

# Interacciones entre antibióticos y alimentos. Riesgo de resistencias antimicrobianas

A.C. Ramírez -Murillo <sup>1,2</sup>, M<sup>a</sup> José Alonso Osorio <sup>1,2</sup>, Anna Bach-Faig <sup>2,3</sup>.

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universitat Oberta de Catalunya, 08018 Barcelona, España; <sup>2</sup> Vocalía de Alimentación y Nutrición, Colegio Oficial de Farmacéuticos de Barcelona, 08009 Barcelona, Spain; <sup>3</sup> FoodLab (2017SGR 83), Facultad de Ciencias de la Salud, Universitat Oberta de Catalunya, 08018 Barcelona, España.

---

## Resumen

**Fundamentos:** Analizar cuáles son los antibióticos y los alimentos involucrados en las interacciones farmacocinéticas de absorción con mayor relevancia clínica y proponer su relación con la resistencia a antibióticos.

**Métodos:** Revisión bibliográfica narrativa basada en la búsqueda bibliográfica de estudios publicados desde el 1996 en PubMed.

**Resultados:** Los antibióticos más afectados han sido las tetraciclinas, las quinolonas y los antituberculosos y, de los alimentos, la leche y sus derivados. Cuando se toman conjuntamente se produce una interacción farmacocinética de absorción que puede comprometer la biodisponibilidad del fármaco y/o de ciertos nutrientes, como el calcio. Este tipo de interacción puede ser un factor de riesgo de las resistencias.

**Conclusiones:** Las interacciones entre los antibióticos y los alimentos existen y pueden ser un factor de riesgo de las resistencias antimicrobianas. Para evitarlas se debe separar en el tiempo la administración de estos fármacos y los alimentos. El abuso en el empleo de estos fármacos y su mala utilización durante años ha originado una fuerte presión selectiva en el mundo microbiano, favoreciendo el incremento de las poblaciones resistentes y, consecuentemente, más patógenas. Es imprescindible que los profesionales sanitarios tengan formación específica e información actualizada para poder detectarlas y evitarlas.

**Palabras clave:** Interacciones; Antibióticos; Alimentos; Leche y Derivados; Resistencias Antimicrobianas.

## Antibacterial agents-food interaction. Risk of antimicrobial resistance

### Summary

**Background:** Analyze which are the antibiotics and foods involved in the absorption pharmacokinetic interactions with greater clinical relevance and propose their relationship with antibiotic resistance.

**Methods:** Narrative bibliographic review based on the bibliographic search of studies published since 1996 in PubMed.

**Results:** The most affected antibiotics have been tetracyclines, quinolones and antituberculous drugs and, from food, milk and its derivatives. When taken together, an absorption pharmacokinetic interaction occurs that can compromise the bioavailability of the drug and / or of certain nutrients, such as calcium. This type of interaction can be a risk factor for resistance.

**Conclusions:** Interactions between antibiotics and food exist and can be a risk factor for antimicrobial resistance. To avoid them, the administration of these drugs and food must be separated in time. The abuse in its use and its misuse for years has caused a strong selective pressure in the microbial world, favoring the increase of resistant populations and, consequently, more pathogenic. It is essential that health professionals have specific training and updated information to be able to detect and avoid them.

**Key words:** Drug-food interactions; Anti-Bacterial agents; antimicrobial resistance; antibiotics; dairy products; milk; drug resistance.

---

**Correspondencia:** Ana C. Ramírez Murillo  
**E-mail:** annar@cofb.net

**Fecha envío:** 02/11/2021  
**Fecha aceptación:** 08/12/2021

## Introducción

Los antibióticos son un grupo de fármacos que tienen como objetivo suprimir (efecto bacteriostático) o inhibir (efecto bactericida) el crecimiento de los agentes infecciosos. Forman un grupo terapéutico heterogéneo que incluye diferentes tipos de antibióticos, entre ellos tetraciclinas, penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, lincosamidas, aminoglucósidos, fluoroquinolonas u otros, como fosfomicina<sup>1</sup>.

La utilización de los antibióticos para el tratamiento de los cuadros infecciosos constituye uno de los mayores éxitos terapéuticos de todos los tiempos. Estos fármacos han conseguido revertir situaciones con pronóstico muy grave. Sin embargo, un uso indiscriminado e inadecuado de los mismos, es decir, que se administren cantidades incorrectas o con posologías erróneas, puede comportar graves perjuicios sanitarios para el paciente y también para la sociedad<sup>2</sup>. La resistencia a los antibióticos está aumentando en todo el mundo a niveles peligrosos. Día tras día están apareciendo y propagándose en todo el planeta nuevos mecanismos de resistencia que ponen en peligro la capacidad para tratar las enfermedades infecciosas comunes. Un creciente número de infecciones, como la neumonía, la tuberculosis, la septicemia, la gonorrea o las enfermedades de transmisión alimentaria, son cada vez más difíciles y a veces imposibles de tratar, a medida que los antibióticos van perdiendo eficacia<sup>3</sup>. Las bacterias tienden a buscar estrategias que les permitan resistir a la acción tóxica que ejercen sobre ellas los antimicrobianos. Se trata de un proceso natural de selección. En condiciones habituales (dosis, pauta y tiempo de tratamiento adecuados), los procesos de selección tienen escasa trascendencia clínica<sup>4</sup>. Pero el abuso en el empleo de los agentes antimicrobianos y su mala utilización durante

años ha originado una fuerte presión selectiva en el mundo microbiano, favoreciendo el incremento de las poblaciones resistentes y, consecuentemente, más patógenas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado que la resistencia a los antimicrobianos es una de las 10 principales amenazas de salud pública a la que se enfrenta la humanidad<sup>4</sup>.

Esta persistencia de las poblaciones resistentes en un proceso infeccioso se asocia con el fracaso terapéutico<sup>3,4</sup>. Este también puede estar vinculado a las interacciones de los antibióticos con los alimentos, porque compromete la biodisponibilidad del fármaco, no se alcanzan las dosis terapéuticas esperadas y/o las bacterias pueden adquirir resistencia.

El CedimCat (Centro de Información de Medicamentos de Cataluña)<sup>9</sup>, en su definición de interacciones farmacológicas, constata que puede aparecer una interacción entre los medicamentos y los alimentos que forman parte de la dieta habitual de un paciente.

Las primeras descripciones de interacciones entre alimentos y medicamentos se dieron a conocer en el siglo XX. En 1927 Burrows y Farr<sup>5</sup> identificaron por primera vez que los aceites minerales laxantes, como el aceite de parafina, disminuían o incluso impedían la absorción de las vitaminas liposolubles. Posteriormente, en 1939, Curtis y Balmer<sup>6</sup> lo constataron al estudiar los efectos de los aceites minerales sobre la absorción del  $\beta$ -caroteno (provitamina A), confirmando que algunos medicamentos pueden disminuir la absorción de nutrientes debido a fenómenos fisicoquímicos. Durante los años 1940 y 1950, se identificaron otras interacciones como es el caso concreto de la deficiencia de piridoxina (vitamina B6) debida a la acción de

un antibiótico utilizado en el tratamiento de la tuberculosis, la isoniazida. Se trata de una interferencia del fármaco en la metabolización de la vitamina, conocido también como efecto antinutriente<sup>6,7</sup>. Los años sesenta fueron un momento de inflexión que contribuyó decisivamente a llamar la atención sobre las interacciones entre los alimentos y los medicamentos debido a su gravedad. Se describió un efecto inesperado entre medicamentos inhibidores de la monoamino-oxidasa y ciertas aminos como la tiramina, que se encuentra en alimentos y bebidas sometidos a procesos de fermentación, como por ejemplo los quesos, embutidos o el vino, y que produce consecuencias muy graves de crisis hipertensivas e incluso la muerte<sup>8</sup>.

