.2.23.10).

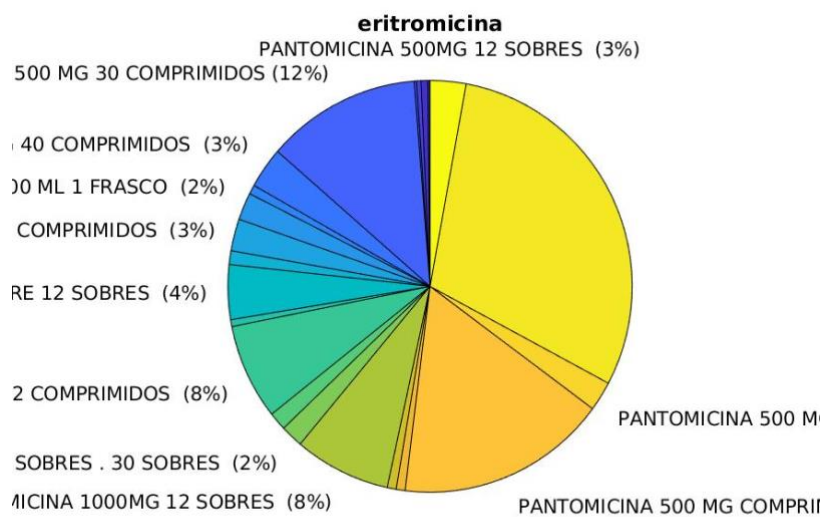


Figura 3.2.23.10. Distribución de diferentes medicamentos de eritromicina en la zona de salud de Almaraz.

En cuanto a las potenciales interacciones con alimentos, la siguiente tabla representa las interacciones encontradas en nuestra base de datos FARFOOD.

comp_id	comp_name	drug_id	tanimoto	drug_name	ind2drug
FDB001261	Simonin V	CHEMBL532	0,710843	ERYTHROMYCIN	11765
FDB001262	Simonin II	CHEMBL532	0,710843	ERYTHROMYCIN	11765
FDB001263	Simonin III	CHEMBL532	0,710843	ERYTHROMYCIN	11765
FDB001264	Simonin IV	CHEMBL532	0,710843	ERYTHROMYCIN	11765
FDB013209	3-Hydroxy-4-butanolide	CHEMBL532	0,702381	ERYTHROMYCIN	11765
FDB014312	Taraxacolide 1-O-b-D-glucopyranoside	CHEMBL532	0,756098	ERYTHROMYCIN	11765
FDB015812	Gelatin	CHEMBL532	1	ERYTHROMYCIN	11765
FDB017377	Nepetaside	CHEMBL532	0,716049	ERYTHROMYCIN	11765
FDB018745	Butyl (R)-3-hydroxybutyrate [arabinosyl-(1->6)-glucoside]	CHEMBL532	0,707317	ERYTHROMYCIN	11765
FDB021531	Hovenidulcioside B1	CHEMBL532	0,702381	ERYTHROMYCIN	11765
FDB021532	Hovenidulcioside B2	CHEMBL532	0,728395	ERYTHROMYCIN	11765

Tabla 3.2.23. Compuestos con similitud estructural a la eritromicina.

Más de 10 compuestos mostraron una similitud estructural con la eritromicina. Por un lado, la propia eritromicina (también conocida como gelatina) aparece en la lista ya que la carne de algunos animales la contiene, siendo un problema de salud alimentaria (Tadesse y Ashenafi, 2017). Por otro lado, siendo de la misma familia aparecen muchos más posibles interactores en el caso de la eritromicina que en el caso de la azitromicina, ya visto anteriormente (3.2.6). Oligosacáridos como la simonina, que se han detectado en patatas y otros tubérculos aparecen como posibles interactores de la eritromicina.

3.2.24. Ácido acetilsalicílico (aspirina)

El ácido acetilsalicílico es un derivado acetilado del ácido salicílico y pertenece al grupo de los conocidos como AINE (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) que actúan inhibiendo la ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1 y COX-2) de forma irreversible ocasionando así una inhibición de la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina (Aspirina, 2022).

La inhibición de las prostaglandinas es la responsable del efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético de estos fármacos, de donde nacen sus principales indicaciones terapéuticas.

La inhibición de los tromboxanos es la responsable del efecto antiagregante plaquetario que tiene su terapéutica en la profilaxis secundaria tras un primer evento isquémico coronario o cerebrovascular de infarto agudo de miocardio, angina de pecho estable e inestable, entre otros. El efecto antiagregante plaquetario del ácido acetilsalicílico persiste durante varios días después de su administración, por lo que puede producir una tendencia al sangrado durante y después de intervenciones quirúrgicas. Por ello debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones.

Es un fármaco seguro con efectos adversos, en general, infrecuentes aunque importantes en algunos casos. En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al aparato digestivo. El 5-7% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso. Está contraindicado en asma o procesos alérgicos debido a que puede ocasionar broncoespasmo.

Nuestro sistema FARFOOD no detectó ninguna posible interacción con compuestos alimentarios debido a que no compartía similitud estructural con ninguna molécula detectada en los alimentos (excepto consigo misma, ya que se ha detectado en carnes de diferentes animales).

CONCLUSIONES

De esta tesis doctoral se extraen las siguientes conclusiones:

1. Usando un modelo de similitud estructural, se presentan múltiples (>70,000) posibles interacciones entre fármacos (comerciales y en desarrollo) y compuestos detectados en alimentos.
2. Los fármacos con posibles interacciones con compuestos alimentarios tienen múltiples indicaciones, son de reciente aprobación y muchos de ellos aún en desarrollo.
3. Se ha desarrollado una nueva base de datos y una aplicación (FARFOOD) que permite la consulta de estas posibles interacciones.
4. Se ha hecho un estudio de 24 fármacos usados en atención primaria en relación con su utilización en una zona de salud de Extremadura, encontrando características demográficas desconocidas en su uso farmacológico, como por ejemplo un pico significativo en la prescripción de la eritromicina el año 2009.
5. Se encuentran dos tipos de fármacos muy definidos, los que tienen variabilidad demográfica en su uso, y los que son muy homogéneos en sus características demográficas.
6. La gran mayoría de fármacos seleccionados por su uso en atención primaria (23 de 24) presentaban posibles interacciones con compuestos presentes en alimentos.
7. La mayoría de los fármacos estudiados que presentaban una diana molecular tenían un sitio de unión muy similar al compuesto alimentario con similitud estructural, apoyando una posible interacción entre fármaco y alimento.
8. Mediante encuestas a pacientes, se han encontrado relación directa entre el consumo de alimentos que interaccionan potencialmente con el fármaco consumido y la sintomatología de la enfermedad tratada, como en el caso del alopurinol y su potencial interacción con el oxypurinol presente en la cerveza.

4. DISCUSIÓN Y BIBLIOGRAFÍA

4.1 FIABILIDAD DE LAS PREDICCIONES DE INTERACCIONES HECHAS POR FARFOOD

Una de las preguntas más relevantes que se puede hacer sobre los resultados de esta tesis doctoral es: ¿hasta qué punto las predicciones realizadas por FARFOOD basadas en la similitud estructural entre fármacos y componentes alimentarios son reales?

