

CITOSTÁTICOS ORALES:

INTERACCIONES CON

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Y ALIMENTOS

Alumna: Marta Díaz Cabrera

Tutora: Obdulia Pilar Munguía López

Junio 2018

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	4
MATERIAL Y MÉTODOS	4
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	4
CONCLUSIONES	16
BIBLIOGRAFÍA	16
ANEXOS	17

RESUMEN

La administración por vía oral de los citostáticos aumenta de forma continua debido a las ventajas que proporciona, comodidad y facilidad de administración; aunque no debe olvidarse que también presenta desventajas, mayor probabilidad de que ocurran interacciones con los alimentos o con la medicación concomitante.

Hay fármacos que van a interactuar con la mayoría de los citostáticos orales, como son los fármacos inductores (rifampicina, antiepilépticos) o los inhibidores (macrólidos, antifúngicos azólicos).

Existe una gran variedad de interacciones, tanto en lo que se refiere al mecanismo de acción como a su cantidad. Sin embargo, no todas van a tener la misma respuesta y repercusión, por lo que hay que tener en cuenta los cambios que se producen para decidir si hace falta modificar la dosis de alguno de los fármacos o, incluso, sustituirlo por otro que interactúe en menor medida. Las interacciones pueden dar lugar a fracasos en el tratamiento al no alcanzar las concentraciones terapéuticas, a casos de toxicidad al superarlas o, en el mejor de los casos, puede no afectar a los niveles plasmáticos de ninguno de los fármacos.

ABSTRACT

Oral administration of cytostatic drugs increases continuously due to the advantages it provides, convenience and ease of administration; although it should not be forgotten that it also has disadvantages, it's more likely that interactions with food or with concomitant medication.

There are drugs that will interact with most of oral cytostatics, such as the induction drugs (rifampicin, antiepileptics) or inhibitor drugs (macrolides, azole antifungals).

There is a great variety of interactions, both in terms of the mechanism of action and its quantity. However, not all will have the same response and repercussion, so you have to take into account the changes that occur to decide if you need to change the dose of any of the drugs or even replace it with another that interacts in smaller measure. Interactions can lead to treatment failures when therapeutic concentrations are not reached, to cases of toxicity when they are overcome or, at best, may not affect the plasma levels of any of the drugs.

INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente, la quimioterapia se ha administrado por vía intravenosa, aunque en los últimos años ha aumentado el número de citostáticos orales disponibles. De hecho, desde el año 2000 casi el 50% de los fármacos aprobados son orales, y más del 25% de los que están en estudio también lo son.(1-3) La vía oral en este campo cobra cada vez más fuerza y se consolida en tratamientos de primera línea de algunos carcinomas, como ocurre con la capecitabina en el cáncer colorrectal metastásico.(1)

Las principales ventajas que presenta la administración por vía oral son, entre otras, una mayor comodidad para el paciente a la hora de administrar el fármaco, con la posibilidad de participar en este proceso; lo que conlleva una mejoría en su calidad de vida. Además de evitar el riesgo que conlleva la administración intravenosa y las posibles intervenciones que se tendrían que llevar a cabo para solucionarlas, se consigue disminuir los costes en traslados y recursos para el sistema sanitario.(2)

En cuanto a las desventajas, hay más probabilidad de que ocurra un efecto adverso o una disminución de la eficacia del fármaco debido a una toma errónea, falta de adherencia o a interacciones con otros fármacos y alimentos. Esta probabilidad es mayor cuanto más estrecho sea el margen terapéutico y mayor sea la edad del paciente y el número de medicamentos que tome. A esto hay que añadirle las medidas de seguridad que hay que seguir tanto a la hora de la administración como posteriormente al desechar los envases y excretas; y que, normalmente, el plan de tratamiento consta de esquemas complejos con pocos fármacos que se administren una vez al día y lo más probable es que no todos se administren por vía oral.(2,3)

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es identificar las interacciones de los citostáticos orales más utilizados con la medicación concomitante y los alimentos que puedan tomar este tipo de pacientes; así como los posibles efectos adversos derivados de estas interacciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se identificaron los citostáticos orales más utilizados y se consultaron las fichas técnicas de cada uno para identificar las interacciones fármaco/fármaco y fármaco/alimento. Además, se realizó una búsqueda bibliográfica en la red y en las bases de datos PubMed y Medline, utilizando como palabras clave “citostáticos orales, interacciones, medicación concomitante, alimentos” (en inglés para PubMed y Medline).

Los citostáticos orales se han estudiado de acuerdo al grupo L01 de la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC); y las interacciones se clasificaron según su importancia (interacción moderada, combinación contraindicada). Se ha decidido no tener en cuenta las interacciones sin relevancia clínica. Para ello se hizo uso del módulo “Interacciones” de la página del Grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH (4), y de la página Drugs.com (5), que usa como fuentes de datos a Micromedex, entre otros.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los pacientes oncológicos tienen un riesgo mayor de sufrir interacciones con los citostáticos orales administrados y otra medicación y/o alimentos debido a:

- Los propios citostáticos, que suelen tener un estrecho margen terapéutico, un perfil farmacológico complejo y gran variabilidad farmacodinámica y farmacocinética, tanto intra- como interindividual. Además, son habituales las asociaciones de citostáticos, por lo que el riesgo de sufrir una interacción aumenta.(6)
- Otros fármacos destinados a tratar los efectos adversos del propio tratamiento oncológico (antieméticos, analgésicos, antibióticos, etc.) o de otras condiciones de comorbilidad que presenten. Es más fácil experimentar una interacción clínicamente significativa si el paciente tenía previamente una función hepática o renal disminuida.(6)
- Por otro lado, el deterioro orgánico, ya sea por la propia patología como por el proceso de envejecimiento, afecta a los procesos de metabolización y excreción de los fármacos, con la consiguiente acumulación o mayor eliminación de estos.(6)

