

MÓDULO 4.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPIA ONCOLÓGICA

Azucena Aldaz Pastor y Begoña Porta Oltra

OJETIVOS DOCENTES DEL MÓDULO 4	2
1. INTERACCIONES CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVAS	3
2. MECANISMOS IMPLICADOS EN LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN ONCOLOGÍA	4
2.1. Interacciones farmacéuticas	4
2.2. Interacciones farmacodinámicas	5
2.3. Interacciones farmacocinéticas.....	6
2.3.1. Citocromo P 450.	6
2.3.2. Papel de la glicoproteína-P (gp-P).....	7
2.3.3. Receptores nucleares.	7
3. INTERACCIONES QUE AFECTAN A LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS	10
3.1. Antimetabolitos análogos de pirimidinas.....	10
3.2. Inhibidores de la topoisomerasa I	13
3.3. Antimetabolitos análogos del ácido fólico	14
3.4. Taxanos	14
3.5. Antibióticos citostáticos: antraciclinas	15
3.6. Complejos de de platino	16
3.7. Epiodofilotoxinas	17
3.8. Mostazas nitrogenadas.....	17
3.9. Inhibidores de la protein-quinasa.....	18
3.10. Antagonistas de estrógenos	19
4. INTERACCIONES QUE AFECTAN A LA MEDICACIÓN DE SOPORTE	21
4.1. Anticoagulantes	21
4.2. Antieméticos.	24
4.3. Hipolipemiantes	26
4.4. Analgésicos.....	27
4.5. Factores de desarrollo hematopoyético.....	27
4.6. Antibióticos, antifúngicos y antivirales.	28
5 INTERACCIONES CON PLANTAS MEDICINALES.....	30
6. INTERACCIONES FÁRMACO-ALIMENTO	33
7. BIBLIOGRAFÍA.....	36

OJETIVOS DOCENTES DEL MÓDULO 4

- 1. Conocer los mecanismos y principales grupos farmacológicos implicados en las interacciones que afectan tanto a los fármacos antineoplásicos como a la medicación de soporte en oncología.**
- 2. Descripción de las principales interacciones farmacológicas con relevancia clínica en oncología y actitud terapéutica a tomar.**

1. INTERACCIONES CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVAS

Los pacientes con cáncer tienen un gran riesgo de sufrir fenómenos de interacción fármaco-fármaco. Los factores que los predisponen a ello son:

- El importante número de fármacos implicados en el tratamiento de esta patología como los propios citostáticos, hormonas, antieméticos, analgésicos, antibióticos, antifúngicos, etc.
- El empleo frecuente de medicinas alternativas sin control ni conocimiento del médico responsable
- Las condiciones de co-morbilidad asociadas habitualmente a estos pacientes, de edad superior a 65 años en un número importante de casos, que aumentan con la edad y conllevan el uso de distintos medicamentos.
- El deterioro orgánico, que acompaña tanto a la patología base en si misma como al proceso de envejecimiento, repercute en los procesos de metabolización y excreción renal de los fármacos.

Las características propias de los agentes citostáticos tales como el estrecho índice terapéutico y la fuerte pendiente de la curva dosis-respuesta hacen que pequeños cambios farmacocinéticos puedan tener consecuencias clínicas significativas.

Muchas de las interacciones medicamentosas en oncología no se reconocen como tales ya que se encuentran enmascaradas por algunos síntomas de la propia patología o bien se asumen por confusión con la toxicidad inherente al empleo de los quimioterápicos.

2. MECANISMOS IMPLICADOS EN LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN ONCOLOGÍA

2.1. Interacciones farmacéuticas

Las interacciones farmacéuticas se producen cuando dos o más compuestos presentan incompatibilidad física y/o química.

Un ejemplo lo constituye la adición de mesna a una solución de cisplatino ya que se constituye un aducto entre el cisplatino y el grupo tiol del mesna que conduce a la inactivación del compuesto de platino. Otros ejemplos lo constituyen la precipitación de taxanos, epipodofilotoxinas y 5-fluorouracilo en algunos fluidos para infusión o la rápida degradación de mitomicina en una solución de glucosa al 5%.

En ocasiones este tipo de interacciones no se han detectado en el desarrollo clínico inicial tal y como ocurrió con la interleukina-2. Cuando en los ensayos iniciales se procedía a administrar una inyección rápida de este fármaco no se observó inestabilidad química ni pérdida de fármaco, pero en el escenario clínico posterior en el que el fármaco se administraba lentamente en infusiones prolongadas se observó que los pacientes no manifestaban ningún efecto adverso ni tampoco respuesta terapéutica. Tras realizar los estudios pertinentes se comprobó que era necesario diluir el fármaco en dextrosa al 5% con 0,1% de albúmina para evitar la adsorción de la interleukina al sistema de infusión con la consiguiente pérdida de actividad.

En otros casos el vehículo empleado modifica las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del citostático. Así, la doxorubicina encapsulada en liposomas presenta menor cardiotoxicidad y además el ABC total plasmática es unas 300 veces superior a la preparación convencional.

Por el contrario, la incorporación del cisplatino a los liposomas parece que impide que el fármaco alcance eficazmente el lugar de acción imposibilitando que establezca los aductos DNA-platino. El aclaramiento del cisplatino pegilado liposomal (medido como platino total en plasma) es unas 100 veces inferior al del cisplatino tradicional y se ha observado que el número de aductos DNA-platino en las células tumorales es entre 10 y 100 veces menor que cuando el cisplatino se administra en forma no liposomal. Estos datos hicieron que no progresara el desarrollo clínico de esta preparación¹.

Una de las interacciones farmacéuticas relacionadas con el vehículo mas conocidas es la que se produce entre el paclitaxel y el excipiente empleado para solubilizarlo que es el cremophor-EL o aceite de castor polioxietilado. Este excipiente no solo es responsable de algunos de los efectos adversos relacionados con la administración de la preparación (reacciones de hipersensibilidad) sino que además la cantidad de excipiente presente condiciona el porcentaje

de paclitaxel libre. El cremophor-EL además es un inhibidor de la glicoproteína-P. En este sentido hay que considerar que no siempre los vehículos empleados en las preparaciones farmacéuticas de citostáticos son inertes y que por tanto según la cantidad en la que estén presentes pueden alterar la farmacocinética y/o farmacodinamia del agente antineoplásico.

2.2. Interacciones farmacodinámicas

En la práctica clínica rutinaria es frecuente el empleo de protocolos de quimioterapia diseñados en parte por la ventaja terapéutica derivada de una interacción farmacodinámica entre dos o más agentes antineoplásicos. Como ejemplos se pueden citar la reducción en la gravedad de la trombocitopenia al utilizar conjuntamente paclitaxel y carboplatino o la citotoxicidad sinérgica entre cisplatino y gemcitabina.

Mediante la asociación de leucovorin al 5-fluoracilo se ha conseguido incrementar las respuestas favorables en pacientes con cáncer de colon. Las elevadas concentraciones de folatos reducidos que se consiguen mediante la administración de leucovorin aumentan la estabilidad del complejo creado entre la enzima timidilato sintetasa y el anabolito 5-fluoro-2'deoxiuridina monofosfato con lo que se reduce la acción de la enzima.

Por otro lado, el mayor entendimiento de los mecanismos patogénicos y oncogénicos implicados en algunos tipos de cáncer ha permitido el desarrollo de nuevas estrategias efectivas para el tratamiento de esta enfermedad. El uso de fármacos para corregir defectos genéticos específicos responsables del comportamiento biológico de las células cancerígenas ha sido ya aplicado con éxito en la práctica clínica. Estos fármacos incluyen agentes que interfieren con la proliferación y señalización celular, angiogénesis y neovascularización e integridad del DNA. La filosofía fundamental de estas nuevas terapias es neutralizar las proteínas que son sobre-expresadas en los tumores interfiriendo de este modo con los procesos de señalización, y promoviendo y potenciando la regresión del cáncer, es decir, aumentando la sensibilidad a la quimioterapia principalmente. La utilización de esquemas que utilizan estos fármacos junto con los agentes citotóxicos convencionales es una estrategia a considerar para aumentar la efectividad y seguridad de los tratamientos en el paciente con cáncer. No obstante, muchos de estos fármacos están todavía en fases tempranas de investigación clínica tanto en monoterapia como en terapia combinada. Asimismo, se requiere un diseño apropiado de los ensayos clínicos para establecer no solo las dosis e intervalos óptimos, sino también la secuencia adecuada de administración de estos fármacos cuando se asocian a terapias convencionales².

Uno de los ejemplos más convincente del beneficio terapéutico de estas combinaciones es la asociación de cetuximab (anticuerpo monoclonal inhibidor del factor de crecimiento epidérmico

ó EGFR) con irinotecan, en pacientes con cáncer colorectal avanzado refractario al tratamiento con irinotecan, aunque también se han obtenido buenos resultados con cetuximab y cisplatino en pacientes con cáncer de cabeza y cuello refractario al cisplatino³. Otro ejemplo de esta terapia combinada es la adición de bevacizumab (anticuerpo monoclonal inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular VEGF, antiangiogénico) a paclitaxel y carboplatino que ha demostrado un aumento de la supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. Otros estudios de investigación incluyen terapias combinadas con sunitinib, sorafenib y bortezomib, entre otros. La perspectiva actual de la combinación de los inhibidores de la tirosin kinasa, gefitinib y erlotinib, con radioterapia y quimioterapia, también resulta prometedora.

2.3. Interacciones farmacocinéticas.

Los medicamentos que alteran el pH urinario pueden alterar la reabsorción tubular de otros (ej. metotrexato), o bien, aquellos fármacos que afectan a las proteínas transportadoras de membrana en los túbulos renales como la glicoproteína P pueden modificar la excreción de distintos compuestos.

Idea clave

En general los pacientes con deterioro pre-existente de la función hepática o renal bien a causa de la enfermedad o de la edad experimentan más fácilmente interacciones farmacológicas clínicamente significativas



2.3.1. Citocromo P 450.

En oncología, la mayoría de los fármacos y/o de sus metabolitos pueden inhibir o inducir una o más de las isoformas del citocromo P450, alterando por ello el aclaramiento de los fármacos administrados concomitantemente como consecuencia de estas interacciones farmacológicas⁴.

Particularmente, cuando las enzimas metabolizadoras están implicadas en la bioactivación de pro-fármacos (ej. ciclofosfamida e ifosfamida), la inducción enzimática puede originar una mayor toxicidad. Un ejemplo ilustrativo de la cuantificación in vivo de la capacidad inductora de diversos fármacos tras su administración vía oral se puede consultar en el trabajo de Ohno y colaboradores⁵.