Nuestra hipótesis parte de que el efecto de un fármaco es debido a su acción frente a una o varias moléculas (proteína) diana, de tal forma que esta diana es activada o inhibida por el fármaco (por su unión directa o competición frente a otros ligandos); la alteración de la actividad de esa proteína conlleva el efecto farmacológico observado. Como se explica en el “Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics” (Goodman *et al.*, 2011), los efectos de la mayoría de los fármacos resultan de su interacción con componentes macromoleculares del organismo. Normalmente alterarán la velocidad o magnitud de una respuesta celular intrínseca y no crearán respuestas nuevas. Estas macromoléculas, habitualmente proteínas, suelen estar localizados en la superficie de algunas células, pero también pueden estar situados en compartimentos intracelulares. Los fármacos que se unen a receptores fisiológicos y mimetizan los efectos reguladores de compuestos endógenos se llamarán agonistas. Si el fármaco se une al mismo sitio en la proteína diana que la molécula endógena, entonces será un agonista primario, y si se une a otro sitio entonces será un agonista alostérico. En cambio, si el fármaco reduce o bloquea la acción de la molécula endógena se denominará antagonista. Esto se produce por la competición por el mismo sitio en la proteína, pero también por la unión en otro sitio diferente (antagonista alostérico). Muchas proteínas diana exhiben actividad constitutiva en ausencia de un ligando endógeno, y algunos fármacos estabilizan estas proteínas en una conformación inactiva, denominándose agonistas inversos. Por lo tanto, nuestra hipótesis es válida porque la mayoría de los fármacos tienen una actividad dependiendo de su estructura, y los compuestos alimentarios con similitud estructural podrían alterar su función. Una cuestión que queda sin resolver (de forma general) es cómo podría ser esta interacción. Puede que el compuesto alimentario compita o

mimetice el efecto del fármaco, y por lo tanto también estas interacciones podrían ser agonistas o antagonistas. Un estudio futuro podrá detallar de forma más general si estas interacciones son en su mayoría agonistas o antagonistas, o si dependen del tipo de relación que tenía el fármaco con su diana molecular.

Aun teniendo una hipótesis validada, hay posibilidades de que el análisis no sea correcto y haya un alto porcentaje de falsos positivos en FARFOOD. Posibles defectos en el análisis incluyen, entre otros, (i) la disponibilidad del compuesto alimentario en la célula diana donde esté realizando su función el fármaco, y (ii) la validez en la similitud estructural con el fármaco. En cuanto al primer defecto, es cierto que los alimentos ingeridos oralmente pueden ser metabolizados a diferentes compuestos en el tracto digestivo antes de que pasen a la sangre, o incluso ser excretados. Por lo tanto, sería interesante validar si estos compuestos alimentarios han sido detectados en el torrente sanguíneo en el ser humano. Una posible fuente de información sobre este proceso vendría dada por el Human Metabolome Project (<https://hmdb.ca/>; Wishart *et al.* 2018), que contiene en la versión de 2023 más de 35,000 metabolitos (compuestos moleculares) que se han detectado en sangre. Esto permitiría filtrar o al menos dar un mayor grado de validez a las predicciones que tuvieran este soporte experimental.

Por otro lado, se puede cuestionar si el índice de Tanimoto usado como umbral en la predicción (≥ 0.7) es suficientemente restrictivo o produce un porcentaje alto de falsos positivos. Evidentemente, un índice de Tanimoto mayor sugerirá una mayor posibilidad de que se produzca la interacción entre fármaco y compuesto alimentario, y por eso se incluye en la base de datos y en la app como una información obligatoria al consultar las posibles interacciones de un fármaco. Además, nuestro estudio en varios de los fármacos estudiados (relevantes en atención primaria) incluyó análisis de *docking* para comparar la unión que tenía el fármaco con su receptor con la unión del compuesto alimentario. Este tipo de análisis está muy validado en múltiples artículos que han observado que el análisis *in silico* reproduce las condiciones experimentalmente observadas (Trott y Olson, 2010). En esta tesis se observa cómo los compuestos alimentarios que FARFOOD predecía tenían una unión

muy similar a la de los fármacos ya conocidos. Por lo tanto, este tipo de análisis apoya la relevancia de las interacciones detectadas. De todas formas, la validación experimental es necesaria y en un futuro se realizará para testar alguna de estas interacciones. Esta validación incluiría tests *in vitro*, donde la proteína recombinante se incubaría junto a mezclas del fármaco y del compuesto alimentario, y se definirían parámetros cinéticos y constantes de afinidad. Esto depende del tipo de proteína usada, pero al estar testando proteínas diana de fármacos muy relevantes es muy posible que haya actualmente ya modelos para analizar estas variables y sólo haya que adaptar técnicas ya conocidas. Además, sería interesante observar la acción directa del compuesto alimentario y del fármaco sobre una célula modelo. La respuesta de la célula se observaría mediante observación directa (bajo microscopio, viabilidad y morfología celular) y mediante el análisis de su expresión génica (usando RNA-seq). En la figura 4.1.1, se detalla un posible experimento para estudiar las similitudes y/o diferencias en la respuesta celular que provocan fármacos y compuestos alimentarios que con parecido estructural. Esto además podría aclarar la cuestión de si la interacción entre fármaco y compuesto es agonista o antagonista.

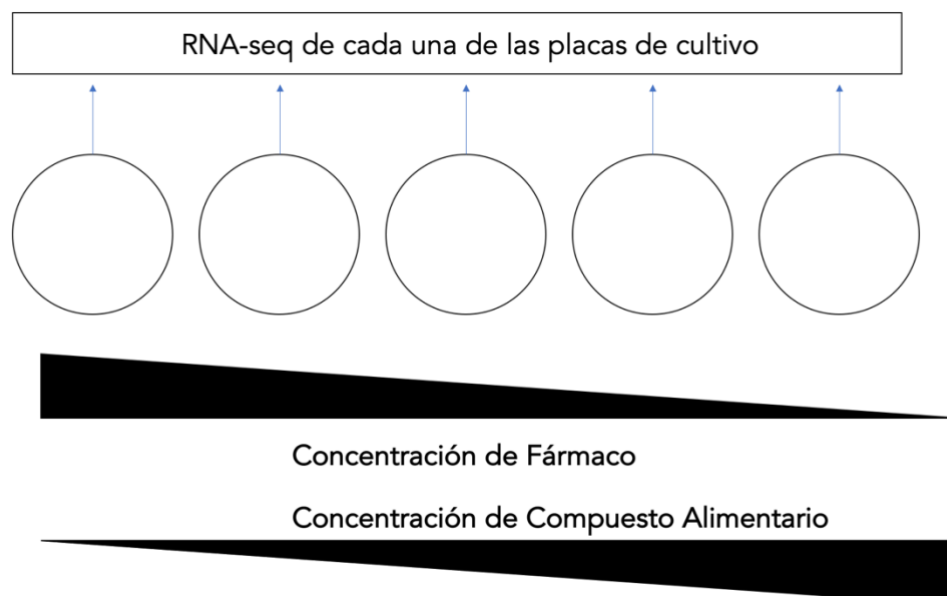


Figura 4.1.1. Esquema de un posible experimento por RNA-seq para estudiar la respuesta celular a un fármaco, un compuesto alimentario o su mezcla.

Además, es importante señalar que la mayoría de las interacciones conocidas entre fármacos y alimentos están estudiadas sólo a nivel del alimento y no de los compuestos específicos que lo producen. De esta manera, estas interacciones conocidas no tienen por qué ser directamente relacionadas con una similitud estructural entre un compuesto y el fármaco, ya que pueden producirse por otras vías de interacción (por ejemplo, que activen más el metabolismo y cambien la cinética del fármaco). En la tabla 4.1 se detallan alguna de las interacciones más conocidas entre fármacos y alimentos (Ministerio de Sanidad, 2016). Alguna de estas interacciones conocidas tiene su reflejo en los datos obtenidos en FARFOOD. Por lo tanto, es otro punto de apoyo a la utilidad de el sistema de predicción de interacciones realizado en esta tesis.