Los profesionales sanitarios deben estar formados adecuadamente para poder informar a sus pacientes sobre la mejor manera de tomar estos medicamentos para reducir el riesgo de interacciones. Hasan et al.<sup>10</sup> avalaron esta afirmación al notificar que el 15,9% de las interacciones clínicamente relevantes pueden ser evitadas con la participación de los profesionales farmacéuticos bien formados. Posteriormente, Wali H y Grindrod K, 2016<sup>11</sup> reclamaron la necesidad de intervenciones futuras para facilitar a los farmacéuticos el acceso a la información y evitar las posibles interacciones fármaco-alimento en el momento de la dispensación. Y como señalaban Roe y Colin Campbell (1984): «*Para muchos científicos y profesionales del ámbito de la salud, el conocimiento de las interacciones entre fármacos y alimentos ha llegado a ser una responsabilidad*»<sup>12</sup>.

En el grupo de los antibióticos el primer caso que se describió fue entre las tetraciclinas y el calcio de la leche. Se forma un precipitado insoluble, es decir, no absorbible, entre el nutriente y el fármaco, provocando una

reducción en la cantidad de antibiótico y de nutriente disponibles<sup>13-15</sup>. En 1985 Ledergerber *et al* publicaron que la leche disminuye la absorción de ciprofloxacino, norfloxacino y fluoroquinolonas<sup>16</sup>. Y según la bibliografía consultada, no son necesarias grandes cantidades de calcio para que esta interacción resulte clínicamente relevante<sup>17,18</sup>.

Los antibióticos han sido probablemente los medicamentos más estudiados desde el punto de vista de los efectos que los alimentos pueden tener en su absorción, debido a esta importancia de mantener los niveles séricos adecuados para alcanzar la concentración mínima inhibitoria a lo largo del tratamiento<sup>19</sup>.

El objetivo principal de esta revisión es analizar cuáles son los antibióticos y los alimentos involucrados en las interacciones farmacocinéticas de absorción con mayor relevancia clínica, en la población general adulta, sin hacer distinción de género. Y revelar el vínculo de este tipo de interacciones con las resistencias a antibióticos. Es crucial profundizar sobre este tema ya que estas interacciones pueden comprometer la salud del paciente. Si se compila la máxima cantidad de información y se enseña a los profesionales sanitarios cómo detectarlas y cómo aconsejar a los pacientes en el momento de la dispensación para evitarlas, estaremos contribuyendo positivamente a la mejora de la salud pública de nuestra comunidad.

## Material y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa sobre las interacciones entre los antibióticos y los alimentos. Se utilizó el motor de búsqueda de PubMed para acceder a la base de datos de Medline. La consulta se realizó entre el 27 de marzo y el 27 de abril de 2021.

Se llevó a cabo una revisión sistemática cualitativa de artículos de origen primario sobre las interacciones entre los antibióticos y los alimentos. Se escogió el apartado "Explore" accionando el subapartado "Mesh database" porque constituye el campo específico de búsqueda de artículos a partir de vocabulario controlado, es decir que se pudo buscar los artículos a partir de las palabras clave de interés: drug-food interactions y anti-bacterial Agents. Aparecieron 94 resultados desde 1996 a 2021. Acotando la búsqueda con "free full text" se seleccionaron 27 publicaciones, que se analizaron individualmente. ("Food-Drug Interactions"[Mesh]) AND "Anti-Bacterial Agents"[Mesh]. Para finalizar se seleccionaron sólo los estudios que hubieran sido realizados en humanos, quedando un total de 25.

Posteriormente se hizo una depuración de las palabras claves utilizadas debido a que durante la lectura se observó que en algunos documentos no coincidían con las que se habían establecido previamente. Se volvió a realizar una búsqueda nueva, con fecha de 16/04/2021 añadiendo el concepto "dairy products": dairy products + antibacterial agents + drug-food interactions en la misma base de datos. El resultado fueron 8 artículos. Nuevamente se limitó la búsqueda a artículos estudiados en humanos, y el número se redujo a 7, de los cuales 1 ya había aparecido en la búsqueda inicial. Se decidió añadir estos 6 artículos al trabajo.

Durante el análisis fueron apareciendo ciertos documentos que debían ser descartados por diversos motivos. En algunas ocasiones, el artículo no analizaba las interacciones entre un antibiótico y los alimentos. En otras publicaciones, se trataba de una respuesta a los resultados de otro artículo publicado anteriormente. En algún artículo la vía de administración no era la oral (endovenosa) y

el alimento era el alcohol. Y en un caso, el artículo analizaba una interacción con un antibiótico y alimentos ricos en histamina, pero no farmacocinética de absorción. La metodología seguida se muestra en la figura 1.

De cada estudio se analizaron datos como el grupo terapéutico del antibiótico, la afectación de los valores Cmax (concentración plasmática máxima), Tmax (tiempo en el que se consigue la Cmax), AUC (área bajo la curva concentración plasmática-tiempo), la relevancia clínica y la conclusión de los propios autores, generando así una base de datos.

## Resultados

Se reclutaron 98 artículos (94 en PubMed, y 4 en el ProQuest), de los cuales 20 fueron seleccionados y analizados. De estas 20 publicaciones, 5 evaluaban el grupo de antibióticos de las quinolonas, 4 el de las tetraciclinas, 4 el de los antituberculosos, 1 el de los macrólidos y 6 sobre otros grupos de antibióticos. Los grupos de las quinolonas, las tetraciclinas y los antituberculosos fueron los más estudiados (Figura 2).

Para poder estimar la relevancia clínica de las interacciones se utilizaron los datos que proporciona la farmacocinética (PK), que estudia la evolución de las concentraciones de los fármacos y sus metabolitos en los diferentes fluidos y tejidos del organismo a lo largo del tiempo, así como las relaciones matemáticas entre el régimen de dosificación y las concentraciones plasmáticas resultantes. La PK maneja parámetros como la concentración plasmática máxima (Cmax), la concentración plasmática en el estado estacionario (C<sub>ss</sub>), la concentración mínima (C<sub>min</sub>), el volumen de distribución (Vd), tiempo en el que se consigue la Cmax (Tmax) y el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC)<sup>20</sup>.