La absorción oral de citostáticos que no son pro-fármacos puede verse también modificada por metabolismo a nivel intestinal. Hay evidencia que indica que la actividad de las enzimas del citocromo P450 en la pared intestinal es un factor que altera significativamente la biodisponibilidad oral de citostáticos que son sustratos de isoformas del citocromo P450 como anastrozol, exemestano, imatinib, letrozol, tamoxifeno y tretinoína⁶.

2.3.2. Papel de la glicoproteína-P (gp-P)

La gp-P localizada en la membrana de los enterocitos limita la absorción de un importante número de fármacos y su inhibición ha mostrado una inhibición de la biodisponibilidad de fármacos antineoplásicos orales, como por ejemplo los taxanos. Por otro lado, la gp-P localizada en las células tubulares renales o en el sistema biliar influye sobre la distribución y excreción de los fármacos.

Sin embargo, esta glicoproteína juega un importante papel en el tratamiento del cáncer ya que se encuentra sobre-expresada en determinadas células tumorales por lo que se ha reconocido como una de las principales causas de resistencia a la quimioterapia al limitar la entrada de los citostáticos al interior de las células tumorales.

2.3.3. Receptores nucleares.

Los receptores nucleares PXR (pregnane X receptor) y CAR (constitutive androstane receptor) regulan la inducción de la mayoría de los enzimas involucrados en el metabolismo de los fármacos y de las proteínas transportadoras⁷. En respuesta a la activación de estos receptores por fármacos agonistas se ha observado un aumento de la transcripción de diversos genes implicados en el metabolismo de fármacos por lo que estos fármacos agonistas activadores se han asociado con interacciones medicamentosas de importancia clínica en oncología.

Los ejemplos que describen mejor el significado clínico de PXR y CAR en las interacciones fármaco-fármaco en oncología son aquellos en los se encuentran implicados los agonistas o activadores prototípicos. En la **tabla 1** se muestran los ligandos de algunos de los receptores nucleares. Un agonista inverso es aquel ligando con capacidad para inhibir la actividad espontánea (sin presencia de agonista) de un receptor, produciendo una respuesta de signo opuesto a la del agonista, y el tratamiento mantenido con uno de estos agonistas inversos puede conducir al desarrollo de tolerancia ya que causan aumento en la sobre-expresión de los receptores afectados.

Tabla 1. Ligandos y receptores nucleares		
Receptor Nuclear	Agonistas	Agonistas inversos
PXR	Amprenavir, bosentan, carbamacepina, cortisona, exemestano, ciclofosfamida, dexametasona, hidrocortisona, hiperforina, omeprazol, paclitaxel, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, tamoxifeno, etc	ET-743
CAR	Indirectos: fenobarbital, fenitoína, bilirrubina	Androstano

Los activadores prototípicos de PXR como la rifampicina o los activadores prototípicos de CAR como fenobarbital o fenitoína se encuentran implicados en interacciones de importantes repercusiones clínicas. En estudios realizados con cultivos de hepatocitos humanos se ha comprobado que la rifampicina conduce a la sobreexpresión no solo de CYP3A4 y gp-P sino también de CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 y el transportador MRP2. Asimismo, en estudios en individuos sanos se ha observado que el tratamiento con rifampicina conduce a un aumento del contenido intestinal de gp-P, UGT1A1 y MRP2.

Como puede apreciarse en la **Tabla 2** un número importante de citostáticos se metabolizan mediante las isoformas CYP3A4 y CYP2C9 ambas inducibles por rifampicina. En algunos casos se ha observado que la rifampicina puede llegar a duplicar el valor del aclaramiento del fotostático (ej. ifosfamida).

Tabla 2 Citostáticos sustratos e inhibidores de enzimas metabolizadoras o transportadores

Enzima	Sustrato	Inhibidor
CYP1A1	Dacarbacina, docetaxel, erlotinib, tamoxifeno, toremifeno	
CYP1A2	Dacarbacina, erlotinib, etopósido, flutamida, imatinib, tamoxifeno, toremifeno	Anastrazol
CYP2A6	Ciclofosfamida, ifosfamida, letrozol, tegafur	Letrozol
CYP2B6	Altretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, tamoxifeno	Tiotepa
CYP2C8	Ciclofosfamida, docetaxel, ifosfamida, paclitaxel, tegafur, tetrinoína	Anastrazol
CYP2C9	Ciclofosfamida, ifosfamida, imatinib, tamoxifeno, targretina, tegafur, toremifeno, tretinoína	Anastrazol, imatinib, tenipósido
CYP2C19	Ciclofosfamida, ifosfamida, imatinib, tamoxifeno, tenipósido, talidomida	Letrozol

Tabla 2. Citostáticos sustratos e inhibidores de enzimas metabolizadoras o transportadores (cont)

Enzima	Sustrato	Inhibidor
CYP2D6	Imatinib, tamoxifeno, vinorelbina	Doxorubicina, imatinib, lomustina, vinblastina, vincristina
CYP2E1	Cisplatino, etopósido, tamoxifeno, tetrinoína, vinorelbina	
CYP3A4/5	Busulfan, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, dexametasona, docetaxel, doxorubicina, erlotinib, etopósido, exemestano, flutamida, fulvestrant, gefitinib, ifosfamida, imatinib, irinotecan, letrozol, medroxiprogesterona, mitoxantrona, paclitaxel, tamoxifeno, targretina, tenipósido, topotecan, toremifeno, tetrinoína, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina	
UGT	Doxorubicina, epirubicina, etopósido, irinotecan, topotecan, tamoxifeno	
SULT	Tamoxifeno	
GST	Busulfan, clorambucilo, ciclofosfamida, doxorubicina, ifosfamida, melfalan, nitrosourea	
gp-P	Daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, etopósido, idarrubicina, imatinib, irinotecan, metotrexato, mitoxantrona, paclitaxel, tenipósido, topotecan, vinblastina, vincristina	Gefitinib, tariquidar, teniposido, valspodar
MRP1	Clorambucilo, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, etopósido, melfalan, metotrexato, mitoxantrona, paclitaxel, vinblastina, vincristina	
MRP2	Cisplatino, irinotecan, doxorubicina, etopósido, metotrexato, SN-38, vinblastina, vincristina	
MRP3	Carboplatino, cisplatino, doxorubicina, epirubicina, etopósido, metotrexato, tenipósido, vinblastina, vincristina	
MRP4	Análogos de nucleótidos cíclicos, metotrexato	
MRP5	Doxorubicina, metotrexato, análogos nucleótidos, topotecan	
MRP6	Doxorubicina, etopósido, tenipósido	
MRP8	5-FU y sus metabolitos	
PRCM	Imatinib, metotrexato, mitoxantrona SN-38, topotecan	

CYP: enzimas del citocromo P450; UGT: UDP glucuronosil transferasa; SULT: sulfotransferasa; GST: glutatión-S-transferasa; gp-P: glicoproteína P; MRP: proteínas asociadas con la resistencia a múltiples fármacos; PRCM: proteína de resistencia al cáncer de mama

Como ejemplos de **fármacos inductores** de la UDP glucuronosil transferasa están paclitaxel, ciclofosfamida, dexametasona.

Un ejemplo de un activador potente del receptor PXR es la hiperforina que es uno de los principios activos de la planta medicinal “hierba de San Juan o hipérico”. Esta hierba afecta de forma significativa a la farmacocinética del imatinib, observándose una reducción en el área bajo la curva concentración-tiempo (ABC) y en la concentración máxima del fármaco del 32% y

29%, respectivamente⁸. Asimismo, la hiperforina aumenta el aclaramiento del irinotecan y de su metabolito activo el SN-38 en un 12% y 42% respectivamente⁹.

3. INTERACCIONES QUE AFECTAN A LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

Idea clave

Los fármacos antineoplásicos presentan una serie de características que los convierten en objetivos probables de las interacciones fármaco-fármaco

- ***Poseen un perfil farmacológico complejo, un estrecho índice terapéutico, una curva dosis-respuesta de fuerte pendiente, y gran variabilidad farmacodinámica y farmacocinética tanto intra- como interindividual.***
- ***Los tratamientos farmacológicos en oncología habitualmente están constituidos por asociaciones de fármacos y se aplican con frecuencia a pacientes de edad avanzada.***
- ***Además no sólo se administran citostáticos sino que el tratamiento global incluye otros fármacos destinados a reducir los efectos adversos de la quimioterapia o a paliar los efectos de la enfermedad.***



Como se ha comentado al inicio de este tema, el empleo de estas combinaciones y el número de fármacos utilizados aumenta la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas.

3.1. Antimetabolitos análogos de pirimidinas

Las diferencias en la actividad de la dehidropirimidindeshidrogenada (DPD) y la velocidad limitada del catabolismo del **5-fluorouracilo (5-FU)** contribuyen a dificultar el manejo del fármaco. Un pequeño porcentaje de individuos (1-3%) muestran una baja actividad de la DPD por lo que presentan un elevado riesgo de sufrir toxicidad grave tras la administración del citostático.

La administración conjunta de 5-FU y el anticoagulante warfarina potencia la acción de este último resultando en una interacción clínicamente significativa. Asimismo, se han descrito varias muertes tras la combinación de 5-FU y el antiviral sorivudina. Este es transformado por la flora intestinal en 2'bromovinil-uracil el cuál se une a la DPD incapacitándola para poder detoxificar el

5-FU y por tanto conduciendo a una mayor toxicidad¹⁰. Del mismo modo, el tratamiento previo prolongado con cimetidina puede reducir la eliminación del 5-FU con el consiguiente incremento en la toxicidad.

Se ha descrito que las tiazidas pueden aumentar la mielosupresión producida por el 5-FU pero en el estudio en el que se observó este efecto los pacientes también recibían ciclofosfamida y metotrexato, por lo que quizá sea incorrecto imputar este efecto sólo al 5-FU.

Las convulsiones son un problema frecuente en pacientes con cáncer. La incidencia de epilepsia en pacientes con gliomas de alto grado supera el 40% y en los de bajo grado la incidencia alcanza el 70%. El 5-FU puede ocasionar elevadas concentraciones de fenitoína, probablemente por inhibición del CYP2C9. Esta interacción también se ha observado con Tegafur y UFT¹¹.

Los antiácidos que contienen magnesio y aluminio pueden aumentar la biodisponibilidad oral de **capecitabina** con un ligero aumento de las concentraciones plasmáticas de la capecitabina y uno de sus metabolitos (5'-DFCR), aunque no se han apreciado cambios con respecto a sus tres metabolitos principales (5'-DFUR, 5-FU y FBAL)¹². Se recomienda separar 2 horas la administración del antiácido.

Caso clínico

Interacción entre capecitabina y brivudina¹³

Mujer de 66 años de edad diagnosticada de carcinoma invasivo ductal de mama, estadio clínico T4bN2M0, endocrino resistente y Her-2 negativo.

Tras el diagnóstico recibió tratamiento con 4 ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida cada 21 días, seguido de 4 ciclos de docetaxel cada 21 días. Posteriormente se realizó mastectomía y la paciente recibió radioterapia local.