Fármaco	Alimento
Alendronato	zumos de naranja o café
Anticoagulantes	vitamina K
IMAO	Tiramina
Benzodiazepinas	Cafeína
Quinolonas	Lácteos
Almax	Citratos /Vitamina C
Lovastatina	Fibra
Teofilina	Alimentos a la brasa
Tamoxifeno	Soja
Estatinas	Zumo de Pomelo

Tabla 4.1. Tabla con interacciones conocidas entre alimentos y fármacos.

Por último, nuestras encuestas de hábitos alimentarios y sintomatología para pacientes que consumen fármacos específicos también sugieren la existencia de una interacción entre fármacos y compuestos alimentarios con similitud estructural. Aunque limitada en número, nuestros resultados apoyan la posibilidad de que el oxypurinol presente en la cerveza interactúe con el alopurinol recetado, ya que el consumo de cerveza diario correlaciona con un mayor número de articulaciones afectadas y una mayor duración de ataques de gota. Este resultado es suficientemente importante para realizar experimentos futuros que analicen este efecto, que podría ser importante para la fisiopatología del ácido úrico y los ataques de gota.

4.2 INTEGRIDAD DE LOS DATOS DE FÁRMACOS Y ALIMENTOS

Esta tesis doctoral parte de dos tipos de repositorios públicos muy concretos, (i) una base de datos de fármacos con su estructura y propiedades (ChEMBL), y (ii) una base de datos de alimentos y sus compuestos moleculares con sus propiedades y concentraciones (FoodDB). Es necesario discutir la completitud de estos repositorios para poder tener una mejor visión de las interacciones que se han predicho en FARFOOD. En cuanto a ChEMBL, este es el mayor repositorio de moléculas presente en internet. Un estudio en 2012 de Muresan *et al.* (Muresan, Sitzmann y Southan, 2012) comparó ChEMBL con otras bases de datos como Drug Bank, Human Metabolome Database y Therapeutic Target Database, observando que ChEMBL era mucho más completo (ver figura 4.2.1).

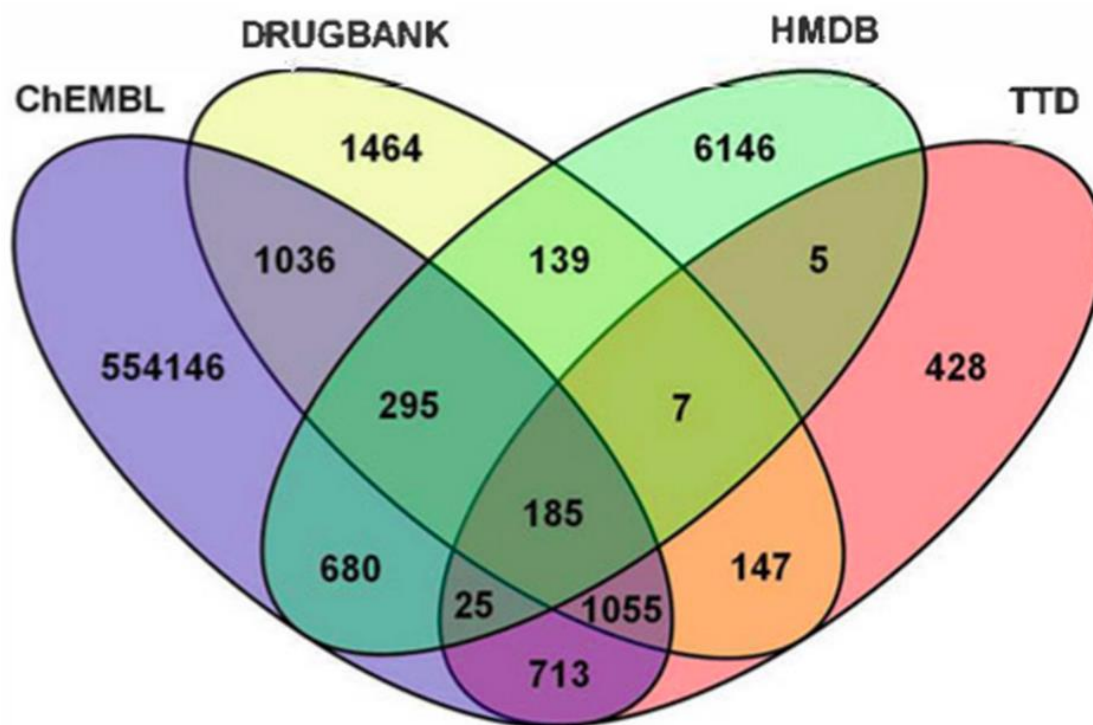


Figura 4.2.1. Diagrama de Venn tomado de Muresan *et al.* (2012) que compara el número de moléculas y su solapamiento en varias bases de datos.

Aunque en estos años recientes Drug Bank ha recortado diferencias frente a ChEMBL, éste sigue siendo aún mayoritario. Además, Drug Bank tiene actualmente una parte pública y un repositorio privado que no es gratuito. Por lo tanto, ChEMBL es una opción idónea para ser el componente relacionado con fármacos de FARFOOD. Sin embargo, es interesante notar la presencia de más

de 6,000 compuestos exclusivos del Human Metabolome Database, al que ya se hacía referencia en el apartado 4.1. Por lo tanto, futuras versiones de FARFOOD incluirán los metabolitos humanos de Human Metabolome Database como un añadido a la predicción.

En cuanto a la base de datos de compuestos alimentarios y alimentos, no hay tantos recursos disponibles en internet. Además de FooDB, está FRIDA, la base de datos de alimentos del Instituto Nacional de Alimentos de Dinamarca (<https://frida.fooddata.dk/?lang=en>). Sin embargo, está más orientada a los aspectos nutricionales de los alimentos y no a sus componentes moleculares. Otro posible recurso similar es el realizado recientemente por la Universidad Complutense de Madrid (Ortega *et al.*, 2021), donde se detallan macromolecularmente y nutricionalmente múltiples alimentos consumidos habitualmente en España. Este es precisamente uno de los principales problemas con el uso de FooDB, ya que está muy orientado al mercado de consumo americano. Ejemplos de esto es la presencia de múltiples tipos de pescado y de frutas tropicales. No describe la composición de frutas como pera, manzana, sandía o melón, muy pocas especias usadas habitualmente en gastronomía mediterránea, pocas setas y hongos. Siendo de actualidad, no aparecen productos lácteos de origen vegetal, ni verduras como la rúcula, los canónigos, remolacha o alcachofa, y pocas legumbres. Sólo aparecen dos tipos de algas de consumo humano y ningún insecto. Esto permite la futura adición de muchos de estos alimentos cuya composición se puede estudiar o podría estar publicada recientemente. Además, desde una perspectiva regional, la Denominación de Origen de Extremadura consta de 12 productos cuya composición se va a incluir para mejorar futuras versiones de FARFOOD. Un ejemplo de los nuevos productos cuya composición se añadirá son los siguientes (Tabla 4.2), de los que se ha extraído sus compuestos a partir de artículos recientes (REFS).

Producto	Compuesto
Cereza (variedad Picota)	Serotonina
	Melatonina
	Triptófano

	Flavonoides
Miel de las Villuercas	Sacarosa
	Fructosa
	Glucosa
	Ácidos Orgánicos
	Vitamina K
	Inhibina

Tabla 4.2. Composición molecular de dos productos con Denominación de Origen de Extremadura.