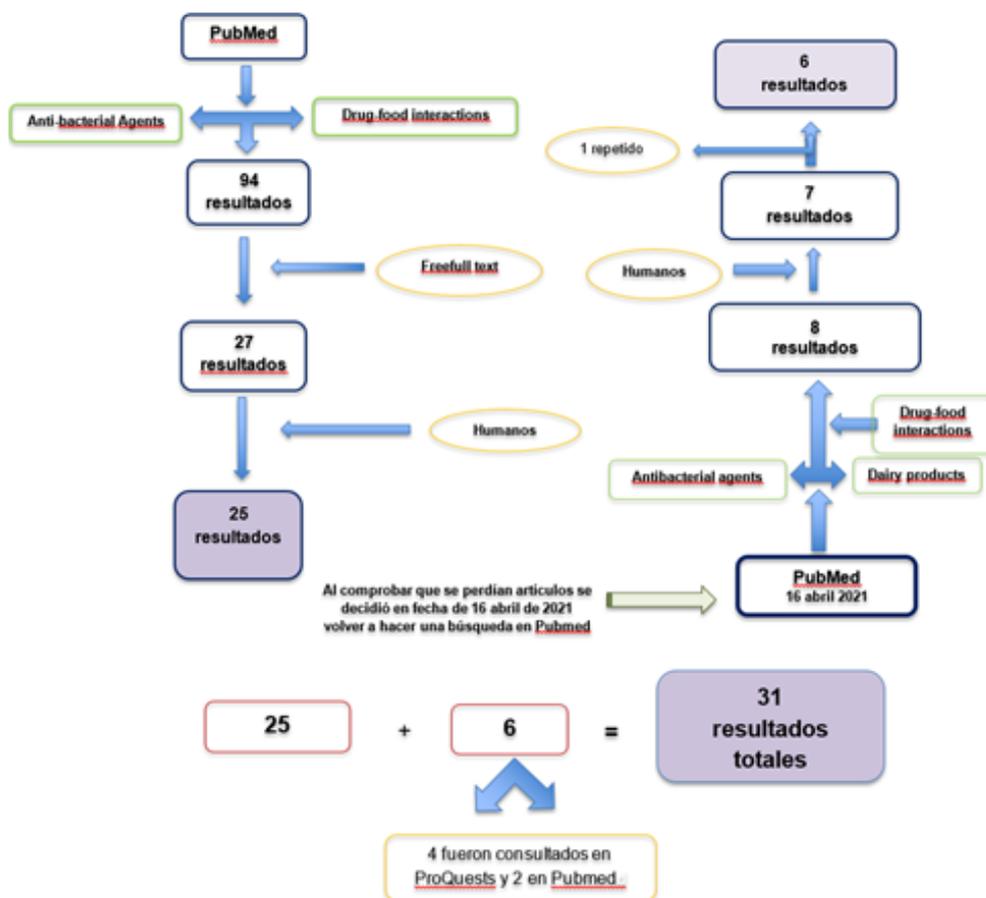


Figura 1. Resumen de la metodología.

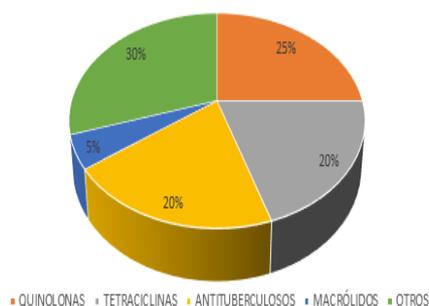


Figura 2. Grupo de antibióticos más estudiados.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA), en la *Guideline on the Evaluation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Bacterial Infections* (CPMP/EWP/558/95, rev 2, febrero 2010), indica la utilidad del análisis de la PK para seleccionar el régimen de

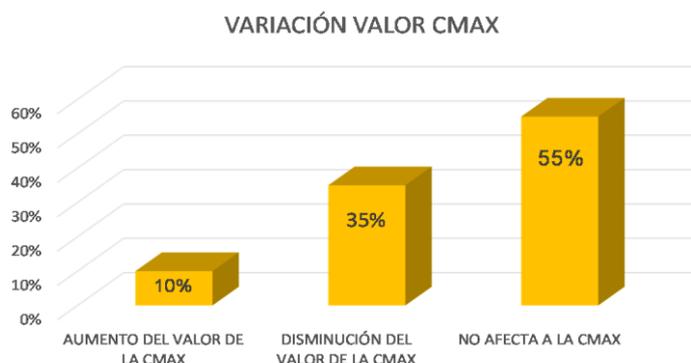
dosificación en ensayos clínicos, así como para establecer los puntos de corte de sensibilidad microbiana<sup>21,22</sup>.

Los parámetros farmacocinéticos de los antibióticos pueden obtenerse de la

bibliografía o de las guías de terapéutica antimicrobiana. Una de las guías más utilizadas es la publicada por Mensa *et al.*<sup>23</sup>, que se edita anualmente y en la que se recogen los principales parámetros farmacocinéticos de cada antimicrobiano. Los valores de estos parámetros farmacocinéticos informan sobre las modificaciones de las concentraciones del fármaco en sangre. Por ejemplo, si un fármaco aumenta su Cmax o AUC significa que hay mayor cantidad de ese principio activo en sangre y por tanto mayor riesgo de toxicidad para el paciente. Y, si al revés, la Cmax o AUC disminuyen, el fármaco

puede llegar a no ser efectivo. Si el valor de Tmax de un fármaco aumenta o disminuye significa que ese fármaco tarda más o menos tiempo, respectivamente, en alcanzar la concentración terapéutica.

Durante el análisis de las publicaciones sobre la variación de algunos de estos parámetros farmacocinéticos, se obtuvieron datos sobre la afectación o no del valor de la Cmax por parte de los alimentos. En concreto, en 7 de los 20 estudios la Cmax se veía disminuida, en 2 aumentaba y en 11 no se modificaba por la presencia de alimentos (Figura 3).



**Figura 3.** Variaciones de los valores de la Cmax. (Elaboración propia)

En relación a la modificación de los valores de la AUC (área bajo la curva, siglas en inglés), en 7 de los 20 estudios analizados disminuye, en 2 aumenta y en 11 este valor no se ve alterado por la presencia de alimentos. Si se analiza la variación de la Tmax (tiempo en el que se alcanza la Cmax) en relación con la presencia o no de alimentos, en 10 de los 20 estudios, el valor de la Tmax aumentó, y en los otros 10 no se modificó. En resumen, en el 45% de los casos estudiados, los alimentos modifican la Cmax y la AUC, y en el 50%, la Tmax.

En 16 de los 20 estudios, la interacción afectaba a la biodisponibilidad del fármaco y

11 de estos 16 lo hacía con relevancia clínica. En cambio, en 5 de estos 16, aunque la interacción se producía, no implicaba relevancia clínica significativa. En 4 de los 20 estudios, no existía interacción de los antibióticos con los alimentos.

Si analizamos la interacción concreta entre los antibióticos y la leche y sus derivados o alimentos ricos en calcio o complementos con calcio, hierro o magnesio entre otros, en 3 de los 16 estudios aparece relevancia clínica. A continuación se muestra la tabla con los datos recopilados de las publicaciones estudiadas (Tabla 1).