Tras una recaída a los 6 meses de finalizar el tratamiento se inició tratamiento de quimioterapia paliativo con capecitabina oral 1000 mg/m² cada 12 horas durante 14 días cada 3 semanas. Recibió un total de 6 ciclos alcanzando una respuesta parcial tras el 4º ciclo.

Tras la aparición de un síndrome eritrodistésico palmo-plantar, en el 7º ciclo se redujo la dosis a 1000 mg cada 12 horas durante 14 días cada 3 semanas. El 10º día tras el inicio de la nueva pauta y como consecuencia de la aparición de una lesión cutánea por infección de herpes zoster, comenzó tratamiento con brivudina 125 mg cada 24 horas durante 7 días:

En el día 21 las lesiones herpéticas habían evolucionado favorablemente pero la paciente presentaba síntomas de síndrome mano-pie y mucositis oro-faríngea de grado 2, neutropenia con fiebre y trombocitopenia,

El día 27 ingresó en el hospital por empeoramiento de la mucositis, diarrea con melenas y dolor cólico abdominal, neutropenia y trombocitopenia que requirió transfusión de plaquetas.

El día 30 la aspiración y biopsia de médula ósea mostró ausencia de celularidad hematopoyética. Se añadió tratamiento con filgrastim 30 MU diarios vía IV.



Tras descartarse infiltración tumoral de la médula ósea, leucemia secundaria o síndrome mielodisplásico, se confirmó el diagnóstico de interacción entre capecitabina y brivudina.

En los días siguientes se inició la recuperación hematológica. En la visita de seguimiento el día 57, la paciente todavía presentaba mucositis y síndrome mano.pie de grado 1. Una visita posterior el día 95 evidenció onicosis de diversas uñas y pigmentación amarilla de los dientes.

Discusión

- Los efectos adversos más frecuentes de capecitabina incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y eritrodismia (síndrome mano-pie). Muchas de estas reacciones son reversibles y se pueden controlar con reducciones de dosis de capecitabina. Sin embargo, la aplasia medular no es una reacción adversa frecuente.
- En este caso clínico la probabilidad de complicaciones serias asociadas al tratamiento era inicialmente baja por cuanto el paciente estaba ya recibiendo una dosis reducida de capecitabina.
- Capecitabina es un pro-fármaco de administración oral que se transforma en el tejido tumoral en 5-FU por acción de la timidina fosforilasa. 5-FU es degradado a metabolitos inactivos posteriormente a través de la dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).
- Brivudina es degradada por la flora intestinal y transformada en bromovinil uracilo, el cual inhibe de forma irreversible la DPD. Como resultado se generan concentraciones elevadas de 5-FU que son causa de efectos tóxicos. En la bibliografía se han descrito casos de muerte del paciente como consecuencia de esta interacción. Efectos adversos graves han sido también descritos en pacientes con deficiencia en DPD.
- Como tratamiento de elección de infecciones por herpes zoster en pacientes con capecitabina se recomienda aciclovir o famciclovir.
- En un paciente en tratamiento con brivudina se debe esperar al menos 4 semanas tras finalizar el tratamiento con este fármaco antes de iniciar la administración de capecitabina. Como precaución adicional, se recomienda la determinación de la actividad de la enzima DPD antes de iniciar el tratamiento con cualquier fluoropirimidina, especialmente en pacientes que han sido recientemente tratados con brivudina.

3.2. Inhibidores de la topoisomerasa I

Aunque la vía principal de metabolización de **irinotecan** es mediante la acción de carboxilesterasa que conduce a la formación de su metabolito activo SN-38, existe otra vía de metabolización en la que interviene la isoforma CYP3A4. Por ello, inductores de esta isoforma (fenobarbital, fenitoína, dexametasona, etc) pueden reducir la cantidad de irinotecan disponible para su conversión en SN-38. Otro ejemplo de fármaco inductor, es hiperforina que puede reducir las concentraciones plasmáticas de SN-38 en un 42%. Por el contrario, los inhibidores del CYP3A4, como macrólidos o antifúngicos azólicos pueden incrementar la toxicidad del irinotecan al inhibir esta vía de detoxificación.

El metabolito activo SN-38 presenta una actividad unas 100 veces superior a la del fármaco padre y es responsable de gran parte de la toxicidad asociada al empleo de irinotecan. La vía de eliminación de este metabolito es a través de su glucuronización mediante la enzima UGT1A1. El empleo conjunto con ácido valproico, conocido inhibidor de esta enzima, puede reducir la detoxificación del SN-38 conduciendo a un importante aumento en la toxicidad del ciclo¹¹. No obstante, se ha publicado recientemente un caso de un paciente en tratamiento combinado con irinotecan y ácido valproico donde se ha observado una reducción en la exposición a SN-38 del 41% (un aumento del aclaramiento del SN-38 del 75%), junto con un aumento en las enzimas gamma-GT, AST y ALT de 11,3, 8,9 y 5,3 veces el límite superior, respectivamente (toxicidad grado 3) tras la administración del primer ciclo, como consecuencia de una interacción farmacocinética, además de farmacodinámica, con un posible desplazamiento de irinotecan de su unión a proteínas plasmáticas y/o inducción enzimática de la enzima UGT1A1 por parte del ácido valproico. Otra probable explicación a esta situación es un posible efecto inductor de valproico a nivel de transportadores ABC (concretamente ABCB1 o gp-P) implicados en la excreción de irinotecan y sus metabolitos¹⁴. A nivel general, la información sobre las consecuencias clínicas de las interacciones entre antiepilépticos y antineoplásicos se basan con frecuencia en casos o series de casos, pero hay cada vez más estudios farmacocinéticos que demuestran una importante influencia de los antiepilépticos inductores sobre la eficacia de los antineoplásicos que hace recomendable evitarlos y sustituirlos por antiepilépticos no inductores, como gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, pregabalina, topiramato o zonisamida¹⁵.

La administración combinada de irinotecan y paclitaxel conduce a un aumento en las concentraciones plasmáticas de irinotecan y de su metabolito activo SN-38 que en parte es debido a la presencia del excipiente de paclitaxel, el cremophor-EL.

Además los inhibidores de la gp-P (ciclosporina, verapamilo, etc) pueden afectar a la eliminación renal y/o biliar tanto de irinotecan como de SN-38 empeorando el perfil de toxicidad.

De hecho la interacción entre ciclosporina e irinotecan presenta un nivel 2 de significación clínica¹⁶.

3.3. Antimetabolitos análogos del ácido fólico

La principal vía de eliminación del **metotrexato (MTX)** es la secreción tubular renal, la cual puede bloquearse por la acción, entre otros, de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Estos fármacos además pueden causar reducción en el flujo renal mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas^{17,18}. Esta interacción entre MTX y AINES es más significativa cuando el citostático se emplea en la modalidad de altas dosis. Además los pacientes con daño renal pre-existente presentan un mayor riesgo. Por ello, siempre que sea posible debe evitarse el empleo conjunto de estos fármacos y dada la alta frecuencia de uso de AINES en el medio ambulatorio debe asegurarse la transmisión de esta interacción a los pacientes.

Otra interacción demostrada que afecta a la eliminación de MTX es la descrita con el empleo combinado con inhibidores de la bomba de protones¹⁹. Esta interacción al igual que la anterior presenta la particularidad de la elevada frecuencia de empleo de estos fármacos en la población general y en los pacientes con cáncer en particular.

Algunas de las interacciones, además de las descritas anteriormente, que aumentan la toxicidad de MTX son las observadas con el empleo de cisplatino, ciclosporina, azatioprina, penicilinas, probenecid, procarbacin, sulfonamidas, tetraciclinas, teofilina y diuréticos tiazídicos. La nefrotoxicidad provocada por el cisplatino puede interferir en la eliminación del MTX, la procarbacin afecta de la misma manera. El uso conjunto de MTX y ciclosporina puede aumentar la toxicidad de ambos fármacos por la inhibición mutua de ambos aclaramientos. La azatioprina potencia la hepatotoxicidad del citostático. Las penicilinas y el probenecid aumentan las concentraciones del MTX mediante la inhibición de su secreción tubular. Las sulfonamidas interfieren con el MTX de varias maneras que incluyen su efecto aditivo antifolatos como interacción farmacodinámica y el desplazamiento de la unión proteica y/o la inhibición de la secreción tubular como interacción farmacocinética. Idéntica interacción farmacocinética se ha atribuido a las tetraciclinas.

La asociación de MTX con teofilina conduce a un aumento en las concentraciones de la xantina pero se desconoce el mecanismo exacto de la interacción. Los diuréticos tiazídicos puede aumentar la toxicidad medular por inhibición en el aclaramiento renal del citostático.

3.4. Taxanos

En el metabolismo del **paclitaxel** intervienen las enzimas CYP2C8 y CYP3A4. En clínica deben valorarse todas las interacciones resultantes de la inhibición o inducción de ambas isoformas. En cuanto al docetaxel las interacciones farmacocinéticas se centran exclusivamente en la

isoforma CYP3A4 ya que es la única que interviene en el metabolismo del citostático²⁰. Así por ejemplo, se han descrito casos de toxicidad severa en pacientes con paclitaxel que recibían además tratamiento con antiretrovirales por la inhibición que estos ejercen sobre el CYP3A²¹. La administración conjunta de docetaxel y ketoconazol (inhibidor del CYP3A4) reduce el aclaramiento del citostático en un 49%, potenciándose de forma importante la toxicidad sanguínea de docetaxel.

Ambos taxanos son sustratos de la glicoproteína-P por lo que inhibidores de la misma como ciclosporina o verapamilo aumentarían las concentraciones de estos fármacos. El valsopodar, inhibidor también de la gp-P intestinal incrementa de forma notable las concentraciones de paclitaxel requiriendo reducciones en la dosis superiores al 50%²².

Un aspecto a tener en cuenta en los taxanos es el de los **excipientes** incluidos en sus preparaciones. Tanto el **cremophor-EL (paclitaxel)** como el **tween 80 (docetaxel)** son farmacológicamente activos y pueden causar efectos adversos e interacciones fármaco-fármaco. En concreto el cremophor-EL inhibe la gp-P a nivel biliar y forma micelas que pueden servir para el transporte de fármacos en la circulación. De hecho esta última propiedad puede afectar a los fármacos altamente hidrofóbicos que podrían quedar incorporados en estas micelas y por tanto ver afectada su distribución a la vez que limitada su acceso a los lugares de metabolismo y excreción²³.

Se ha descrito el efecto protector que el cremophor-EL ejerce sobre la mielotoxicidad derivada de la utilización conjunta de paclitaxel y cisplatino. Asimismo, este excipiente es el responsable de las ventajas de la administración intraperitoneal de paclitaxel ya que prolonga la semivida de eliminación del citostático administrado por esta vía favoreciendo su retención en la cavidad abdominal.