Como resumen final, esta tesis ha generado una nueva base de datos que usa otros repositorios públicos junto a la predicción de interacciones por similitud estructural. Este proyecto en futuras versiones: (i) reusará nuevas versiones de FooDB y de ChEMBL para adquirir los datos actualizados, (ii) añadirá los datos de Human Metabolome Database como una forma mejorada de cribado de interacciones, (iii) añadirá alimentos y su composición mediante el curado manual de datos publicados, con especial énfasis en productos extremeños junto a alimentos con interés reciente (veganos, insectos) y (iv) reanalizará todos estos datos por su similitud estructural para generar nuevas versiones de FARFOOD. Así podrá ser este sistema más útil para el usuario final.

4.3 NUEVOS USOS Y UTILIDADES DE LA APLICACIÓN FARFOOD

En el apartado anterior, se concluía con unos cambios relacionados con la base de datos para poder ser más útil a un usuario final. En este apartado, se detallan aspectos adicionales a la propia base de datos que pueden mejorar su funcionalidad. Para que cualquier usuario pueda consultar las posibles interacciones con alimentos que tiene el fármaco que consume, se diseñó una aplicación en MATLAB que puede ser instalada en Windows, Linux o MacOS. Aunque es útil, tiene una serie de defectos que reducen su funcionalidad en el usuario final. Por ejemplo, es necesario que el usuario instale anteriormente en su ordenador el MATLAB Run-Time Environment. Este archivo es fácilmente instalable pero tiene un peso importante (más de 2 GB). Como alternativa, la aplicación puede enviarse en único paquete junto al MATLAB Run-Time Environment, pero esto produce que el archivo a compartir sea muy pesado y dificulte su difusión. Además, el uso actual mayoritario de internet es a través de dispositivos móviles (teléfonos móviles y tablets), y esta aplicación no podría ejecutarse en estos dispositivos. Por lo tanto, a continuación se proponen dos posibles mejoras para que esta aplicación pueda tener un uso mayoritario.

- (i) La codificación del sistema FARFOOD como una app móvil que pueda ejecutarse en iOS o Android. Este cambio permitiría la difusión mucho mayor de la aplicación al poder incluirse en las *stores* de Apple o Google.
- (ii) La codificación del sistema FARFOOD como una página web que se pueda consultar desde cualquier dispositivo. También favorece la difusión de la app al no requerir ninguna instalación y ser de fácil consulta en cualquier tipo de dispositivo, desde teléfonos y tablets hasta ordenadores personales. En relación a la esto, se pueden usar diferentes tecnologías. Una de las más clásicas es el uso de una base de datos relacional como MySQL que contenga los datos que se pueden presentar dinámicamente a través de páginas web que se vean en un navegador. De esta manera, el cliente del sistema es un usuario que visita la página web y solicita una información, esperando recibir un documento HTML estándar de vuelta. En el otro lado del sistema, estará el

contenido en una o más tablas de SQL que sólo es capaz de responder a solicitudes (*queries*) de ese lenguaje. Como se muestra en la figura 4.3.1 el lenguaje PHP es el mecanismo para hablar con ambas partes (cliente y base de datos). Procesará la petición del usuario y recoge los datos de MySQL, generando automáticamente la página web dinámica que mostrará finalmente al cliente.

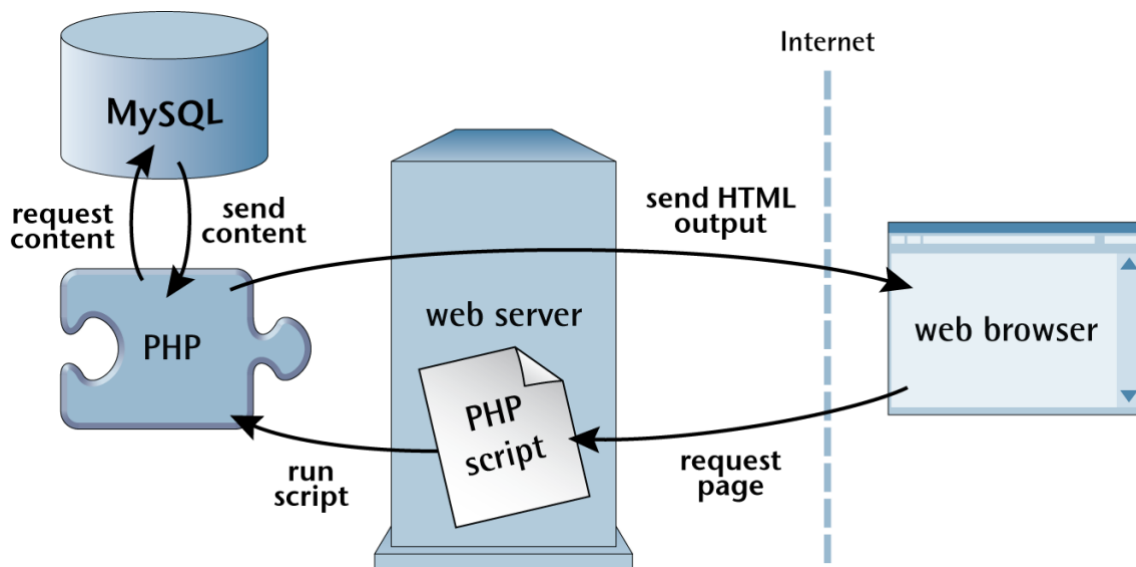


Figura 4.3.1. Gráfico que muestra un sistema PHP-MySQL en internet.

Una alternativa más orgánica al sistema clásico es el uso de la tecnología Shiny. Shiny es un paquete R que permite crear aplicaciones web interactivas que pueden ejecutar código R en el servidor. Con Shiny, puede alojar aplicaciones independientes en una página web, incrustar gráficos interactivos en documentos R Markdown o crear paneles a partir de bases de datos. Esto es interesante ya que la conversión de MATLAB a R es más sencilla, ya que los dos lenguajes son estadísticos y orientados al uso de matrices, no como la alternativa de PHP que se comentaba previamente. Shiny permite escribir potentes aplicaciones web interactivas completamente en R. Con R, se crea una interfaz de usuario y un servidor, y Shiny compila su código en HTML, CSS y JavaScript necesarios para mostrar su aplicación en la web. Dado que la aplicación ejecuta código R en el backend, puede realizar cualquier cálculo R que se pueda ejecutar

localmente. En su forma más simple, una aplicación Shiny requiere una función de servidor para realizar los cálculos y una interfaz de usuario. Las aplicaciones Shiny tienen dos componentes, una definición de interfaz de usuario y un script de servidor. Este tipo de apps se ajustarían completamente a los datos de FARFOOD producidos actualmente. En la figura 4.3.2 se muestra un ejemplo de una app Shiny con su código.