## Interacciones antibióticos-alimentos

**Tabla 1.** Descripción y resultados de los estudios incluidos.

Autores (año)	Nombre antibiótico	Nº pacientes	Cmax/AUC/Tmax	Relevancia clínica	Diseño del estudio	Tipo de intervención	Conclusión
Arbex MA, et al. (2010) <sup>24</sup>	Fluoroquinolonas/ cicloserina- trizidona/ etionamida/ ácido paraminosalicílico		Los alimentos disminuyen un 35% la Cmax de la cicloserina-terizidona y aumentan su Tmax unas 3,5 veces más	Los alimentos no interfieren en la absorción de las fluoroquinolonas, a excepción de los que son ricos en calcio o complementos de calcio. Los zumos ácidos como el zumo de naranja, reducen la Cmax de la cicloserina-terizidona un 15%. Los alimentos aumentan la biodisponibilidad del ácido paraminosalicílico.	Revisión bibliográfica	Revisión bibliográfica	La cicloserina-terizidona debe ser administrada en ayunas y con agua. Los alimentos aumentan la biodisponibilidad del ácido paraminosalicílico, por tanto debería administrarse solo con agua.
Cheng KL, et al. (1998) <sup>25</sup>	Claritromicina	12	El zumo de pomelo aumenta la Tmax de la claritromicina	El zumo de pomelo no altera la biodisponibilidad de la claritromicina	Estudio cruzado aleatorizado (12 sujetos sanos recibieron agua o zumo de pomelo antes y después de una dosis de claritromicina de 500 mg) Diseño cruzado doble ciego controlado con placebo. (30 sujetos en la parte 1 recibieron dosis únicas ascendentes de Mrx-i o placebo en ayunas o en condiciones de alimentación/ 12 sujetos en la parte 2 recibieron Mrx-i a 800 mg cada 12 h durante 14 días/ en la parte 3, 24 sujetos fueron aleatorizados para recibir 28 días de Mrx-i a 800 mg cada 12 h o Linezolid oral a 600 mg cada 12 h durante 28 días. Estudio cruzado de 3 vías. (dosis única de 200 mg de Sparfloxacino se evaluó en 23 voluntarios varones sanos que habían ayunado, habían ingerido 240 ml de leche desnatada o habían consumido un desayuno estándar alto en grasas).	Ensayo clínico	El zumo de pomelo no altera la biodisponibilidad de la claritromicina
Eckburg PB, et al. (2017) <sup>26</sup>	Mrx-i oxazolidinona	13	Los alimentos aumentan la Cmax, la AUC y la Tmax	Aunque los alimentos aumentan la Cmax, AUC y Tmax, no implica una alteración farmacológica		Ensayo clínico	Aunque existe la interacción, no resulta clínicamente relevante.
Johnson RD, et al. (1999) <sup>27</sup>	Sparfloxacino	14	La Tmax aumenta de 3,6h a 5,4h	Ni la Cmax ni la AUC se ven afectadas por la ingesta de leche o alimentos		Ensayo clínico	Los autores concluyen que se puede recomendar la ingesta de Sparfloxacino con o sin alimentos.
Jung H, et al. (1997) <sup>28</sup>	Tetraciclina	12	AUC disminuye entre 40-50% en presencia de pequeñas cantidades de leche	Relevancia clínica porque hay reducción de la AUC hasta el 50%	Diseño cruzado. (12 voluntarios sanos).	Ensayo clínico	Los autores informan de que no solo grandes cantidades de leche (200ml) pueden comprometer la absorción de las Tetraciclinas, sino que incluso pequeñas cantidades como las estudiadas en este caso (16ml) afectan a la biodisponibilidad del fármaco

## Interacciones antibióticos-alimentos

Autores (año)	Nombre antibiótico	Nº pacientes	Cmax/AUC/Tmax	Relevancia clínica	Diseño del estudio	Tipo de intervención	Conclusión
Lin HC et al. (2014) <sup>29</sup>	Isoniazida+ rifampicina+ etambutol+ pirazinamida	16	Los alimentos disminuyen la Cmax entre un 24%-40% y la AUC entre un 12%-26% y aumentan la Tmax entre un 40%-150%.	Los alimentos afectan la biodisponibilidad de estos fármacos de forma clínicamente relevante	Estudio abierto, aleatorizado y cruzado.	Ensayo clínico	Administrar estos principios activos en ayunas
Matsumoto F, et al. (2001) <sup>30</sup>	as-924	5		No hay relevancia clínica en la ingesta de 150 ml de leche con as-924	Método cruzado, utilizando cefteram-pivoxil como fármaco de control. Además, también se investigó el efecto de la leche sobre la absorción de as-924.	Ensayo clínico	No hay diferencias significativas entre la administración de as-924 con 150 ml de agua en ayunas o la ingesta de as-924 con 150 ml de leche en cuanto a la AUC, Tmax ni Cmax.
Meyer FP, et al. (1996) <sup>31</sup>	Minociclina	12	Los alimentos reducen la AUC en un 14%	Los alimentos reducen la biodisponibilidad de la Minociclina	Respuesta a otro estudio publicado	Respuesta a otro estudio publicado	Administrar la Minociclina en ayunas
Monedero I, et al. (2017) <sup>32</sup>	Moxifloxacin/ levofloxacin			Los autores no encuentran evidencia para apoyar la noción de que el uso de Levofloxacin o Moxifloxacin es incompatible con la ingesta de productos lácteos.	Revisión bibliográfica	Revisión bibliográfica	Quizás las creencias históricas estén equivocadas, y muchos niños están recibiendo regímenes subóptimos de alimentos ricos en calcio. Necesitamos con urgencia poner a prueba estos dogmas.
Naderer OJ, et al. (2013) <sup>33</sup>	Gsk1322322 (antibiótico nuevo)	20	Los alimentos disminuyen la Cmax un 20%, aumentan la Tmax 1,9h y no afectan a la AUC	Aunque los alimentos alteran la Cmax y la Tmax, la AUC no se ve afectada	Estudio de fase 1, aleatorizado de dosis única (1000 mg) en 20 voluntarios sanos y fase 2 (evaluó el efecto de una comida rica en grasas)	Ensayo clínico	No existe interacción clínicamente relevante, por tanto puede administrarse con o sin alimentos.
Pal A. et al. (2018) <sup>34</sup>	Doxiciclina	12		Aunque los alimentos afectan la biodisponibilidad de la Doxiciclina no supone relevancia clínica	Ensayo controlado aleatorio	Observacional	Aunque los alimentos afectan la biodisponibilidad de la Doxiciclina no supone relevancia clínica
Peloquin CA, et al. (1999) <sup>35</sup>	Etambutol	14		Los alimentos no afectan la biodisponibilidad del fármaco	Estudio cruzado aleatorio de cuatro periodos	Ensayo clínico	Si es posible, mejor administrar en ayunas
Randall Hoover et al. (2016) <sup>36</sup>	Delafloxacin	30	Los alimentos disminuyen la Cmax en un 20,5%, aumentan la Tmax de 1,5h a 3h y no alteran la AUC.	Los alimentos no alteran la AUC del Delafloxacin	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, único (50, 100, 200, 400, 800, 1200 y 1600 mg) de dosis ascendente de Delafloxacin oral en hombres sanos	Ensayo clínico	Los alimentos no afectan la biodisponibilidad del Delafloxacin, por tanto puede ser administrado con o sin alimentos.
Requena-Méndez a, et al. (2015) <sup>37</sup>	Isoniazida	41	Los alimentos, y sobre todo las grasas, aumentan la Tmax	Los alimentos y, sobre todo las grasas, aumentan significativamente la Tmax de la	Respuesta a otro estudio publicado	Respuesta a otro estudio publicado	La interacción es clínicamente relevante por tanto la Isoniazida debe administrarse en ayunas