De lo descrito en este punto se deduce la importancia de analizar las nuevas preparaciones de paclitaxel que están apareciendo en el mercado farmacéutico y que se encuentran exentas de cremophor-EL ya que no debe esperarse el mismo comportamiento conocido de paclitaxel de acuerdo a la especialidad farmacéutica Taxol®.

Por otro lado, el tween 80 (polisorbato 80) también posee la capacidad de formar micelas y modular la gp-P pero su efecto sobre la farmacocinética de otras sustancias no es tan importante como la del cremophor-EL probablemente por que su semivida de eliminación es mucho más rápida como consecuencia de la acción de las carboxilesterasas plasmáticas.

3.5. Antibióticos citostáticos: antraciclinas

Una de las interacciones más conocidas que afectan a las antraciclinas es la que se produce entre la **doxorubicina** y el paclitaxel. El paclitaxel reduce el aclaramiento de la doxorubicina y de su principal metabolito activo doxorubicinol conduciendo a una mayor penetración de la

antraciclina en el tejido cardiaco y, por tanto, potenciando su cardiotoxicidad. Asimismo, en estudios realizados in vitro con micocardio humano se ha observado que el paclitaxel potencia la conversión de doxorubicina a doxorubicinol. Por último el paclitaxel puede aumentar la toxicidad de antraciclinas por competición con éstas en la excreción mediada por la gp-P.

La **epirubicina** sufre glucuronización dando lugar a metabolitos inactivos. Se ha sugerido que la asociación epirubicina-paclitaxel es menos cardiotoxica que doxorubicina-paclitaxel en parte debido a la menor cardiotoxicidad de la epirubicina a dosis clínicamente equivalentes. Ahora bien hay que tener también en cuenta que ambas antraciclinas siguen vías de metabolización diferentes. Ello podría potencialmente compensar la limitación en la eliminación producida por el paclitaxel. En la práctica clínica se ha observado que cuando las dosis acumulativas de epirubicina superan ciertos valores el riesgo de cardiotoxicidad se incrementa rápidamente por lo que en definitiva aunque en distinta medida el paclitaxel puede potenciar la cardiotoxicidad de ambas antraciclinas.

Por otro lado, se ha observado que la interacción antraciclina-paclitaxel es secuencia dependiente con un menor aclaramiento de la antraciclina cuando el paclitaxel se administra antes²⁴. En un ensayo de Fase III se objetivó que la interacción podría reducirse e incluso limitarse si las infusiones de ambos fármacos se distancian al menos 4 h²⁵.

La doxorubicina posee la capacidad de inhibir algunas de las isoformas del CYP y de inducir la actividad glucuronil-transferasa. Estas propiedades se han asociado con la producción de radicales libres y la peroxidación de lípidos. Además, frecuentemente en pacientes con cáncer de mama la doxorubicina se asocia al agente alquilante ciclofosfamida. Ciclofosfamida no sólo es sustrato de distintas enzimas del citocromo P450 (especialmente del CYP3A4) sino que a su vez también puede inducir o inhibir algunas de estas isoformas así como sufrir fenómenos de autoinducción cuando se emplea a altas dosis. En el trabajo de Elkiran y cols. se analizó el efecto sobre distintas enzimas del CYP del tratamiento combinado durante 3 semanas de ciclofosfamida y doxorubicina. Los autores concluyen que se la combinación de ambos agentes produce una inducción significativa en la actividad del CYP1A2 e inhibición del CYP2C9²⁶. Ambas isoformas son responsables del metabolismo de distintos fármacos de estrecho índice terapéutico como clozapina, teofilina, fenitoína, warfarina e hipoglucemiantes utilizados con bastante frecuencia en pacientes con cáncer por lo que debería prestarse especial atención a estas asociaciones.

3.6. Complejos de de platino

La mielotoxicidad de las combinaciones entre taxanos y **cisplatino** aparentemente es secuencia-dependiente. En un estudio se observó una reducción del 33% en el aclaramiento del paclitaxel y mayor neutropenia cuando el cisplatino se administró antes que el paclitaxel²⁷.

En esta asociación debe tenerse en cuenta sin embargo cierto efecto protector del cremophor EL sobre la mielotoxicidad.

Respecto a la neuropatía periférica, se ha comprobado que su severidad es mayor cuando se emplea docetaxel junto a cisplatino que cuando ambos agentes se utilizan por separado²⁸. Asimismo, se ha descrito la interacción farmacodinámica entre compuestos de platino (cisplatino o carboplatino) y taxanos (paclitaxel o docetaxel). Distintos estudios que analizan la relación entre la secuencia de administración y la eficacia han encontrado que la administración de paclitaxel seguida por **carboplatino** conduce a una menor formación de aductos de platino en el DNA del paciente y además los pacientes muestran menor toxicidad hematológica que la secuencia inversa. Este efecto no se explica por alteración en la farmacocinética de alguno de estos agentes. Este mismo efecto se ha observado en la combinación entre docetaxel y cisplatino.

Wang y cols. publicaron en 2004 un trabajo sobre el efecto de la dexametasona en la farmacocinética y distribución tisular de carboplatino y gemcitabina²⁹. Observaron que la premedicación con dexametasona ejercía un efecto hematoprotector frente a la reducción en el recuento de granulocitos producida por el tratamiento con carboplatino y gemcitabina. Al analizar las posibles modificaciones en la farmacocinética de ambos citostáticos producidas por la acción del corticoide no encontraron variaciones significativas en la disposición a nivel plasmático pero si a nivel tisular. De hecho observaron una reducción significativa en la captación en bazo y médula ósea de ambos agentes con una disminución significativa en el ABC, $T_{1/2}$ y C_{max} en estos órganos así como un aumento en el aclaramiento lo que se traducía en una reducción en la toxicidad hematológica.

3.7. Epipodofilotoxinas

Las epipodofilotoxinas **etopósido** y **tenipósido** se metabolizan mayoritariamente por la isoforma CYP3A4 mediante la transformación a la forma catecol por O-demetilación. Varios sustratos de esta isoforma (mizadolam, eritromicina, ciclosporina, etc.) inhiben de forma potente la formación del catecol.

En un estudio realizado en niños con leucemia linfocítica en tratamiento concomitante con fenitoína o fenobarbital (inductores enzimáticos) junto a tenipósido se observó un aumento de 2 a 3 veces en el aclaramiento del citostático asociándose con una reducción en la eficacia de la quimioterapia³⁰.

3.8. Mostazas nitrogenadas

La **ciclofosfamida** y la **ifosfamida** son profármacos que requieren su transformación en metabolitos citotóxicos (derivados 4-hidroxi) mediante la actuación de las isoformas CYP2B6 (para ciclofosfamida) y CYP3A4 (para ifosfamida). La ciclofosfamida además de la forma activa

4-hidroxi se metaboliza a aldofosfamida quién a su vez se transforma a una mostaza nitrogenada de potente actividad citotóxica. De manera similar el metabolito 4-hidroxi de la ifosfamida genera una mostaza alcalina con actividad antitumoral. La N-decloroetilación inactiva estos compuestos y conduce a la formación de los metabolitos tóxicos cloroacetilados, reacción catalizada por CYP3A4 para ciclofosfamida y por CYP2B6 y CYP3A4 para ifosfamida³¹.

Aquellos compuestos con capacidad para modificar la actividad del CYP pueden alterar el balance entre las vías metabólicas de activación e inactivación de estos compuestos y modificar de forma no totalmente predecible el resultado del tratamiento quimioterápico. Así, se ha visto que la inducción de la isoforma CYP2B6 por el fenobarbital conduce a un aumento del metabolito biotransformado 4-hidroxi de la ciclofosfamida. Del mismo modo, se ha observado que la administración concomitante de ifosfamida y rifampicina (inductor del CYP3A4 responsable de la activación e inactivación del citostático, y CYP2B6, implicado en su inactivación, entre otros citocromos P450) aumenta el metabolismo de ifosfamida, y la administración de ketoconazol (inhibidor del CYP3A4) reduce la activación de este fármaco a la forma 4-hidroxi.

Por otro lado, hay que considerar lo ya mencionado sobre la capacidad inductora del paclitaxel sobre el CYP3A4, ya que en el tratamiento de algunos tumores se asocian estos agentes alquilantes con taxanos. Asimismo, debe tenerse presentes las potenciales interacciones con la medicación de soporte como la descrita entre ondansetron y ciclofosfamida en la que el antiemético reduce la exposición al alquilante.

3.9. Inhibidores de la protein-quinasa

Imatinib es un inhibidor de la protein-quinasa Bcr-Abl que se encuentra de forma anómala en la leucemia mielógena crónica, aunque posee capacidad de inhibir también a otras protein-quinasas como Abl, c-KIT y PDGF-R

La vía metabólica principal de imatinib es la N-demetilación mediante la acción del CYP3A4 y 3A5. Sin embargo existen otras isoformas involucradas, aunque de forma minoritaria, como CYP1A2, 2D6 y 2C9 en el metabolismo de este fármaco. Se ha observado que en pacientes resistentes al tratamiento la isoforma CYP4F3 se encuentra sobre-expresada hasta el doble del valor normal³². El imatinib a su vez es un potente inhibidor del CYP3A, CYP2D6 y CYP2C9.

Por todo ello, es un agente con gran posibilidad de verse involucrado en interacciones con otros fármacos tanto citostáticos como medicamentos de soporte o dirigidos a tratar situaciones de comorbilidad. De hecho en un paciente que recibía fenitoína, potente inductor del citocromo CYP3A4, de forma concomitante con imatinib se observó que el área bajo la curva concentración-tiempo de imatinib se había reducido a una quinta parte del valor medio obtenido

en estudios de farmacocinética. Asimismo, en asociación con ketoconazol, inhibidor del citocromo CYP3A4, del se ha observado un incremento significativo en este parámetro farmacocinético de imatinib³³.

Erlotinib (inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 o EGFR o HER1) es metabolizado también predominantemente por el CYP3A4. Se ha descrito un incremento del ABC de erlotinib del 66% en tratamiento combinado con ketoconazol, inhibidor del CYP3A4 y de la gp-P, lo que podría resultar en un aumento de la toxicidad de erlotinib principalmente rash cutáneo o diarrea. Por el contrario, el tratamiento previo o simultáneo a erlotinib con rifampicina puede producir un aumento del aclaramiento de erlotinib de hasta 3 veces, con una reducción del ABC del 66%, lo que puede conducir a una pérdida de su actividad clínica¹².