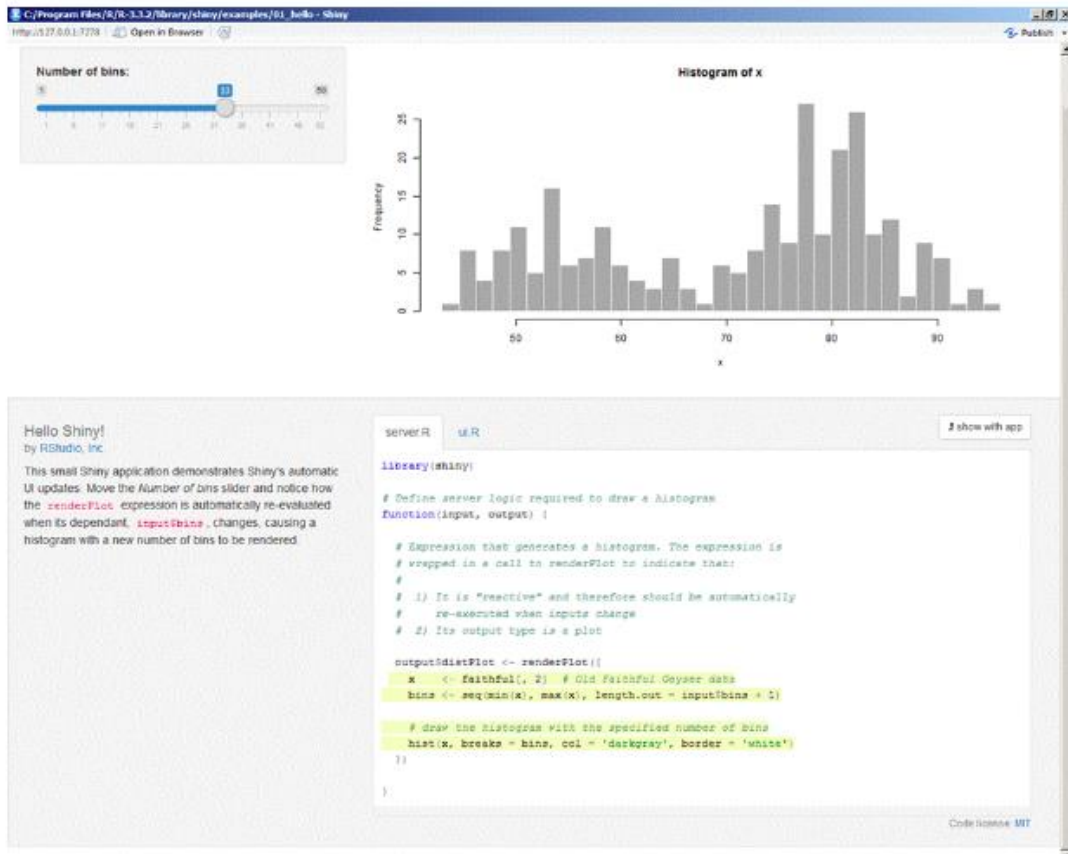


Figura 4.3.2. Captura de pantalla de un ejemplo de aplicación Shiny que contiene su código R en la parte inferior de la pantalla.

4.4 APLICACIONES DE FARFOOD EN NUTRICIÓN PERSONALIZADA

En esta tesis se presenta una base de datos FARFOOD que sugiere posibles interacciones entre fármacos y alimentos. Esto se hace de forma general, considerando que cualquier paciente que consuma un fármaco puede tener alteraciones en sus efectos debido al consumo de un tipo de alimentos. Sin embargo, el desarrollo de la medicina de precisión, la genómica personalizada y la nutrigenómica aportan la posibilidad de que cada paciente debido a sus condiciones interiores (genética) y sus hábitos (medio ambiente) tenga un efecto mayor o menor de los fármacos o una posible mayor o menor interacción con los alimentos. La actual versión de FARFOOD es una ligera aproximación a la medicina personalizada, ya que permite la detección de posibles interacciones con fármacos a través de los hábitos alimentarios del paciente. Sin embargo, una futura actualización del sistema FARFOOD debería de abordar este nuevo paradigma de medicina y nutrición personalizada de forma global. Se pueden proponer dos ideas adicionales para que la aproximación sea del tipo nutrición de precisión.

Primer reto: ¿se podría predecir la dosis personalizada de un fármaco a partir de los hábitos alimentarios de un paciente?

Para intentar abordar esta cuestión, tendríamos que definir qué efecto tiene sobre el fármaco cada compuesto con similitud estructural. Para ello, los experimentos *in vitro* propuestos en otra sección de la discusión serían claves, ya que nos permitirían observar si el efecto es mayoritariamente agonista o antagonista sobre el fármaco, si depende del tipo de acción del fármaco sobre la diana (agonista o antagonista), o si realmente depende caso por caso del compuesto, el fármaco y la diana. Si esta última opción fuera cierta, sería difícil caracterizar de forma general las interacciones, y habría que hacer el esfuerzo de realizarlo comparando la acción de parejas de fármaco-compuesto específicos. Esto sería interesante hacerlo con un enfoque en la Atención Primaria, ya que son fármacos muy generalizados y cuya atención al paciente puede ser cercana para conocer los hábitos alimentarios. Si los efectos de los compuestos sobre los fármacos son más generales, entonces sería más fácil hacer un modelo que pueda predecir el efecto del consumo de un alimento sobre la acción de un fármaco, y de esta manera generar un segundo modelo que

pueda predecir la dosis necesaria/correcta de un fármaco para un paciente determinado con unos hábitos alimentarios específicos (ver figura 4.4.1).

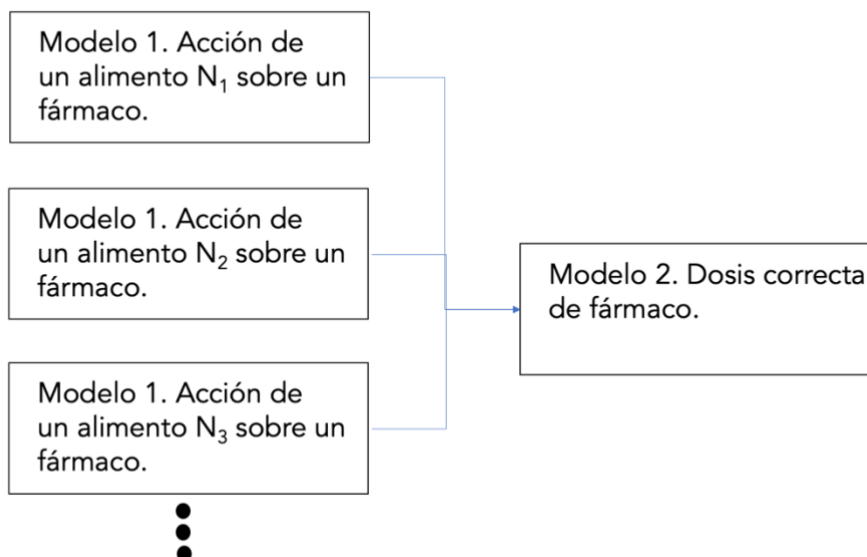


Figura 4.4.1. Esquema de modelos para generar un sistema de precisión para la correcta dosis de cada fármaco usando los datos iniciales de FARFOOD.

Segundo reto: ¿se podría predecir las posibles interacciones con alimentos de un paciente a partir de su genética?

Este segundo reto está pensado para la utilización del sistema junto a datos genómicos de los pacientes, algo que se dispondrá en los centros de salud a medio plazo, y actualmente se puede hacer a través de empresas como 23andme, entre otras. Ya conocemos casos donde se puede predecir el efecto de un fármaco a partir de los datos genéticos de un paciente. Esto de forma general se realiza mediante la detección de una variante (mutación) en el DNA que puede afectar la secuencia y estructura de una proteína diana del fármaco. Además, estos datos genómicos se pueden usar para la detección de mutaciones que impliquen una enfermedad (o un riesgo mayor de padecerla) (ver figura 4.4.2).