## Interacciones antibióticos-alimentos

Autores (año)	Nombre antibiótico	Nº pacientes	Cmax/AUC/Tmax	Relevancia clínica	Diseño del estudio	Tipo de intervención	Conclusión
Spénard J, et al. (2005) <sup>38</sup>	Bismuto/ tetraciclina/ metronidazol	23		Isoniazida Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de los principios activos si están formulados en la misma cápsula, pero cuando se administran por separado la biodisponibilidad de los tres disminuye	Diseño cruzado aleatorio	Ensayo clínico	Si los principios activos se formulan juntos no hay relevancia clínica
Sunwoo J. et al. (2018) <sup>39</sup>	lcb01-0371 oxazolidona	18	Los alimentos disminuyen la Cmax en un 33% y la Cmax en un 10% y aumentan la Tmax 1,25h	El cociente AUC/MIC (MIC:concentración mínima inhibitoria del antibiótico) no varía si la administración se realiza en presencia o no de alimentos.	Estudio cruzado de dos vías, aleatorizado, abierto	Observacional	Aunque existe la interacción, no resulta clínicamente relevante. Por tanto lcb01-0371 podría administrarse con o sin alimentos.
Tzanis E. et al. (2017) <sup>40</sup>	Omadaciclina	31	Los alimentos disminuyen la AUC entre un 17%-63%	Los alimentos afectan la biodisponibilidad de la Omadaciclina y es mayor cuanto más junta está la administración del fármaco en relación a los alimentos.	Estudio de fase 1, aleatorizado, abierto, de 4 períodos, cruzado.	Ensayo clínico	Los autores consideran que esta interacción es clínicamente relevante, por tanto la Omadaciclina debe administrarse en ayunas y también evitar complementos de vitaminas/minerales o antiácidos que también pueden comprometer su biodisponibilidad.
Van Wart et al. (2004) <sup>41</sup>	Garenoxacina	721		No hay relevancia clínica.	Se administraron 50 o 100 mg de Garenoxacina dos veces al día durante 7 días.	Ensayo clínico	No hay interacción
Winter H, et al. (2013) <sup>42</sup>	Nitroimidazo-oxazina	48	Los alimentos aumentan la Cmax y la AUC	Los alimentos afectan la biodisponibilidad de la Nitroimidazo-oxazina a dosis altas (1000 mg)	Estudios cruzados aleatorizados	Ensayo clínico	A dosis más altas, los alimentos aumentan significativamente las concentraciones del fármaco en sangre y por tanto podrían aparecer efectos adversos. Se trataría de una interacción clínicamente relevante.
Zhao et al. (2018) <sup>43</sup>	Chinifloxacino	24	Los alimentos disminuyen la Cmax un 13,6% y la AUC un 8,95% y aumentan la Tmax de 1,6h a 2,59h	Los alimentos afectan clínicamente la biodisponibilidad del Chinifloxacino.	Estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, de dosis única ascendente de seguridad y tolerabilidad que incluyó siete dosis secuenciales de Quinfloxacino (50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg y 800 mg).	Ensayo clínico	Los alimentos afectan clínicamente la biodisponibilidad de Chinifloxacino. Administrar en ayuno

## Discusión

Las interacciones entre los alimentos y los antibióticos existen. En el sur de Europa, el 38,9% de las interacciones que se producen con los medicamentos es debido a la leche y sus derivados, y el 4,18% de éstas, es con los antibióticos de acción sistémica<sup>44</sup>.

Aproximadamente en la mitad de los estudios analizados se produce una alteración de los parámetros farmacocinéticos del antibiótico cuando se administra con el alimento estudiado. En el 45% de estos, se modifica la C<sub>max</sub> y la AUC y en el 50%, la T<sub>max</sub>. En el 80% de las publicaciones analizadas, la presencia de los alimentos durante la administración de los antibióticos compromete la biodisponibilidad del fármaco, y en un 68,75% este cambio es relevante clínicamente. Además, en el 18,75% de los casos donde hay relevancia clínica se debe a la administración del fármaco con leche o sus derivados o alimentos/complementos con calcio, hierro o magnesio, entre otros.

La mayor relevancia clínica se produce en el grupo de las quinolonas, tetraciclinas y los antituberculosos. Los nutrientes que más alteran la biodisponibilidad de los antibióticos son la leche y sus derivados, los alimentos ricos o enriquecidos en calcio, hierro o magnesio o cualquier ion divalente o trivalente y los complementos con estas sustancias. En algunas publicaciones se describe que los alimentos grasos también perjudican esta biodisponibilidad.

En los estudios más antiguos<sup>28,31</sup>, anteriores al año 2000, la relevancia clínica es muy superior a la de los estudios más recientes<sup>34</sup>, posteriores a ese mismo año. Quizás, la tecnología actual permite medir con mucha más precisión la variabilidad de

los parámetros farmacocinéticos y esto explicaría la diferencia. En línea con lo que Monedero *et al.* concluyen en su artículo, “*quizás las creencias históricas estén equivocadas y muchos niños estén recibiendo regímenes subóptimos de leche y derivados*”, podría generarse un problema nutricional en los pacientes por no disponer los profesionales sanitarios de información actualizada y precisa sobre estas interacciones. Al tratarse de una interacción farmacocinética de absorción, puede evitarse separando la administración del fármaco de los lácteos en el tiempo. Por tanto, durante un tratamiento antibiótico se puede seguir ingiriendo lácteos y derivados, pero a una distancia mínima de 2-4 horas de la toma del fármaco, sin necesidad de alterar la dieta en lácteos o derivados<sup>32</sup>.

Una de las limitaciones de esta revisión ha sido que la información obtenida se ha basado en 20 publicaciones con un número de pacientes reducido. La mayoría de los estudios trabajaron con una muestra de entre 12-24 voluntarios, concretamente 12 estudios de los 20, por tanto, el 60% de ellos obtienen datos con una muestra pequeña. Extrapolar estos datos podría ser arriesgado si no se consolidan con estudios más amplios y específicos.

Esta revisión pone de manifiesto datos contradictorios. Por una parte, hay estudios donde confirman que la leche y sus derivados, incluso en pequeñas cantidades, suponen un riesgo de interacción con ciertos antibióticos. Por otra, ciertas publicaciones, muestran que otros antibióticos del mismo grupo terapéutico no ven modificada su farmacocinética en presencia de estos alimentos. Quizás, las nuevas moléculas y sus características físicas determinadas, serían la explicación de este fenómeno. Por

tanto, sería recomendable instar a las empresas farmacéuticas que evalúan nuevos antibióticos a que también realicen estudios sobre las interacciones con los alimentos y no extrapolar información, aunque se trate de antibióticos del mismo grupo terapéutico.

Esta revisión refleja la necesidad de explorar y actualizar los datos sobre las interacciones de los antibióticos con los alimentos y, concretamente con los lácteos y sus derivados, con la intención de: no cometer el error de recomendar prescindir/dispensar estos medicamentos sin la ingesta de alimentos ricos en nutrientes tan importantes para el organismo como es el calcio y provocar deficiencias nutricionales; evitar estas interacciones y por tanto garantizar la acción farmacológica del fármaco e, intervenir en la mejora del control de la resistencia a los antibióticos.