Se ha estudiado también la influencia del tratamiento concomitante de rifampicina o itraconazol con **gefitinib** (inhibidor de la tirosina quinasa del EGFR), otro sustrato del CYP3A4, con resultados similares a los encontrados para erlotinib, una reducción del ABC de gefitinib del 83% cuando se administra rifampicina concomitantemente, y un incremento entre el 58 y 80% del ABC de gefitinib cuando se administra en un régimen combinado con itraconazol. No obstante, durante la administración de itraconazol el incremento en la exposición a gefitinib fue bien tolerado por lo que los autores concluyen que probablemente itraconazol no produzca un incremento significativo de efectos adversos de gefitinib. Los efectos clínicos de la reducción en la exposición a gefitinib cuando se administra rifampicina necesitan ser evaluados en estudios posteriores³⁴.

3.10. Antagonistas de estrógenos

El **tamoxifeno** es un antiestrógeno sintético que se ha empleado desde hace muchos años tanto para el tratamiento del cáncer de mama hormono-dependiente como en la quimioprevención de este tipo de cáncer.

El tamoxifeno sigue varias rutas metabólicas aunque los metabolitos activos se obtienen por N-demetilación mediante el CYP3A4 y por 4-hidroxilación mediante el CYP2D6 (4-hidroxitamoxifeno y endoxifeno). El metabolito N-demetilado una afinidad por los receptores estrogénicos varios cientos de veces superior a la del propio tamoxifeno. El 4-hidroxitamoxifeno es entre 30-100 veces más potente que el tamoxifeno en inhibir la proliferación celular mediada por estrógenos. La isoforma CYP2D6 presenta polimorfismos y se ha comprobado que los metabolizadores lentos pueden responder peor al tratamiento con tamoxifeno al estar limitada la obtención de los metabolitos activos³¹.

Todas aquellas sustancias que puedan provocar inducción o inhibición de las enzimas mencionadas pueden alterar el resultado del tratamiento. Por ejemplo antidepresivos

inhibidores potentes del CYP2D6, como fluoxetina y paroxetina, se han asociado con reducción en las concentraciones de alguno de los metabolitos activos (endoxifeno) de tamoxifeno con una mayor reducción de la concentración del metabolito endoxifeno en genotipos wild-type que en variantes del CYP2D6 con pérdida de función (reducción del 64% frente a 24%)³⁵. Esta interacción se ha asociado a un aumento en el riesgo de recurrencia del cáncer de mama. Otros antidepresivos inhibidores débiles como venlafaxina, citalopram y sertralina también disminuyen ligeramente las concentraciones plasmáticas de endoxifeno^{36,37}.

A su vez tanto el tamoxifeno como sus metabolitos N-demetiltamoxifeno y 4-hidroxitamoxifeno poseen capacidad inhibitoria del CYP3A4 y pueden provocar interacciones a ese nivel³¹.

4. INTERACCIONES QUE AFECTAN A LA MEDICACIÓN DE SOPORTE

En el tratamiento del cáncer los pacientes no sólo reciben antineoplásicos sino que de forma habitual reciben otros fármacos destinados a tratar las complicaciones derivadas del tratamiento al que son sometidos, de la propia patología o de otras condiciones de co-morbilidad que presenten. Estos fármacos pueden interactuar bien entre ellos, o bien con los citostáticos, de modo que pueden verse aumentados o reducidos los efectos terapéuticos o tóxicos de los fármacos de soporte, de los citostáticos, y en ocasiones afectar a ambos.

Idea clave

Aunque hay que asumir que algunas de estas interacciones no siempre son evitables deben tenerse siempre presentes a la hora de realizar la prescripción y la valoración del paciente (en cuanto a signos y síntomas que alerten sobre la repercusión clínica de una interacción potencial).



Los fármacos que habitualmente están involucrados en estas interacciones son antieméticos, corticoides, antagonistas NK-1, analgésicos, factores de desarrollo hematopoyético, antibióticos, antifúngicos y antivirales. Así mismo deben valorarse con especial atención las potenciales interacciones con fármacos antiepilépticos.

4.1. Anticoagulantes

El cáncer y el tratamiento con quimioterapia son importantes factores de riesgo de aparición de tromboembolismo venoso. Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de heparinas de bajo peso molecular durante los primeros 3-6 meses y posteriormente warfarina o heparina de bajo peso molecular indefinidamente o hasta la curación del cáncer. Se han descrito interacciones a este nivel en pacientes que toman anticoagulantes de manera concomitante con la quimioterapia y que han presentado como consecuencia alteraciones en la coagulación con elevación de los valores de INR y episodios hemorrágicos¹². El mecanismo de estas interacciones no está bien establecido.

Caso clínico



Interacción entre capecitabina y gemcitabina con warfarina³⁸

Mujer de 70 años de edad con antecedentes de fibrilación atrial diagnosticada de adenocarcinoma pancreático.

En tratamiento profiláctico de las complicaciones tromboembólicas de la fibrilación atrial con warfarina dos dosis semanales: 7,5 mg y 5 mg. El INR era estable de 1,94.

Inicia tratamiento con gemcitabina, docetaxel y capecitabina (GTX). Al mes del inicio se requirió la suspensión del tratamiento con capecitabina por elevación del INR hasta un valor de 6 (ámbito de referencia: 0,9-1,4) y el tiempo de protombina a 52,1 segundos (ámbito de referencia: 0-14 segundos). No hubo evidencia de hemorragia gastrointestinal.

Se mantuvo el tratamiento con gemcitabina y docetaxel monitorizando y manteniendo valores de INR dentro del ámbito de referencia.

Se suspendió el docetaxel tras el 9º ciclo por edema y fatiga y se mantuvo el tratamiento con gemcitabina cada 2 semanas con estrecha monitorización del INR y tiempo de protombina dada la potencial interacción entre los dos fármacos.

Discusión

- Los pacientes con cáncer, especialmente con tumores pancreáticos, son más propensos a desarrollar trombosis. Alrededor del 5% de los pacientes en tratamiento con gemcitabina reciben terapia anticoagulante. A pesar de ello, la incidencia de interacción entre gemcitabina y un anticoagulante con aumento del INR es baja, de alrededor del 0,04%. Los pacientes con tumores pancreáticos en tratamiento con warfarina y gemcitabina deberían ser monitorizados ante la potencialidad de interacciones farmacológicas.
- Warfarina es metabolizada por enzimas del citocromo P450 (CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4) y se une en una alta proporción a las proteínas plasmáticas (99%).
- Gemcitabina es fosforilada a nivel intracelular en pasos sucesivos por lo que una interacción a nivel del metabolismo parece poco probable. La interacción warfarina-gemcitabina parece ser debida a una disfunción hepática por citotoxicidad de gemcitabina con la consiguiente:
 - Disminución de la actividad metabólica de las enzimas del citocromo P450, con disminución del metabolismo de warfarina, o bien,
 - Disminución de la síntesis de factores de la coagulación lo que resulta en una reducción de la dosis necesaria de warfarina.

- Las fluoropirimidinas se han asociado con incrementos clínicamente significativos en el INR y tiempo de tromboplastina parcial en pacientes anticoagulados, a los pocos días o meses de inicio del tratamiento de quimioterapia, o incluso al mes de suspender el tratamiento con capecitabina o 5-FU. El mecanismo de esta interacción es desconocido aunque se piensa que se produce por inhibición del metabolismo hepático de warfarina.
- Se recomienda monitorizar con frecuencia el tiempo de protombina e INR en pacientes anticoagulados que reciben gemcitabina, en especial en tratamientos combinados con capecitabina o 5-FU. En pacientes que reciben quimioterapia y anticoagulación la monitorización del INR se debe realizar con una frecuencia de entre 1 y 3 meses. Además, se recomienda una monitorización más intensiva de la función hepática para poder identificar más tempranamente las interacciones y reducir de este modo la probabilidad de aparición de reacciones adversas.

Caso clínico

Interacción entre erlotinib y warfarina³⁹

Hombre de 47 años de edad y 113 kg de peso diagnosticado de adenocarcinoma de pulmón moderadamente diferenciado avanzado.

Los antecedentes médicos del paciente incluían fibrilación atrial (no tratada con anticoagulantes) y ansiedad. El paciente no refería alergias ni tratamiento crónico actual. Fumador de 40 paquetes-año hasta el momento del diagnóstico.

Trascurrido un mes tras la resección quirúrgica del tumor primario el paciente desarrolló un tromboembolismo venoso en la vena subclavia izquierda coincidiendo con la inserción del catéter de acceso central. Se inició tratamiento con warfarina con ajuste de dosis con el objetivo de mantener el INR entre 2-3.

Posteriormente recibió tratamiento quimioterápico con paclitaxel, carboplatino, dexametasona y bevacizumab. Tras 4 meses de quimioterapia y la radioterapia, se inició tratamiento con erlotinib oral 150 mg cada 24 horas (día 0). El paciente pesaba en este momento 94 kg. La dosis de mantenimiento de warfarina antes del iniciar el tratamiento con erlotinib era de 2,5 mg diarios con valores de INR que oscilaban entre 2,1 y 3,2. Tras el inicio del tratamiento con erlotinib el paciente desarrolló un rash diseminado y diarrea que precisó tratamiento con loperamida. El valor del INR el día 7 fue de 5,3. Se suspendió warfarina durante los días 7 y 8 y posteriormente se reinició con 2,5 mg diarios.

El día 9 el paciente acudió a urgencias con inflamación y hematoma en el codo derecho. El valor del INR fue de 9,1. Se administró fitomenadiona subcutánea. Se suspendió el tratamiento con erlotinib el día 9 y los valores de INR los días 10 y 12 se redujeron a 2,4 y 0,94, respectivamente.



Discusión

- Los efectos adversos más comunes de erlotinib son rash cutáneo, diarrea y elevación de los valores normales de los encimas hepáticos. También está

descrita la elevación del INR y la aparición de hemorragias infrecuentes, algunas en administración concomitante con warfarina.

- Aunque el aumento del INR como consecuencia de la interacción entre warfarina y erlotinib esta bien documentado, el mecanismo de esta interacción no esta bien establecido.
- El posible mecanismo de esta interacción puede ser atribuido a uno o más de las siguientes situaciones:
 - Desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas. Ambos fármacos, warfarina y erlotinib, se unen en una alta proporción a las proteínas plasmáticas (99% a la albúmina y 92-95% a la α -glicoproteína). El aumento de la fracción libre de warfarina podría causar una mayor respuesta farmacológica.
 - Competición del metabolismo a nivel de las isoenzimas del citocromo P450. Erlotinib es principalmente metabolizado por CYP3A4 y CYP1A2. R-warfarina y S-warfarina son transformados en metabolitos inactivos a través de CYP1A2/CYP3A4 y CYP2C9, respectivamente. Un aumento en los niveles de R-warfarina puede llevar a una inhibición mayor de la vitamina K epóxido reductasa. La presencia de rutas alternativas de metabolización de R-warfarina disminuye la significación clínica de esta interacción. Para que una interacción sea significativa el fármaco coadministrado debe competir simultáneamente con CYP1A2 y CYP3A4, como es el caso de erlotinib. También se ha documentado que loperamida puede actuar como un inhibidor potente de CYP3A4 y aumentar los niveles de erlotinib y warfarina.
 - Disminución de la vitamina K como consecuencia de las diarreas producidas con erlotinib. La presencia de diarrea y la disminución del apetito puede reducir la absorción de la vitamina K, resultando en un incremento de los valores de INR.