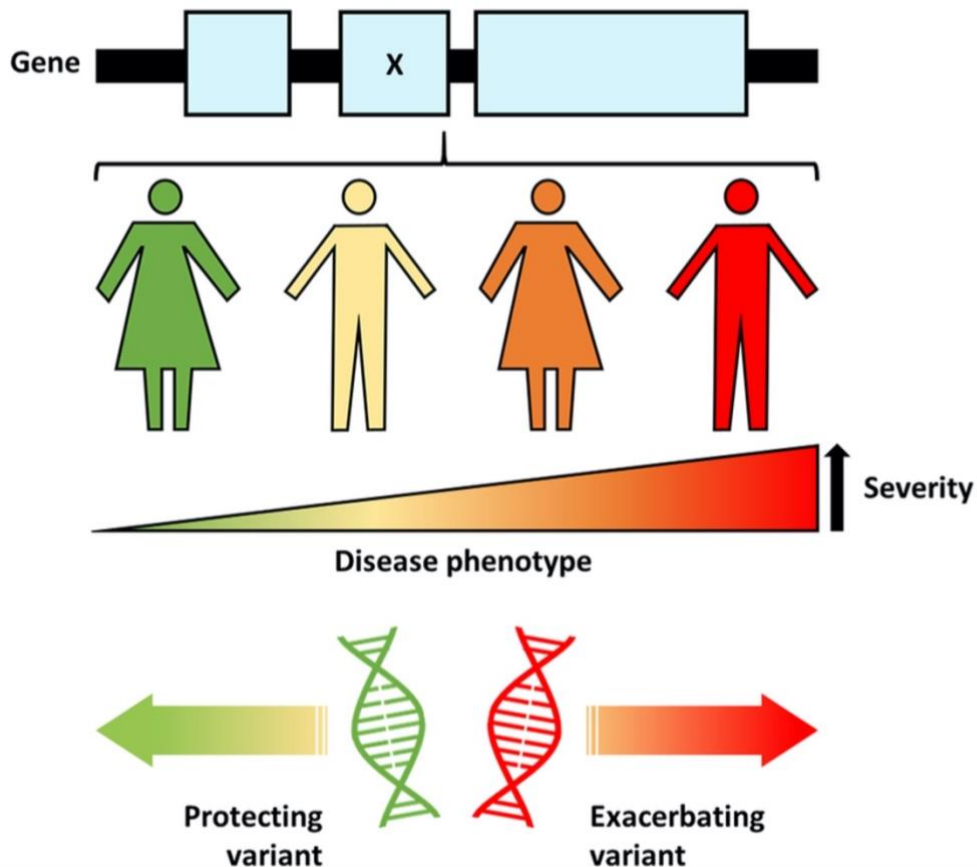


Figura 4.4.2. Esquema del efecto de mutaciones humanas en enfermedades.

Una opción para que FARFOOD se pueda usar como sistema de nutrición personalizada es el uso de *Polygenic Risk Scores* (PRS). Según el NIH, los PRS son una evaluación del riesgo a una condición o enfermedad específica basado en la influencia colectiva de muchas variantes genéticas (en genes conocidos o desconocidos; Chatterjee y Shi, 2016). Este sistema se ha usado para enfermedades conocidas pero también para otras condiciones multifactoriales. En la tabla 4.3 se indica las mutaciones génicas y su influencia para la obesidad.

```

####PGS CATALOG SCORING FILE - see
https://www.pgscatalog.org/downloads/#dl_ftp_scoring for additional information
#format_version=2.0
##POLYGENIC SCORE (PGS) INFORMATION
#pgs_id=PGS003400
#pgs_name=PRS97_obesity
#trait_reported=Obesity
#trait_mapped=obesity
#trait_efo=EFO_0001073
#genome_build=NR

```

#variants_number=97

#weight_type=beta

##SOURCE INFORMATION

#pgp_id=PGP000416

#citation=Robinson JR et al. Obesity (Silver Spring) (2022). doi:10.1002/oby.23561

rsID	chr_name	chr_position	effect_allele	effect_weight	locus_name
rs1558902	16	53803574	A	0.0809	FTO
rs6567160	18	57829135	C	0.0562	MC4R
rs13021737	2	632348	G	0.0604	TMEM18
rs10938397	4	45182527	G	0.0399	GNPDA2, GABRG1
rs543874	1	177889480	G	0.0497	SEC16B
rs2207139	6	50845490	G	0.0448	TFAP2B
rs11030104	11	27684517	A	0.0416	BDAF
rs3101336	1	72751185	C	0.0319	NEGR1
rs7138803	12	50247468	A	0.032	BCDIN3D,FAI M2
rs10182181	2	25150296	G	0.0309	ADCY3,POM C,NCOA1,SH 2B1,ABOBR
rs3888190	16	28889486	A	0.0311	ATXN2L,SBK1 ,SULT1A2,TUF M
rs1516725	3	185824004	C	0.0448	E7V5
rs12446632	16	19935389	G	0.0399	GPRC5B,IQCK
rs2287019	19	46202172	C	0.0354	QPCTL,GIPR
rs16951275	15	68077168	T	0.0304	M4P2K5,LBXC OR1
rs3817334	11	47650993	T	0.0256	MTCH2,C1QT NF4,SPI1,CEL F1
rs2112347	5	75015242	T	0.0254	PCO5,HMGC R,COL4A3BP FPGT-TNNI3K
rs12566985	1	75002193	G	0.0237	
rs3810291	19	47569003	A	0.0285	ZC3H4
rs7141420	14	79899454	T	0.0227	NRXN3
rs13078960	3	85807590	G	0.029	CADM2
rs10968576	9	28414339	G	0.0247	LINGO2
rs17024393	1	110154688	C	0.0611	GNAT2,AMPD 2
rs657452	1	49589847	A	0.0227	AGBL4
rs12429545	13	54102206	A	0.0324	OLFM4
rs12286929	11	115022404	G	0.0211	CADM1
rs13107325	4	103188709	T	0.0472	SLC39A8
rs11165643	1	96924097	T	0.0221	PTBP2
rs7903146	10	114758349	C	0.0235	TCF7L2
rs10132280	14	25928179	C	0.0221	STXBP6
rs17405819	8	76806584	T	0.0221	HNF4G
rs6091540	20	51087862	C	0.0185	ZFP64
rs1016287	2	59305625	T	0.0228	LINC01122
rs4256980	11	8673939	G	0.0205	TRIM66,TUB

rs17094222	10	102395440	C	0.0249	HIF1AN
rs12401738	1	78446761	A	0.0202	FUBP1,USP33
rs7599312	2	213413231	G	0.0214	ERBB4
rs2365389	3	61236462	C	0.0195	FHIT
rs205262	6	34563164	G	0.021	C6orf106,SN RPC
rs2820292	1	201784287	C	0.0181	NAV1
rs12885454	14	29736838	C	0.0204	PRKD1
rs9641123	7	93197732	C	0.0193	CALCR,has- miR-653
rs12016871	13	28017782	T	0.0298	MTIF3,GTF3A
rs16851483	3	141275436	T	0.0478	RASA2
rs1167827	7	75163169	G	0.02	HIP1,PMS2L3, PMS2P5,WBS CR16
rs758747	16	3627358	T	0.0225	NLRC3
rs1928295	9	120378483	T	0.0182	TLR4
rs9925964	16	31129895	A	0.0198	KAT8,ZNF646 ,VKORC1,ZNF 668,STX1B,FB XL19
rs11126666	2	26928811	A	0.0201	KCNK3
rs2650492	16	28333411	A	0.0205	SBK1,APOBR
rs6804842	3	25106437	G	0.0183	RARB
rs12940622	17	78615571	G	0.0183	RPTOR
rs7164727	15	73093991	T	0.0189	LOC1002875 59,BBS4
rs11847697	14	30515112	T	0.0374	PRKD1
rs4740619	9	15634326	T	0.017	C9orf93
rs492400	2	219349752	C	0.015	PLCD4,CYP27 A1,USP37,TTL L4,STK36,ZNF 142,RQCD1 PARK2
rs13191362	6	163033350	A	0.0285	PARK2
rs3736485	15	51748610	A	0.016	SCG3,DMXL2
rs17001654	4	77129568	G	0.0304	NUP54,SCAR B2
rs11191560	10	104869038	C	0.031	NT5C2,CYP1 7A1,SFXN2
rs2080454	16	49062590	C	0.0171	CLBLN1
rs7715256	5	153537893	G	0.0168	GALNT10
rs2176040	2	227092802	A	0.0147	LOC646736,I RS1
rs1528435	2	181550962	T	0.0175	UBE2E3
rs2075650	19	45395619	A	0.0256	TOMM40,AP O3,APOC1
rs1000940	17	5283252	G	0.0184	RABEP1
rs2033529	6	40348653	G	0.0183	TDRG1,LRFN2
rs11583200	1	50559820	C	0.0174	ELAVL4
rs7239883	18	40147671	G	0.0152	LOC284260, RIT2
rs2836754	21	40291740	C	0.0169	ETS2
rs9400239	6	108977663	C	0.0173	FOXO3,HSSO 0296402