En línea con la Unión Europea (UE), que ha establecido como prioridad una estrategia común para combatir la resistencia antibiótica a través de un Plan Director de Acción sobre Resistencias Antimicrobianas (2011-2016)<sup>45</sup>, este artículo también quiere colaborar en esta prioridad. España aprobó en 2014 su primer Plan Nacional frente a la

Resistencia a los Antibióticos (PRAN), y el segundo en junio de 2017<sup>46</sup>, donde se establecía el marco global para una acción más amplia destinada a reducir la aparición y propagación de la resistencia a los antibióticos y a incrementar, dentro y fuera de la UE, la investigación y la disponibilidad de nuevos antibióticos.

Siguiendo las directrices de esta estrategia este artículo anima a que los profesionales sanitarios estén bien informados sobre este tema para intervenir en la prevención de estas interacciones, siendo imprescindible saber informar a los pacientes sobre la mejor manera de administrar los antibióticos en relación a los alimentos para garantizar la acción terapéutica óptima del fármaco. Para ello, se pueden generar boletines informativos tanto para los pacientes como para los profesionales sanitarios con las recomendaciones de administración de los alimentos y los antibióticos. Y con la intención de contribuir a este avance formativo e informativo, se presenta un decálogo de las interacciones antibióticos-alimentos (Figura 4), y un diagrama de flujos que podría ser utilizado por los profesionales sanitarios en el momento de la prescripción o dispensación (Figura 5).

1.	Las interacciones entre los antibióticos y los alimentos existen
2.	Es importante tomar todas las dosis del antibiótico y acabar el tratamiento correctamente
3.	Los antibióticos deben tomarse con un vaso de agua dejando entre 2-4 horas de distancia con la ingesta de alimentos.
4.	No ingerir los antibióticos ni con leche ni ninguno de sus derivados ni tampoco combinarlos con alimentos ricos en calcio, hierro o magnesio (algunos zumos de frutas o bebidas vegetales están enriquecidas con calcio o hierro)
5.	Si no se obtiene una mejora del estado previo al tratamiento, ponerse en contacto con el profesional prescriptor y descartar una posible interacción
6.	Es importante confirmar que el paciente tiene la información necesaria para administrar adecuadamente el fármaco
7.	En caso de detectar una posible interacción del antibiótico con los alimentos, informar al paciente de cómo administrarlo correctamente
8.	Prestar especial atención en las dispensaciones de las quinolonas, tetraciclinas y los tratamientos antituberculosos.
9.	En el caso de tratamiento para erradicar <i>Helicobacter pylori</i> , si los principios activos no están formulados dentro de la misma forma farmacéutica, administrarlo con agua y mantener de 2 a 4h de distancia de la ingesta de cualquier alimento.
10.	Consultar las fichas técnicas y los prospectos de los antibióticos en el apartado 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción que es de acceso libre en la página de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios): <a href="https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html">https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html</a>

**Figura 4.** Decálogo para los profesionales.

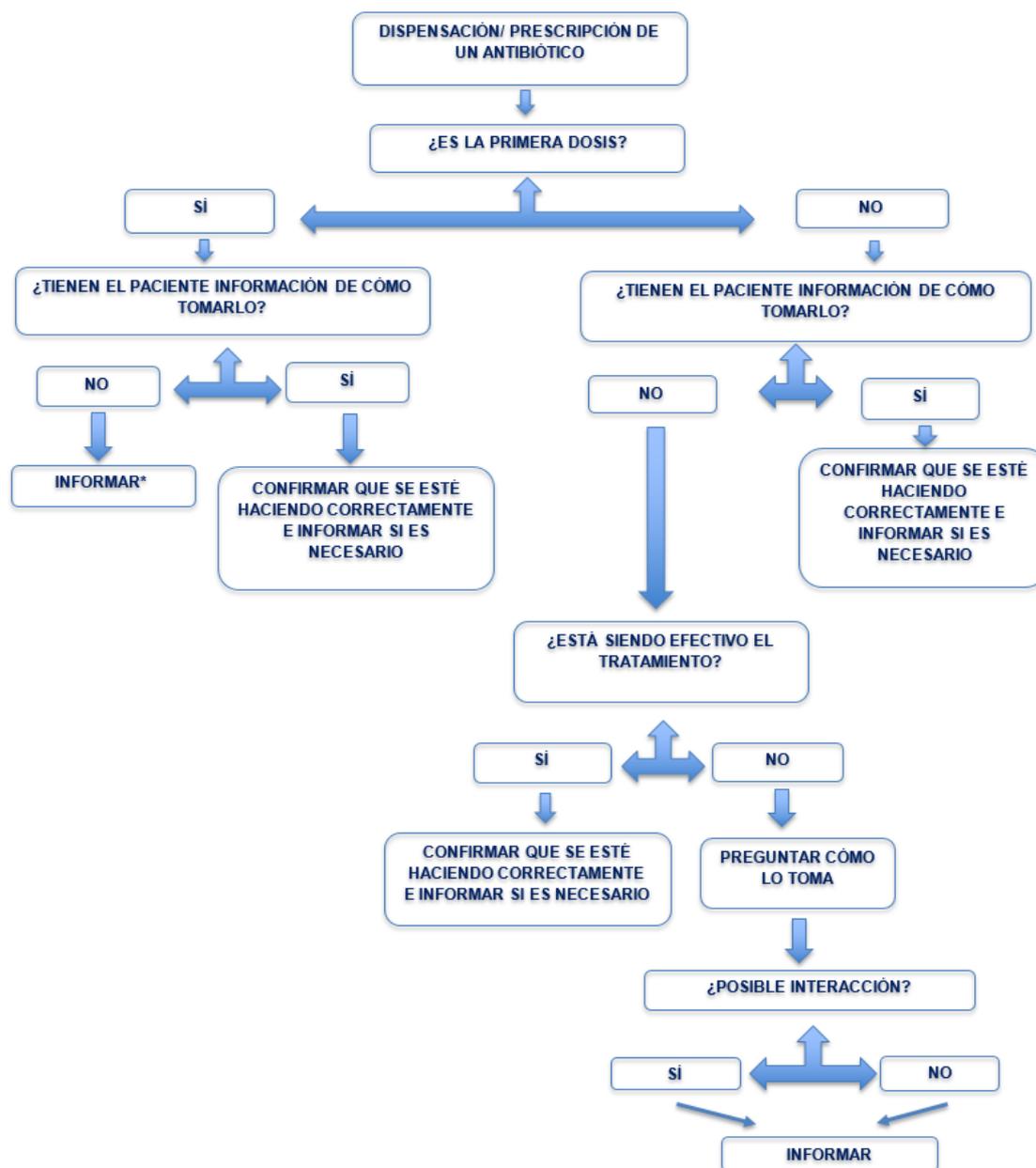


Figura 5. Diagrama de flujos para profesionales sanitarios.

La interacción de un antibiótico con los alimentos no solo puede poner en riesgo la actividad terapéutica del fármaco o el estado nutricional del paciente, sino que puede ser un motivo del incremento de la aparición de la resistencia a los antibióticos, causa de fracasos terapéuticos habituales en la práctica clínica actual <sup>3,4</sup>.