4.2. Antieméticos.

Los **antagonistas anti 5-HT₃** (ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron, palonosetron, azasetron y ramosetron) pueden potencialmente incidir en la actividad del CYP.

Todos estos agentes, a excepción del granisetron, son metabolizados por la isoforma CYP2D6 la cuál está sujeta a polimorfismos genéticos. Los sujetos que manifiesten los alelos asociados con gran nivel de metabolización (sobre todo con tropisetron) pueden clasificarse como refractarios a la terapia antiemética cuando realmente lo que requerirían es un ajuste posológico. El mayor número de interacciones descritas corresponden al ondansetron, no sólo por tratarse del fármaco con mayor antigüedad en el mercado farmacéutico sino por ser el que posee mayor capacidad de interacción con el CYP.

El ondansetron reduce la exposición sistémica al cisplatino y a la ciclofosfamida, aunque se desconoce la repercusión clínica ya que hasta el momento el fracaso de la quimioterapia se correlaciona habitualmente a causas relacionadas con la enfermedad (resistencia, estadios avanzados, etc) y no a posibles fracasos del régimen de tratamiento⁴⁰.

La fluoxetina reduce la eficacia del ondansetron y con la administración conjunta del antiemético y tramadol se reduce la eficacia de ambos fármacos. Además el aprepitant aumenta la exposición sistémica al ondansetron intravenoso.

Los corticoides debido a sus propiedades antieméticas forman parte del plan de tratamiento en pacientes con cáncer y habitualmente son metabolizados por la isoforma CYP3A4 y algunos de ellos como la dexametasona son a su vez inductores de dicha enzima así como del CYP2D6. La prednisolona y metilprednisolona no interaccionan con las distintas isoformas del CYP y en cuanto a la prednisona su potencial inducción sobre CYP3A y CYP2C19 observada en estudios "in vitro" puede no producirse "in vivo" al sufrir transformación a prednisolona.

En los últimos años se ha incorporado un nuevo tipo de fármacos al arsenal antiemético, los **antagonistas del receptor NK-1 (neurokinina-1)**. El primer exponente de esta clase de fármacos es el aprepitant. Éste sufre metabolismo principalmente por el CYP3A4 aunque también están implicadas en menor proporción las isoformas CYP1A2 y CYP2C19. A su vez es inhibidor débil del CYP1A2, 2C9, 2C19 y 2E1 así como inductor débil del CYP2C. También es inductor e inhibidor moderado del CYP3A. Se han descrito interacciones importantes entre aprepitant y corticoides, midazolam, antifúngicos imidazólicos, rifampicina y paroxetina, aunque deben valorarse todas las potenciales interacciones de acuerdo a las isoformas enzimáticas involucradas.

Entre los citostáticos se ha descrito la interacción de aprepitant con ciclofosfamida (profármaco que requiere bioactivación a 4-hidroxi-ciclofosfamida a través del CYP2B6 en un 80% y del CYP3A4 en un 4%). La inhibición del CYP3A4 que tiene lugar cuando se administra aprepitant disminuye la bioactivación de la ciclofosfamida, situación que puede llevar a una disminución de la frecuencia de la emésis pero también a una pérdida inesperada de la respuesta tumoral a ciclofosfamida. Se debe por tanto monitorizar más estrechamente la respuesta antitumoral,

modificar el régimen de quimioterapia si es necesario y tener especial precaución con otros inhibidores del CYP3A4 y CYP2B6 que se administren concomitantemente con ciclofosfamida⁴¹.

4.3. Hipolipemiantes

Las **estatinas** son un grupo de fármacos indicados en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria, dislipemia mixta y en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes de riesgo y que son sustratos en su mayoría del citocromo P4503A4. Los inhibidores potentes del citocromo P4503A4 aumentan el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis aumentando la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante el tratamiento con este grupo de fármacos. Aunque están poco documentadas las interacciones de agentes citostáticos con estatinas, por la gravedad que presenta estos efectos adversos, son una precaución a considerar en el tratamiento integral de los pacientes oncológicos.

Caso clínico

Interacción entre erlotinib y simvastatina⁴²

Mujer de 75 años de de edad que acude a urgencias por presentar dolor muscular generalizado y debilidad de 4 días de evolución.

Antecedentes: hipertensión, hiperlipidemias y enfermedad arterial coronaria. No fumadora.

Diagnosticada de adenocarcinoma de pulmón en tratamiento con 6 ciclos de carboplatino y paclitaxel que había finalizado en los 9 meses previos. Como consecuencia de una recaída del tumor inició tratamiento de segunda línea con erlotinib 6 semanas antes de su admisión en urgencias. Tras el inicio de este tratamiento presentó hiperbilirrubinemia que se resolvió espontáneamente, sin elevación de enzimas hepáticas.

El tratamiento domiciliario incluía AAS 81 mg cada 24 horas, atenolol 50 mg cada 12 horas, amlodipino 5 mg cada 24 horas y ezetimiba/simvastatina 10/80 mg cada 24 horas (durante los últimos 3 años).

La evaluación realizada en el hospital mostró mioglobinuria. Los marcadores de laboratorio evidenciaron una elevación de AST (787 UI/L), ALT (473 UI/L) y creatina quinasa (17.978 UI/L). Los signos y síntomas fueron indicativos de rhabdomiólisis producida como consecuencia del tratamiento con simvastatina y posiblemente inducida por el tratamiento concomitante con erlotinib.

El tratamiento de soporte realizado fue hidratación y suspensión de erlotinib y ezetimiba/simvastatina. Como consecuencia de la excelente respuesta que la paciente había mostrado con erlotinib se reinició el tratamiento con este fármaco una vez se habían normalizado los datos de laboratorio y la paciente dejó de presentar la sintomatología descrita. El tratamiento con simvastatina fue permanentemente suspendido.



Discusión

- La miositis o rhabdomiólisis secundaria al tratamiento con simvastatina se puede producir en cualquier momento tras el inicio del tratamiento con este

fármaco; sin embargo, la mayoría de casos tiene lugar durante las primeras semanas o meses después del inicio del tratamiento con la estatina. Este efecto adverso es dosis y concentración dependiente.

- Aproximadamente el 80% del metabolismo de erlotinib se produce a través del CYP3A4 y en menor medida por el CYP1A2. Los pacientes no fumadores tiene niveles plasmáticos superiores de erlotinib, presumiblemente por la inducción que se produce en los fumadores del CYP1A1 en pulmón y CYP1A2 en hígado.
- Simvastatina es metabolizada exclusivamente vía CYP3A4 en el hígado y es considerada como fármaco modelo o de referencia dentro de este grupo. La utilización concomitante de sustratos del CYP3A4 tiene un efecto competitivo que produce elevación de sus niveles plasmáticos y toxicidad. La toxicidad hepática de grado 3 observada en la paciente (elevación de ALT >5-20 veces el límite superior) se atribuyó a hepatotoxicidad por simvastatina.
- Esta potencial interacción y morbilidad en los pacientes oncológicos puede ser minimizada por el uso de pravastatina, en lugar de simvastatina, ya que este fármaco es excretado vía renal y no presenta metabolismo significativo vía CYP3A4.

4.4. Analgésicos

Los pacientes oncológicos reciben frecuentemente analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y/o opiáceos. Respecto a los primeros debe tenerse en cuenta su capacidad ulcerogénica así como sus efectos sobre la coagulación. En cuanto a los opiáceos hay que valorar su capacidad de interacción a nivel de la biodisponibilidad de otros fármacos, mediante su acción a nivel del tránsito intestinal, así como su inhibición competitiva del metabolismo mediante el CYP2D6 (para la mayoría de los opiáceos).

4.5. Factores de desarrollo hematopoyético.

Recientemente se estableció un debate crítico sobre la potencialidad de estimulación de crecimiento tumoral de la eritropoyetina sobre aquellos tumores (como los de mama) con potencialidad de expresión de receptores superficiales de unión a eritropoyetina.

En cuanto a los factores estimulantes de colonias como **filgrastim, pegfilgrastim y sargramostim** se ha observado que su administración conjuntamente, o de forma muy próxima

a la quimioterapia, puede aumentar la mielotoxicidad de la misma por lo que se recomienda distanciar al menos 24 h la administración entre el tratamiento quimioterápico y esos factores. Este tema debe analizarse cuidadosamente ya que el estudio de Wit y cols. aconseja distanciar la administración de filgastrim al menos 48 h y la información del prospecto de pegfilgastrim (Neulasta®) recomienda un intervalo de 14 días entre la última dosis del factor y el inicio del siguiente ciclo de quimioterapia⁴³.

4.6. Antibióticos, antifúngicos y antivirales.

El elevado riesgo de infecciones por patógenos oportunistas que muestran los pacientes oncológicos como consecuencia de la inmunosupresión provocada por la quimioterapia obliga al empleo de estos fármacos los cuáles pueden ser protagonistas de una amplia gama de interacciones.

Los **macrólidos** (eritomicina, claritromicina, etc aunque no azitromicina), el metronizadol, las sulfonamidas, las fluoroquinolonas pueden interaccionar respectivamente con el CYP1A2, CYP2C9 (metronidazol y sulfonamidas) y nuevamente con el CYP1A2. Además todos ellos pueden inhibir al CYP3A y la gp-P.

Los **aminoglucósidos** empleados sin control farmacocinético pueden ser nefrotóxicos y reducir la eliminación de aquellos agentes cuya vía de eliminación sea principalmente renal (p.e. metotrexato) o potenciar la toxicidad de productos como los compuestos de platino que poseen el mismo perfil de efectos tóxicos. Además, las penicilinas pueden bloquear la excreción de metotrexato.

Los **antifúngicos imidazólicos** son potentes inhibidores de las isoformas CYP3A y 2C9 (ketoconazol no inhibe a esta última), además el ketoconazol inhibe la isoforma 2C19. Asimismo, prácticamente todos inhiben de forma potente la gp-P.

En cuanto a los **antivirales**, a pesar de que no se han descrito actuaciones de aciclovir o ganciclovir a nivel del CYP, parece que no están exentos de posibles interacciones probablemente mediante efectos sobre el tiempo de tránsito intestinal por lo que conviene estar alerta cuando se introducen estos agentes en el tratamiento del paciente onco-hematológico.