rs10733682	9	129460914	A	0.0188	LMX1B
rs11688816	2	63053048	G	0.0148	EHBP1
rs11057405	12	122781897	G	0.0304	CLIP1
rs9914578	17	2005136	G	0.0201	SMG6,N2961 7
rs977747	1	47684677	T	0.0168	TAL1
rs2121279	2	143043285	T	0.0242	LRP1B
rs29941	19	34309532	G	0.0177	KCTD15
rs11727676	4	145659064	T	0.0365	HHIP
rs3849570	3	81792112	A	0.0183	GBE1
rs9374842	6	120185665	T	0.0196	LOC285762
rs6477694	9	111932342	C	0.0169	EPB41L4B,C9 orf4
rs4787491	16	30015337	G	0.0151	MAPK3,KCTD 13,INO80E,T AOK2,YPEL3, DOC2A,FAM5 7B
rs1441264	13	79580919	A	0.0172	MIR548A2
rs7899106	10	87410904	G	0.0379	GRID1
rs2176598	11	43864278	T	0.0185	HSD17B12
rs2245368	7	76608143	C	0.0288	PMS2L11
rs17203016	2	208255518	G	0.0211	CREB1,KLF7
rs17724992	19	18454825	A	0.0196	GDF15,PGPEP 1
rs7243357	18	56883319	T	0.0219	GRP
rs16907751	8	81375457	C	0.0326	ZBRB10
rs1808579	18	21104888	C	0.016	NPC1,C18orf 8
rs13201877	6	137675541	G	0.0236	IFNGR1,OLIG 3
rs2033732	8	85079709	C	0.0176	RALYL
rs9540493	13	66205704	A	0.0182	MIR548X2,PC DH9
rs1460676	2	164567689	C	0.0209	FIGN
rs6465468	7	95169514	T	0.016	ASB4

Tabla 4.3. PRS para el riesgo a desarrollar obesidad tomado de REF.

Este tipo de análisis con PRS sirven para a partir de los datos genéticos propios, inferir el riesgo a sufrir obesidad (ver figura 4.4.3). Para la futura actualización de FARFOOD se ha elaborado una función que permite la estimación de riesgo para obesidad y otras condiciones nutricionales a partir de los datos genómicos propios obtenidos por la empresa 23andme (ver tabla 4.4).

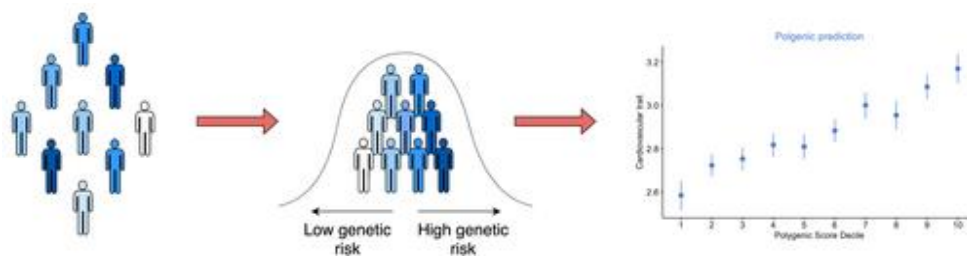


Figura 4.4.3. Estimación de PRS a partir de datos genéticos.

```

ind_double=((table2array(genome(:,10))=='1/1'));
ind_single=((table2array(genome(:,10))=='0/1'));
ind_null=((table2array(genome(:,10))=='0/0'));

PGStarget=PGS001305;
score=0;
score_max=0;
for i=1:size(PGStarget,1)
temp=(find(strcmpi(PGStarget.rsID{i,1},genome.ID)));
if size(temp,1)==1
score_max=score_max+2*PGStarget.effect_weight(i);
if genome.REF(temp)==PGStarget.effect_allele(i)
score=score+2*ind_null(temp,1)*PGStarget.effect_weight(i)+ind_single(temp,1)*PGStarget.effect_weight(i);
else
if genome.ALT(temp)==PGStarget.effect_allele(i)
score=score+2*ind_double(temp,1)*PGStarget.effect_weight(i)+ind_single(temp,1)*PGStarget.effect_weight(i);
end
end
end
i
end
score
score/score_max
    
```

Tabla 4.4. Código para predecir riesgo a partir de datos genéticos en MATLAB.

Este análisis se incorporará en futuras versiones de FARFOOD. Además, se propone realizar un nuevo tipo de análisis que basándose en la técnica del PRS se adapte a los datos de interacciones con alimentos. Específicamente, conociendo las proteínas diana de los fármacos que aparecen

en FARFOOD podremos buscar los genes que las codifican. Las mutaciones que alteren estas proteínas también alterarán la acción de los fármacos y de los componentes alimentarios con similitud estructural. Si el análisis se realiza en base a los alimentos finales (que tienen varios compuestos nutricionales con posibles interacciones), entonces podremos generar un PRS similar a los de enfermedades pero para alimentos. Las personas con un PRS elevado para un alimento determinado tendrá potencialmente posibles alteraciones. Este sistema futuro se tendrá que testar en las próximas versiones de FARFOOD.

BIBLIOGRAFÍA

Afshin, A., et al. (2019). Health Effects of Dietary Risks in 195 Countries, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 393(10184), 1958-1972.

Ahmad, K. (2018). Vitamin B6: A Potential Role in Neurodegenerative Diseases. *Current Drug Metabolism*, 19(7), 608-614.

Alopurinol, ficha técnica (2018). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Anderson, C., & MacGibbon, A. (2018). Food-Drug Interactions: Understanding Mechanisms and Prescribing Practice. *Australian Prescriber*, 41(2), 35-39.

Aspirina, ficha técnica (2022). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Azitromicina, ficha técnica (2020). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Beard, J. L., & Dawson, H. D. (1997). Iron. In *Modern Nutrition in Health and Disease* (9th edition) (pp. 185-209). Williams & Wilkins.

Belitz, H. D., et al. (2009). The History of Food Science and Technology. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 8(3), 209-248.

Berg, J. M., et al. (2002). *Biochemistry* (5th edition). W.H. Freeman and Company.

Berman, H. M. et al. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, 28(1), 235-242.

Brennan, M. A., et al. (2011). Food Molecules for New Healthy Foods and Ingredients. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 10(4), 345-358.