Por todo ello hay que considerar que las interacciones entre los antibióticos y los alimentos pueden suponer un problema grave de salud para el paciente a corto y largo plazo, no sólo por una pérdida de acción terapéutica, sino, debido a la posibilidad de aparición de resistencias. Se debe prestar especial atención en las

dispensaciones de tratamientos con antibióticos del grupo antituberculosos (tratamiento de larga duración, 6 meses mínimo), las tetraciclinas y las quinolonas. Los alimentos más implicados en este tipo de interacción son la leche y sus derivados, junto con alimentos enriquecidos con calcio y/o complementos alimenticios, pero también todos aquellos que, de forma natural o artificial, tengan iones divalentes o trivalentes (hierro, calcio, magnesio).

Si se produce la interacción entre el antibiótico y el alimento quedará comprometida la biodisponibilidad del nutriente y del propio fármaco, pudiendo afectar de esta manera al control farmacológico y nutricional del paciente, si se produce de forma reiterada o en casos de pacientes previamente descontrolados. Es importante que los profesionales sanitarios estén formados e informados sobre este tema e intervengan en la detección y prevención de este tipo de interacciones. Y es necesario que las administraciones y empresas farmacéuticas se impliquen en los análisis de este tipo de interacciones en el momento de dar de alta principios activos nuevos. Igualmente, la formación específica de los profesionales sanitarios es necesaria para ayudar en la prevención de este tipo de interacciones y frenar la evolución exponencial del crecimiento de la resistencia a los antibióticos.

### **Conclusiones**

La comunidad científica constata la presencia de las resistencias a los antibióticos debido a su abuso o mal uso, por parte de la humanidad. En Europa en 2007 se calcularon 400.000 infecciones por bacterias multirresistentes y 25.000 muertes atribuibles<sup>47</sup>. Las interacciones entre los antibióticos y los alimentos existen y pueden ser un factor de riesgo de

las resistencias<sup>24-43</sup>. Esta revisión pone de manifiesto la necesidad de considerar las interacciones entre los antibióticos y los alimentos como factor de riesgo de las resistencias a los antimicrobianos. Los profesionales de la salud deben prescribir y dispensar antibióticos solo cuando sean necesarios, de conformidad con las directrices en vigor, e informar a los pacientes sobre cómo tomar los antibióticos correctamente<sup>3</sup>. Las autoridades sanitarias han de apostar por la investigación de nuevos métodos de detección de este tipo de interacciones e informar a profesionales y pacientes.

### **Referencias**

1. BOTPLUS. [Internet]. Madrid: Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. 2021 May. [cited 2021 March 7].
2. Torrades Sandra. Uso y abuso de los antibióticos. *Offarm*. Vol. 20. Núm. 8. páginas 82-93 (Septiembre 2001). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-uso-abuso-antibioticos-13018370>
3. Resistencia a los antibióticos. Who. Julio 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>
4. MedlinePlus. Antibióticos [Internet]. U.S. National Library of Medicine. 2021 Jan. [cited 2021 March 7] Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/antibiotics.html#:~:text=Los%20antibi%C3%B3ticos%20son%20medicamentos%20que,dificultando%20su%20crecimiento%20y%20multiplicaci%C3%B3n.>
5. García Jiménez, T. Interacciones alimento-medicamento. *Revista de Nutrición Práctica*. VII Jornadas Nacionales de Nutrición Práctica. Número 7. Abril 2003. Dietecom. Madrid. 2003.
6. Mariné A, Codony R, Godia O y col. Manual de interacciones alimentos-

medicamentos. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Barcelona. 1986.

7. Mariné A, Vidal MC, Codony R. Interacciones entre fármacos y alimentos. Nutrición y Dietética. Aspectos sanitarios. Mataix J (dir.). Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 1993.

8. Cardona D. (1999) Interacción fármacos-alimentos. *Nutr Hosp* 14 (Suppl 2):129-40).

9. Cedimcat. Fonts d'informació sobre interaccions de medicaments a Internet. [Internet] Recuperat a partir de: [http://www.cedimcat.info/index.php?option=com\\_content&view=article&id=72:fonts-d-informacio-sobre-interaccions-de-medicaments-a-internet&catid=19:seguretat&language=es](http://www.cedimcat.info/index.php?option=com_content&view=article&id=72:fonts-d-informacio-sobre-interaccions-de-medicaments-a-internet&catid=19:seguretat&language=es) 2.

10. Hasan SS1, Lim KN, Anwar M, Sathvik BS, Ahmadi K, Yuan AW, Kamarunnesa MA. Impact of pharmacists intervention on identification and management of drug-drug interactions in an intensive care setting. *Singapore Med J*. 2012 Aug;53(8):526- 31 3.

11. Wali H1, Grindrod K2. Don't assume the patient understands: Qualitative analysis of the challenges low health literate patients face in the pharmacy. *Res Social Adm Pharm*. 2016 Nov - Dec;12(6): 885-892.

12. Roe DA, Colin Campbell T (eds.). *Drugs and nutrients. The interactive effects: XI-XIV*. Marcel Dekker. New York. 1984.

13. McCabe BJ, Frankel EH, Wolfe JJ, eds. *Handbook of food-drug interactions*. CRC press. Boca Raton, Florida 2003

14. Wallace AW, Amsden GW. Is it really OK to take this with food? Old interactions with a new twist. *J Clin Pharmacol* 2002;42:437-43

15. Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:256–265.

16. B. Ledergerber, J.D. Bettex, B. Joos, et al. Effects of standard breakfast on drug absorption and multiple-dose pharmacokinetics of ciprofloxacin *Antimicrob Agents Chemother*, 27 (1985), pp. 350-352.

17. Banerjee, Swapan. (2020). Interactions between Common Foods and Drugs -A Narrative Review. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*. 10. 188-194. 10.5958/2231-5691.2020.00033.7.

18. Hathcock JN. Metabolic mechanisms of drug-nutrient interactions. *Fed Proc*. Jan 1985;44(1 Pt 1):124-129.

19. Neuvonen, P. J.; Kivisto, K. T.; Lehto, P. (1991) "Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin" en *Clin Pharmacol Ther* vol. 50 (págs. 498-502).

20. M<sup>a</sup> Carmen Vidal Carou y Abel Mariné Font. Conceptos y mecanismos de interacciones entre alimentos y medicamentos. Tema 4. Efectos de los alimentos en la absorción y biodisponibilidad de los fármacos. Fundació IL3-UB, Barcelona. 2009.

21. Andrés Canut Blasco,, Lorenzo Aguilar Alfarob, Javier Cobo Reinosoc, M. José Giménez Mestreb, Alicia Rodríguez-Gascónd. Análisis farmacocinético-farmacodinámico en microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. Elsevier. Vol. 33. Núm. páginas 48-57 (Enero 2015). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-analisis-farmacocinetico-farmacodinamico-microbiologia-herramienta-evaluar-S0213005X13001602#bib0055>

22. Guideline for the Evaluation of Medicinal Products indicated for Treatment of Bacterial Infections. Agencia Europea del Medicamento (EMA). CPMP/EWP/558/95, rev. 2, febrero 2010.

23. J. Mensa, J.M. Gatell, J.E. García-Sánchez, E. Letang, E. López-Suñé, F. Marco. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. Antares, (2012).

24. Arbex MA, Varella Mde C, Siqueira HR, Mello FA. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: first-line drugs. *J Bras Pneumol*. 2010 Sep-Oct;36(5):626-40. English, Portuguese. doi: 10.1590/s1806-37132010000500016. PMID: 21085830.