También se encuentran descritas interacciones entre agentes citotáticos y la terapia antirretroviral, especialmente con **inhibidores de la proteasa** e **inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos**, al tratarse estos grupos de antirretrovirales de sustratos de diversas isoformas del citocromo P450, así como inhibidores e inductores del citocromo P450 y gp-P. Aunque las evaluaciones farmacocinéticas sobre las interacciones que se producen a este nivel son muy limitadas, éstas pueden predecirse a partir

del conocimiento del metabolismo de estos fármacos¹². Así por ejemplo, se ha descrito que dos pacientes tratados con delavirdina, saquinavir y didanosina en tratamiento quimioterápico con paclitaxel, experimentaron una toxicidad severa a la quimioterapia, probablemente como consecuencia de la inhibición del CYP3A producida por delavirdina y/o saquinavir⁴⁴.

5. INTERACCIONES CON PLANTAS MEDICINALES.

Los pacientes oncológicos recurren con frecuencia, y especialmente en estadios avanzados de su enfermedad, a la llamada medicina alternativa y complementaria, la cuál puede definirse como un grupo diverso de sistemas de cuidados sanitarios, prácticas y productos que no se consideran parte de la medicina convencional. Esta medicina alternativa utiliza, como parte de las terapias con base biológica, sustancias que se encuentran en la naturaleza como plantas, alimentos y vitaminas⁴⁵. Se sabe que en Estados Unidos, entre el 54% y el 77% de los pacientes con cáncer utilizan la medicina alternativa y complementaria junto a la terapia convencional y que al menos un 72% no informan a su oncólogo de ello.

Aunque los estudios de interacción entre las plantas medicinales y los fármacos convencionales son escasos, si que se dispone de algunos datos que indican que parte de la variabilidad en la farmacocinética de éstos últimos puede explicarse por este tipo de interacciones así como algunas situaciones de toxicidad inesperada o de fracaso terapéutico⁴⁶.

Con el conocimiento reciente del papel de los receptores nucleares en la inducción de algunas isoformas del CYP y de los transportadores de xenobióticos ABC, se ha comprobado que los principios activos de algunas plantas medicinales como la hierba de San Juan pueden actuar como ligandos de estos receptores (especialmente del PXR) e intervenir a través de ello en la regulación transcripcional de CYP3A4 y gp-P, fundamentalmente, y también de otras enzimas y transportadores como CYP2B6, CYP2C9, UGT1A1, sulfotransferasas, glutation-S-transferasas y MRP2 (ABCC2)⁴⁷.

En la **tabla 3** se muestran las **plantas medicinales** de las que se dispone de información sobre su posible interacción sobre enzimas del CYP o transportadores de fármacos haciendo mención al tipo de interacción que cabe esperar y sobre que isoformas y en la **tabla 4** se indican los citostáticos que podrían verse afectados por el uso conjunto con alguna de estas hierbas medicinales.

Algunos autores atribuyen los resultados conflictivos con algunas plantas a la amplia variabilidad en la composición fitoquímica de los extractos de plantas disponibles en el comercio.

También debe tenerse en cuenta que en ocasiones los efectos producidos por una planta pueden cambiar según el uso sea esporádico o continuo o bien si se utiliza a dosis bajas o elevadas. Así, se ha observado que el ajo presenta actividad inhibitoria sobre la isoforma CYP3A4 pero utilizado a altas dosis puede inducir la actividad de esta enzima así como la de glutation-S-transferasa.

Tabla 3. Efecto de las plantas medicinales en el sistema CYP y transportadores ABC

Planta	Nombre Científico	Uso principal	Componente activo	CYP/ABC
Ajo	<i>Allium Sativum</i>	Hipercolesterolemia	Allicina	Inhibitorio: 2E1
Gingko	<i>Gingko biloba</i>	Demencia, Claudicación intermitente	Gingkolide B	Inhibitorio: 2C9/3A4
Kava	<i>Piper methysticum</i>	Ansiedad	Kavalactonas	Inhibitorio:3A4 y otros
Ginseng	<i>Panax ginseng</i>	Fatiga física y mental	Ginsenosidos	Inhibitorio: 3A4/gp-P
Echinacea	<i>Echinacea purpurea</i>	Sistema inmune	Flavonoides	Variable:3A4/2C9/MRP1
Cardo mariano	<i>Silybum marianum</i>	Alteración hepática	Silimarina	Desconocido en CYP e inhibitorio para gp-P
Aceite de prímula	<i>Oenothera biennis</i>	Síndrome premenstrual	Ácido cis-linoléico	Inhibitorio:3A4/2C9/1A2 /2D6/2C19
Cúrcuma	<i>Curcuma longa</i>	Gastrointestinal	Curcumina	Inhibitorio:gp-P
Té verde	<i>Camellia sinensis</i>	Como antioxidante	Quercetina y catequinas	Inhibitorio:gp-P
Pimienta	<i>Piper nigrum</i>	Carminativo	Piperina	Inhibitorio:gp-P
Sabal	<i>Serenoa repens</i>	Hiperplasia próstata	Varios	Desconocido
Semilla de uva	<i>Vitis vinifera</i>	Rinitis alérgica	Quercetina y catequinas	Inhibitorio: gp-P
Soja	<i>Glycine max</i>	Síndrome premenstrual	Genisteína	Inhibitorio: 1A/2A6/2C9/2C19/3A4/2D6/gp-P/MRP1/MRP2
Hipérico	<i>Hypericum perforatum</i>	Depresión moderada	Hiperforina	Inductor: 3A4/2C9/2C19/2B6/2E1/gp-P
Valeriana	<i>Valeriana officinalis</i>	Stress y ansiedad	Valeprotiatos	Inhibidor: 2C9/2C19

Tabla 4. Interacción entre plantas medicinales y antineoplásicos

Planta medicinal	Recomendación en pacientes oncológicos
Ajo	Evitar su empleo con dacarbacina. Precaución con otros agentes
Echinacea	Evitar su uso junto a irinotecan, etopósido, tenipósido, taxanos, alcaloides de la vinca, e inhibidores de tirosin-kinasa
Kava	Evitar si daño hepático o quimioterapia hepatotóxica. Precaución con irinotecan, etopósido, tenipósido, taxanos, alcaloides de la vinca, e inhibidores de tirosin-kinasa
Gingko	Precaución con irinotecan, etopósido, tenipósido, taxanos, alcaloides de la vinca, e inhibidores de tirosin-kinasa y no recomendado con adriamicina, dacarbacina y platino
Soja	Evitar con tamoxifeno y en pacientes con receptores de estrógenos positivos y cáncer de mama u ovario
Hipérico	Evitar con todo tipo de citostático
Aceite de Prímula	No se esperan interacciones importantes aunque precaución en citostáticos con alta extracción por posible desplazamiento de unión proteica.
Sabal	No mantener precauciones especiales
Valeriana	Precaución con tamoxifeno, ciclofosfamida, tenipósido
Semilla de uva	Precaución con irinotecan, ciclofosfamida, imatinib, etopósido, tenipósido, taxanos, alcaloides de la vinca, adriamicina, dacarbacina y análogos de platino

6. INTERACCIONES FÁRMACO-ALIMENTO

Actualmente la mayoría de tratamientos antineoplásicos se siguen administrando por vía parenteral, mayoritariamente intravenosa, aunque la vía oral se consolida en los tratamientos de primera línea como sucede en el cáncer colorrectal metastásico y capecitabina, al haberse demostrado que para los profármacos de 5-fluorouracilo y fluoropirimidonas, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, así como los perfiles de toxicidad, no son diferentes de los tratamientos intravenosos⁴⁸. Además, los nuevos antineoplásicos orales, con mecanismos de acción basados en bloquear nuevas dianas terapéuticas o vías metabólicas, son una alternativa terapéutica en crecimiento constante⁴⁹.

La dimensión clínica de **las interacciones fármaco- alimento (iFA)** está focalizada en el fallo de tratamiento y en la morbilidad farmacoterapéutica y nutricional en el paciente, de hecho, las normativas legales exigen para los nuevos medicamentos orales especialmente de estrecho índice terapéutico, demostrar la ausencia de efecto en sus perfiles de eficacia y seguridad por su ingesta con alimentos, además de información sobre el origen farmacocinético, farmacodinámico, farmacéutico o farmacogenético de estas situaciones y su alcance en los diferentes grupos de población. Así, la FDA recomienda realizar estudios de biodisponibilidad de los medicamentos orales, en situación de ayuno y con alimento, para demostrar que son bioequivalentes ambas situaciones de administración⁵⁰. No obstante, la magnitud de la modificación de la respuesta farmacocinética no siempre determina, ni lineal ni proporcionalmente, la gravedad de la modificación farmacodinámica, admitiéndose en este sentido que la respuesta farmacodinámica o relevancia clínica está menos documentada que las modificaciones farmacocinéticas. Además, en caso de no poder demostrarse bioequivalencia, basada exclusivamente en parámetros farmacocinéticos, se debe explicar que estos cambios en el fármaco no se traducen en cambios farmacodinámicos en el paciente, ni interfieren con el perfil de eficacia y seguridad del tratamiento. En efecto, para gefinitib un incremento medio en C_{max} del 37%, tan solo se traduce en un 6% de aumento de los efectos adversos en el paciente⁵¹.

En general, las iFA se manifiestan con una alta variabilidad en su respuesta clínica, lo que dificulta su relación con el fallo de tratamiento o la toxicidad en el paciente. Por otro lado, durante el periodo comprendido entre 2002 y 2006, para los antineoplásicos orales las publicaciones sobre iFA representaron alrededor del 10% del total de publicaciones en Pubmed; sin embargo, al aplicar el filtro o requisito de metodología de ensayo clínico, el porcentaje de artículos escasamente alcanzó el 1% del total de publicaciones, demostrándose la importante limitación que este aspecto representa para incorporar la información proporcionada a la práctica asistencial.

En la **tabla 5** se recoge información sobre los principales fármacos antineoplásicos orales, la modificación en su absorción y en la variabilidad de la biodisponibilidad en magnitud (ABC) y biodisponibilidad en velocidad (Cmax). Las dos situaciones descritas, administración al paciente sin alimentos (ayuno) y con alimentos, proporcionan cambios sobre la absorción de estos xenobióticos que determinan cuatro resultados posibles^{52,53}: aumento, disminución, retraso o sin cambio (ausencia de efecto) asimilable a modificaciones en el ABC inferiores al 10% del valor de referencia; sin embargo la información cualitativa sobre el efecto de la absorción de fármacos, por la presencia de alimentos, es de escaso valor clínico porque describe el resultado pero no interpreta la magnitud, los mecanismos de las iFA y, en ningún caso, la relevancia clínica.