Budesonida, ficha técnica (2020). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Bupropion, ficha técnica (2023). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Calcitriol, ficha técnica (2015). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Celis-Morales, C. et al. (2016). Effect of personalized nutrition on health-related behaviour change: evidence from the Food4Me European randomized controlled trial. *International Journal of Epidemiology*, 46(2), 578-588.

Chatterjee, N., & Shi, J. (2016). Polygenic risk scores: a biased prediction? *Genome medicine*, 8(1), 1-4.

Cheung, K. S., & Leung, W. K. (2020). Gastrointestinal Implications of Nutraceuticals: An Overview. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 11(3), 9-20.

Choi, H. K., Curhan, G. (2007). Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Care & Research*, 57(5), 816-821.

Chrysant, S. G., & Chrysant, G. S. (2006). The pleiotropic effects of the ACE inhibitors: Their role in various cardiovascular conditions. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 6(1), 17-23.

Chu, C. et al. (2018). Green Tea Extracts Epigallocatechin-3-gallate for Different Treatments. *BioMed Research International*, 2018, 1-7.

Collins, F. S., Lander, E. S., & Rogers, J. (2003). The Human Genome Project: Lessons from Large-Scale Biology. *Science*, 300(5617), 286-290.

Combs, G. F. (2012). *The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health* (4th edition). Academic Press.

Dexametasona, ficha técnica (2022). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Digoxina, ficha técnica (2020). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Eghiaian, A., & Devic, P. (2017). Digoxin: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annales de Biologie Clinique*, 75(6), 627-635.

Eritromicina, ficha técnica (2018). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

European Medicines Agency (EMA). (2016). Assessment report: Contamination of Valsartan with N-nitrosodimethylamine (NDMA).

Fahy, E., et al. (2005). Update of the LIPID MAPS Comprehensive Classification System for Lipids. *Journal of Lipid Research*, 50(Supplement), S9-S14.

Fenech, M. (2012). Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, 4(2), 69-89.

Frosst, P. et al. (1995). A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genetics*, 10(1), 111-113.

Gabapentina, ficha técnica (2022). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Gaulton, A. et al. (2017). The ChEMBL database in 2017. *Nucleic Acids Research*, 45(D1), D945-D954.

Goodman, L. S., et al. (2011). *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics* (2nd ed.). McGraw-Hill Medical.

Grimaldi, K. A. (2017). Nutrigenomics and Nutrigenetics in Functional Foods and Personalized Nutrition. In *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals, Methods, and Applications* (pp. 363-380). Academic Press.

Ibuprofeno, ficha técnica (2008). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Ingram, C. J. et al. (2009). Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Human Genetics*, 124(6), 579-591.

Interactions between dietary supplements and medications. (2017). *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter*, 33(6), 330615.

Isosorbida, ficha técnica (2021). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Johnson, D. K., & McConnell, L. L. (1978). Adsorption of Tetracyclines by Calcium Phosphate and Calcium Oxalate. *Environmental Science & Technology*, 12(5), 517-520.

Kennedy, D. H., Noble, W. C., & Greene, C. (1968). Influence of foodstuffs on the bioavailability of tetracyclines. *British Medical Journal*, 4(5613), 97-99.

Kersten, S., & Stienstra, R. (2017). The role and regulation of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha in human liver. *Biochimie*, 136, 75-84.

Kuo, P., & Scofield, R. H. (2014). Food as Medicine: The Effect of Nutrition on the Response to Medication. *The Permanente Journal*, 18(1), 69-72.

Levetiracetam, ficha técnica (2016). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Lewis, S. M., Sandler, R. H., & Walsh, R. M. (2014). Isoniazid-Induced Neuropathy: An Emerging Medical Problem. *The American Journal of the Medical Sciences*, 348(4), 317-320.

Lisdexanfetamina, ficha técnica (2020). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Lisinopril, ficha técnica (2021). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Lovastatina, ficha técnica (2021). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Memantina, ficha técnica (2018). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Metilprednisolona, ficha técnica (2018). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Metotrexato, ficha técnica (2016). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Millward, D. J. (2012). Protein Quality, Digestion, and Absorption. *Journal of Nutrition*, 142(6), 1306S-1312S.

Ministerio de Sanidad (2016). Guía de interacciones entre alimentos y medicamentos.

Muresan S, Sitzmann M, Southan C. (2012) Mapping between databases of compounds and protein targets. *Methods Mol Biol.*;910:145-64.

Naproxeno, ficha técnica (2014). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2017). *Lehninger Principles of Biochemistry* (7th ed.). W.H. Freeman and Company.

Ordovás, J. M., & Corella, D. (2004). Nutritional genomics. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 5, 71-118.

Ortega RM, et al. (2021) Composición nutricional de los alimentos. Herramienta para el diseño y valoración de alimentos y dietas. Departamento de Nutrición y Ciencia de los alimentos. Universidad Complutense de Madrid. Madrid.

Owens, M. J., & Nemeroff, C. B. (2003). Pharmacology of bupropion as an antidepressant. *Biological Psychiatry*, 44(8), 1315-1324.

Patel, P. N., et al. (2017). Food–drug interactions. *Pharmacy Times*.

Pravastatina, ficha técnica (2020). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Prednisona, ficha técnica (2012). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Pronsky, Z. (2018) *Food and Drug Interactions: A Guide for Consumers* (4th edition).

Rowland, M., & Tozer, T. N. (2010). *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications* (4th edition). Lippincott Williams & Wilkins.

Ruxton, C. H., & Derbyshire, E. (2010). Interactions between drugs and food: An overview. *Nutrition Bulletin*, 35(4), 344-347.

Sánchez-Ruiz A, Colmenarejo G. (2021) Updated Prediction of Aggregators and Assay-Interfering Substructures in Food Compounds. *J Agric Food Chem*. 69(50):15184-15194.

SEFAP (2010). *Manual de Farmacia de Atención Primaria*.

Shoichet, B. K., & McGovern, S. L. (2003). Ligand screening by molecular docking: Wading through the muck. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(4), 259-266.

Simvastatina, ficha técnica (2019). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Tadesse, D. A., & Ashenafi, M. (2017). Antibiotic residues in food animals: Public health concern. *Ethiopian Veterinary Journal*, 21(2), 107-125.

Tanimoto, T. (1957). An Elementary Mathematical Theory of Classification and Prediction. *IBM Internal Report*, 17(4), 349-356.

Taticchi, A., et al. (2016). Homovanillic and homoveratric acid content in virgin olive oils as markers for the sensory perception. *Food Chemistry*, 190, 1082-1087.

Topiramato, ficha técnica (2022). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*, 31(2), 455-461.

Underhill SM, et al. (2019) Amphetamines signal through intracellular TAAR1 receptors coupled to Gα13 and GαS in discrete subcellular domains. *Mol Psychiatry* 26(4):1208-1223.

Weaver, C. M. (2018). Calcium. In *Modern Nutrition in Health and Disease* (11th edition) (pp. 159-178). Lippincott Williams & Wilkins.

Weaver, C. M., & Kannan, S. (2016). Phosphorus in Food and Nutrition. In *Encyclopedia of Food and Health* (pp. 576-581). Academic Press.

Willett, P., Winterman, V., & Bawden, D. (1986). Implementation of a chemical structure comparison algorithm using hashed fingerprints. *Journal of Information Science*, 12(6), 325-331.

Wishart, D. S. et al (2018). HMDB 4.0: the human metabolome database for 2018. *Nucleic Acids Research*, 46(D1), D608-D617.

Zhang, Y. et al. (2012). Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis & Rheumatism*, 64(12), 4004-4011.