25. Cheng KL, Nafziger AN, Peloquin CA, Amsden GW. Effect of grapefruit juice on clarithromycin pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 Apr;42(4):927-9. doi: 10.1128/AAC.42.4.927. PMID: 9559810; PMCID: PMC105569.
26. Eckburg PB, Ge Y, Hafkin B. Single- and Multiple-Dose Study To Determine the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Food Effect of Oral MRX-I versus Linezolid in Healthy Adult Subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Mar 24;61(4):e02181-16. doi: 10.1128/AAC.02181-16. PMID: 28167545; PMCID: PMC5365677.
27. Johnson RD, Dorr MB, Hunt TL, Jensen BK, Talbot GH. Effects of food on the pharmacokinetics of sparfloxacin. *Clin Ther.* 1999 Jun;21(6):982-91. doi: 10.1016/S0149-2918(99)80019-8. PMID: 10440622.
28. Jung H, Peregrina AA, Rodriguez JM, Moreno-Esparza R. The influence of coffee with milk and tea with milk on the bioavailability of tetracycline. *Biopharm Drug Dispos.* 1997 Jul;18(5):459-63. doi: 10.1002/(sici)1099-081x(199707)18:5<459::aid-bdd31>3.0.co;2-g. PMID: 9210983.
29. Lin HC, Yu MC, Liu HJ, Bai KJ. Impact of food intake on the pharmacokinetics of first-line antituberculosis drugs in Taiwanese tuberculosis patients. *J Formos Med Assoc.* 2014 May;113(5):291-7. doi: 10.1016/j.jfma.2014.01.015. Epub 2014 Mar 1. PMID: 24594059.
30. Matsumoto F, Sakurai I, Morita M, Takahashi T, Mori N, Sugihara T, Sakai A, Yamaji S, Akaike Y, Yano K. Effects of the quantity of water and milk ingested concomitantly with AS-924, a novel ester-type cephem antibiotic, on its pharmacokinetics. *Int J Antimicrob Agents.* 2001 Nov;18(5):471-6. doi: 10.1016/s0924-8579(01)00447-2. PMID: 11711263.
31. Meyer FP. Minocycline for acne. Food reduces minocycline's bioavailability. *BMJ.* 1996 Apr 27;312(7038):1101.
32. Monedero I, Macias CP. Fluoroquinolones and dairy intake: dogma or evidence? Considerations on the short-course regimen for children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017 Dec 1;21(12):1316-1317. doi: 10.5588/ijtld.17.0462. PMID: 29297456.
33. Naderer OJ, Dumont E, Zhu J, Kurtinecz M, Jones LS. Effect of H2 blockad and food on single-dose pharmacokinetics of GSK1322322, a peptide deformylase inhibitor antibacterial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Jun;57(6):2556-61.
34. Pal A, Matzneller P, Gautam A, Österreicher Z, Wulkersdorfer B, Reiter B, Stimpfl T, Zeitlinger M. Target site pharmacokinetics of doxycycline for rosacea in healthy volunteers is independent of the food effect. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 ;84(11):2625-2633. doi: 10.1111/bcp.13721. Epub 2018 Aug 17. PMID: 30033542; PMCID: PMC6177703.
35. Peloquin CA, Bulpitt AE, Jaresko GS, Jelliffe RW, Childs JM, Nix DE. Pharmacokinetics of ethambutol under fasting conditions, with food, and with antacids. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Mar;43(3):568-72. doi: 10.1128/AAC.43.3.568. PMID: 10049268; PMCID: PMC89161.
36. Hoover R, Hunt T, Benedict M, Paulson SK, Lawrence L, Cammarata S, Sun E. Single and Multiple Ascending-dose Studies of Oral Delafloxacin: Effects of Food, Sex, and Age. *Clin Ther.* 2016 Jan 1;38(1):39-52. doi:10.1016/j.clinthera.2015.10.016. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26581327.
37. Requena-Méndez A, Davies G, Moore DA. Reply to "adequate design of pharmacokinetic-pharmacodynamic studies will help optimize tuberculosis treatment for the future". *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Apr;59(4):2475. doi: 10.1128/AAC.05182-14. PMID: 25762793; PMCID: PMC4356803.
38. Spénard J, Aumais C, Massicotte J, Brunet JS, Tremblay C, Grace M, Lefebvre M. Effects of food and formulation on the relative bioavailability of bismuth biscaltrate, metronidazole, and tetracycline given for *Helicobacter pylori* eradication. *Br J Clin Pharmacol.* 2005 Oct;60(4):374-7. doi:

- 10.1111/j.1365-2125.2005.02441.x. PMID: 16187969; PMCID: PMC1884817.
39. Sunwoo J, Kim YK, Choi Y, Yu KS, Nam H, Cho YL, Yoon S, Chung JY. Effect of food on the pharmacokinetic characteristics of a single oral dose of LCB01-0371, a novel oxazolidinone antibiotic. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Jun 11;12:1707-1714. doi: 10.2147/DDDT.S155657. PMID: 29928114; PMCID: PMC6001845.
40. Tzanis E, Manley A, Villano S, Tanaka SK, Bai S, Loh E. Effect of Food on the Bioavailability of Omadacycline in Healthy Participants. *J Clin Pharmacol.* 2017 Mar;57(3):321-327. doi: 10.1002/jcph.814. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27539539; PMCID: PMC5324643.
41. Van Wart S, Phillips L, Ludwig EA, Russo R, Gajjar DA, Bello A, Ambrose PG, Costanzo C, Grasela TH, Echols R, Grasela DM. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of garenoxacin in patients with community-acquired respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Dec;48(12):4766-77. doi: 10.1128/AAC.48.12.4766-4777.2004. PMID: 15561855; PMCID: PMC529243.
42. Winter H, Ginsberg A, Egizi E, Eröndü N, Whitney K, Pauli E, Everitt D. Effect of a high-calorie, high-fat meal on the bioavailability and pharmacokinetics of PA-824 in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Nov;57(11):5516-20. doi: 10.1128/AAC.00798-13. Epub 2013 Aug 26. PMID: 23979737; PMCID: PMC3811266.
43. Zhao C, Lv Y, Wei M, Li X, Hou F, Wang J, Ma X, Kang Z, Mao W, Liu Y, Xia Y, Tian J. A Randomized Study of the Single-Dose Safety, Pharmacokinetics, and Food Effect of Chinoxacin and Its Effect on Thorough QT/QTc Interval in Healthy Chinese Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Nov 26;62(12):e01087-18. doi: 10.1128/AAC.01087-18. PMID: 30224529; PMCID: PMC6256790.
44. Jovanovik, M., Bogojeska, A., Trajanov, D. et al. Inferring Cuisine - Drug Interactions Using the Linked Data Approach. *Sci Rep* 5, 9346 (2015). <https://doi.org/10.1038/srep09346>
45. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council. Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance. Noviembre 2011. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/communication\\_amr\\_2011\\_748\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/communication_amr_2011_748_en.pdf)
46. EU One Health Action Plan against AMR. Junio 2017. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr\\_action\\_plan\\_2017\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf)
47. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections European Center for Disease Prevention and Control. 2007 [consultado 15 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/disease-prevention/ARHAI/Pages/index.asp>