Tabla 5. Efecto de los alimentos sobre la absorción de diferentes antineoplásicos y su variabilidad en ABC y Cmax

Fármaco	Absorción	% variabilidad de Cmax		% variabilidad de ABC	
		Sin alimento	Con alimento	Sin alimento	Con alimento
Fenretinida	Aumentada	38	44	34	35
Gefitinib	Aumentada	SD	SD	SD	SD
Vinorelbina 120	Aumentada	42	86	65	75
Vinorelbina 160	Aumentada	33	33	35	19
Clorambucilo	Retrasada	51	37	38	25
Fadrozol	Retrasada	27	17	25	27
Letrozol	Retrasada	16	19	42	39
Exemestano	Disminuida	40	88	26	28
Mercaptopurina	Disminuida	55	76	48	65
Rubitecan	Disminuida	34	42	32	44
Imatinib mesilato	Sin cambios	48	39	63	39
Lurtotecan	Sin cambios	74	60	53	59
Sunitinib malato	Sin cambios	SD	SD	SD	SD

SD: sin datos

Uno de los ejemplos mejor descritos de alimentos que modifican la actividad intestinal del CYP3A es el **zumo de pomelo**. Se sabe que actúa como un potente inhibidor de la actividad intestinal del CYP3A4, y por lo tanto, aumenta la biodisponibilidad de varios fármacos. Las sustancias identificadas que actúan como inhibidores clínicamente importantes del CYP3A4

son bergamotina y 6', 7'-dihidrobergamotina. También se sabe que estas sustancias actúan como inhibidores de la gp-P. En oncología, los datos sobre las interacciones de citostáticos orales con zumo de pomelo son muy limitados, y en cualquier caso, se considera que sus efectos son multifactoriales y consecuentemente muy difíciles de predecir.

7. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: Why are they important and can they be minimized?. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2005; 55:117-142.
- ² Liu WM. Enhancing the cytotoxic activity of novel targeted therapies-is there a role for a combinatorial approach?. *Curr Clin Pharmacol*. 2008; 3(2): 108-17.
- ³ Milano G, Spano JP, Leyland-Jones B. EGFR-targeting drugs in combination with cytotoxic agents: from bench to bedside, a contrasted reality. *Br J Cancer* 2008; 99: 1-5.
- ⁴ Zhou SF, Xue CC, Yu XQ, Li C, Wang G. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2007;29:687-710.
- ⁵ Ohno Y, Hisaka A, Ueno M, Suzuki H. General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from in vivo information. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47 (10): 669-680.
- ⁶ Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. *Clin Pharmacokinet*. 2001; 40: 159-168.
- ⁷ Harmsen S, Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JHM. The role of nuclear receptors in pharmacokinetic drug-drug interactions in oncology. *Cancer Treatment Reviews* 2007; 33: 369-380.
- ⁸ Smith P, Bullock JM, Booker BM, Haas CE, Berenson CS, Jusko WJ. The influence of St. John's wort on the pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1508-14
- ⁹ Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1247-9.
- ¹⁰ Kanamitsu SI, Ito K, Okuda H et al. Prediction of in vivo drug-drug interactions based on mechanism-based inhibition from in vitro data: inhibition of 5-fluorouracil metabolism by (E)-5-(2-bromovinyl)uracil. *Drug metab Dispos* 2000; 28:467-74.
- ¹¹ Vetch CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet neurology*. 2003; 2: 404-409.
- ¹² Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2006; 6(1):546-58.
- ¹³ Baena-Cañada JM, Martínez MJ, García-Olmedo O, Jiménez-Bárceñas R, Muriel-Cueto P. Interaction between capecitabine and brivudin in a patient with breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;6:55-58.
- ¹⁴ De Jong JA, van der Bol JM, Mathijssen RH, Loos WJ, Mathôt RA, Kitzen JJ, et al. Irinotecan chemotherapy during valproic acid treatment: pharmacokinetic interaction and hepatotoxicity. *Cancer Biol Ther* 2007; 6 (9): 1368-74.
- ¹⁵ Armijo JA, Sánchez MB, Campos C, Adín J. The interactions of antiepileptic drugs in oncology practice *Rev Neurol*. 2006; 42(11):681-90.
- ¹⁶ Jansman FG, Idzinga FS, Smit WM, de Graaf JC, Coenen JL et al. Classification and occurrence of clinically significant drug interactions with irinotecan and oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *Clinical Therapeutics* 2005; 27 (3): 327-335.
- ¹⁷ Frenia ML, Long KS. Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. *Ann Pharmacother*. 1992;26(2):234-7.
- ¹⁸ Nozaki Y, Kusahara H, Endou H, Sugiyama Y. Quantitative evaluation of the drug-drug interactions between methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the renal uptake process based on the contribution of organic anion transporters and reduced folate carrier. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004 Apr;309(1):226-34.
- ¹⁹ Suzuki K, Doki K, Homma M, Tamaki H, Hori S, Ohtani H, Sawada Y, Kohda Y. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(1):44-9.
- ²⁰ Beijnen JH, Schellens JHM. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol* 2004; 5: 489-96.
- ²¹ Antoniou T, Tseng AL. Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(2):111-45.
- ²² Kruijtzter CMF, Beijnen JH, et al. Weekly oral paclitaxel as first-line treatment in patients with advanced cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 197-204.
- ²³ Liu J, Lee H, Allen C. Formulation of drugs in block copolymer micelles: drug loading and release *Curr Pharm Des*. 2006;12(36):4685-701.
- ²⁴ Venturini M, Lunardi G, Mastro L, et al: Sequence effect of epirubicin and paclitaxel treatment on pharmacokinetics and toxicity. *J Clin Oncol* 2000; 18(10):2116-2125.
- ²⁵ Valero V, Perez E, Dieras V. Doxorubicin and taxane combination regimens for metastatic breast cancer: focus on cardiac effects. *Semin Oncol* 2001; 28(4suppl 12): 15-23

- ²⁶ Elkiran T, Harputluoglu H, Yasar U, Babaoglu MO, et al. Differential alteration of drug-metabolizing enzyme activities after cyclophosphamide/adriamycin administration in breast cancer patients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2007; 29(1): 27-32.
- ²⁷ Zuccherro FJ, Morgan MJ, Sommer CD. Evaluations of drug interactions. St. Louis, MO. First DataBank; 2001.
- ²⁸ Hilkens PHE, Pronk LC, Verweij J, et al: Peripheral neuropathy induced by combination chemotherapy of docetaxel and cisplatin. *Br J Cancer* 1997; 75:417-422.
- ²⁹ Wang H, Li M, Rinchart JJ, Zhang R. Dexamethasone as a chemoprotectant in cancer chemotherapy: hematoprotective effects and altered pharmacokinetics and tissue distribution of carboplatin and gemcitabine. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2004; 53: 459-467.
- ³⁰ Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol*. 2003; 2 (7): 404-9.
- ³¹ Scripture CD, Sparreboom A, Figg WF. Modulation of cytochrome P450 activity: implications for cancer therapy. *Lancet Oncol* 2005; 6:780-789.
- ³² Rochat B. Role of cytochrome P-450 activity in the fate of anticancer agents and in drug resistance. Focus on tamoxifen, paclitaxel and imatinib metabolism. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(4) 349-366.
- ³³ Dutreix C, Peng B, Mehring G, et al: Pharmacokinetic interaction between ketoconazole and imatinib mesylate (Glivec) in healthy subjects.. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54: 290-294.
- ³⁴ Swaisland H, Smith RP, Farebrother J, Laight A. The effect of the induction and inhibition of CYP3A4 on the pharmacokinetics of single oral doses of ZD1839 ("Iressa"), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), in healthy male volunteers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21 (abstract 328).
- ³⁵ Stearns V, Johnson MD, Rae JM, et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Ins* 2003; 95: 1758-64.
- ³⁶ Yap KYL., Tay WL, Chui WK, Chan A. Clinically relevant drug interactions between anticancer drugs and psychotropic agents *European Journal of Cancer Care* 2011; 20, 6–32.
- ³⁷ Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, et al.. CYP2D6 Genotype, Antidepressant Use, and Tamoxifen Metabolism During Adjuvant Breast Cancer Treatment. *J Natl Cancer Ins* 2005; 1 (97): 30-39.
- 38 Wasif Saif M, Wasif N. Interaction between capecitabine and gemcitabine with warfarin in a patient with pancreatic cancer. *JOP. J Pancreas (online)*. 2008;9(6):739-43 (<http://www.joplink.net>)
- 39 Thomas KS, Billingsley A, Amarshi N, Nair BA. Elevated international normalized ratio associated with concomitant warfarin and erlotinib. *Am J Health Pharm*. 2010;67(17):1426-1439.
- 40 Cagnoni PJ, Matthes S, Day TC, et al: Modification of the pharmacokinetics of high-dose cyclophosphamide and cisplatin by antiemetics. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24:1-4.
- 41 de Jonge ME, Huitema ADR, Holtkamp MJ, van Dam SM, Beijnen JH, Rodenhuis S. Aprepitant inhibits cyclophosphamide bioactivation and thiotepa metabolism. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;56:370-78.
- 42 Veeraputhiran M, Sundermeyer M. Rhabdomyolysis resulting from pharmacologic interaction between erlotinib and simvastatin. *Clinical Lung Cancer*. 2008; 4(9):232-234.
- 43 de Wit R, Verweij J, Bontenbal M et al. Adverse effect on bone marrow protection of prechemotherapy granulocyte colony-stimulating factor support. *J Natl Cancer Inst* 1996; 14:935-40.
- 44 Schwartz JD, Howard W, Scadden DT. Potential interaction of antiretroviral therapy with paclitaxel in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1999;13:283-284.
- 45 Sparreboom A, Cox MC, Achayra MR, Figg WD. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2489-2503
- ⁴⁶ Tascilar M, de Jong FA, Verweij J et al. Complementary and alternative medicine during cancer treatment: beyond innocence. *The Oncologist* 2006; 11:732-741.
- ⁴⁷ Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JHM. Herb-Drug interactions in Oncology: focus on mechanisms of induction. *The Oncologist* 2006; 11:11:742-752
- ⁴⁸ Van Cutsem E, Hoff PM; Harper P, Bukowski RM, Cunningham D, Dufour P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer* 2004; 90: 1190-1197.
- ⁴⁹ Goodin S. Oral chemotherapy agents: understanding mechanism of action and drug interactions. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64 (9 Suppl 5): S15-24.
- ⁵⁰ Guidance for Industry. Drug interaction studies-study design, data analysis, and implications for dosing and labelling (Draft Guidance). USA. FDA. September, 2006. *Clinical Pharmacology*.
- ⁵¹ Swaisland HC, Smith RP, Laight A, Kerr DJ, Ranson M, Wilder-Smith CH, Duvauchelle T. Single-Dose clinical pharmacokinetic studies of Gefitinib. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44 (11): 1165-1177.

-
- ⁵² Santos CA, Boullata JI. An approach to evaluating drug-nutrient interactions. *Pharmacotherapy* 2005; 25 (12): 1789-1800.
- ⁵³ Singh BN, Malhotra BK. Effects of food on the clinical pharmacokinetics of anticancer drugs. Underlying mechanism and implications for oral chemotherapy. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 15: 1127-1156.