Las interacciones pueden ser farmacocinéticas, que ocurren cuando un medicamento modifica alguno de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y/o excreción (ADME) de otro (6); o farmacodinámicas, que se producen cuando una sustancia actúa en el lugar de acción del fármaco, pudiendo modificar su efecto. La principal vía de metabolización de los citostáticos orales es la del citocromo P450, por lo que este estará involucrado en la mayoría de los casos.(2,6)

Existe una serie de fármacos que van a interactuar con gran parte de los citostáticos orales:

Inductores: van a provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas del citostático, pudiendo llegar a concentraciones subterapéuticas y, por tanto, fracaso del tratamiento.(6)

En el caso de que se trate de una vía de bioactivación la inducción enzimática provocará lo contrario, pudiendo causar toxicidad, como ocurre con ciclofosfamida.(7)

Inductores de UDP glucuronil transferasa:

- Paclitaxel
- Ciclofosfamida
- Dexametasona

Inductores del citocromo P450:

- Rifampicina: es el inductor más potente del CYP450. Se aconseja sustituirla por rifabutina, al ser sus efectos inductores menores.(7)
- Antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina): se puede recurrir a otros antiepilépticos (ácido valproico, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, zonisamida). (6,8)
- Hipérico: la hiperforina es la que tiene la potente actividad inductora del receptor PXR (receptor X de pregnano). También afecta al CYP450 y transportadores como UGT1A1, sulfotransferasas, glutathion-S-transferasas, glicoproteína-P (gp-P).(6)
- Nevirapina, efavirenz.(7)
- Dexametasona

Inhibidores: van a provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas del citostático, aumentando el riesgo de toxicidad.

Inhibidores del CYP450:

- Macrólidos: claritromicina y telitromicina son inhibidores potentes y eritromicina, moderado. Azitromicina es el macrólido de elección.(2)
- Antifúngicos azólicos: son potentes inhibidores. Fluconazol es un inhibidor moderado, por lo que podría ser el azol de elección, pero con precaución.(2,6,8)
- Imatinib.(8)
- Pomelo (zumo): es uno de los ejemplos mejor descritos de alimentos que modifican la actividad intestinal del CYP450. Sin embargo, los datos sobre las posibles interacciones de los citostáticos orales con el pomelo son limitados; por lo que se recomienda precaución. Se piensa que la inhibición se debe a dos sustancias flavonoides.(6-9)
- Inhibidores de la proteasa: son inhibidores potentes. Su uso se asocia a una mayor incidencia de mucositis, infecciones y neutropenia cuando se administran con ciclofosfamida o etopósido.(7)

Inhibidores de la gp-P: pueden alterar la distribución y eliminación de otros fármacos.(6,10)

- Ciclosporina
- Verapamilo
- Macrólidos
- Metronidazol
- Sulfonamidas
- Fluoroquinolonas

Siempre hay que tener en cuenta la importancia de la interacción (a qué afecta y en qué medida), si alguno de los fármacos involucrados tiene un margen terapéutico estrecho y, por tanto, es más probable que se produzca la interacción con pequeñas variaciones en la concentración plasmática.

Por tanto, cuando ocurra alguna interacción es importante monitorizar los niveles plasmáticos de los fármacos afectados para evitar tanto concentraciones subterapéuticas como concentraciones tóxicas. También se deben monitorizar aquellos parámetros que puedan verse afectados, como es el INR, transaminasas, niveles de iones, etc. En el caso de que la interacción sea clínicamente significativa y el caso lo permita, se puede recurrir a un fármaco alternativo.

CITOSTÁTICOS ORALES

A) ALQUILANTES

A.1) CICLOFOSFAMIDA

Interacciones moderadas:

- Azatioprina: necrosis de células hepáticas.(8)
- Metronidazol: se ha descrito encefalopatía aguda. El posible mecanismo es una inhibición de la aldehído deshidrogenasa por parte del metronidazol, lo que podría causar la acumulación de metabolitos tóxicos de ciclofosfamida.(8)
- Warfarina, bupropión, succinilcolina: sus niveles plasmáticos pueden aumentar, causando hemorragia; insuficiencia respiratoria y apnea.(6-8)
- Tamoxifeno: incremento del riesgo de complicaciones tromboembólicas.(7)
- Digoxina: disminución de su absorción debido al daño intestinal que causa la ciclofosfamida.(7)
- Aliskiren: hiperkalemia aditiva, en especial con pacientes diabéticos y con insuficiencia renal.(8)
- Ciclosporina: se han observado concentraciones de ciclosporina menores cuando se administra junto a ciclofosfamida que en monoterapia, lo que puede aumentar la incidencia de enfermedad injerto contra huésped.(7)
- Diuréticos tiazídicos, alopurinol: incremento de la supresión de la médula ósea. Existen datos contradictorios sobre si alopurinol aumenta el efecto antitumoral de ciclofosfamida.(7,8)
- Clozapina, amiodarona, filgrastim: mayor riesgo de toxicidad pulmonar.(7,8)
- Anfotericina B: nefrotoxicidad aditiva.(7)

Combinación contraindicada:

- Etanercept: mayor incidencia de neoplasias malignas sólidas no cutáneas.(8)
- Natalizumab: aumenta el riesgo de infecciones graves.(5)

A.2) CLORAMBUCILO

Interacción moderada:

- Azatioprina: riesgo de infecciones graves y neoplasias debido a la supresión de la médula ósea.(5)

A.3) MELFALÁN

Interacción moderada:

- Ciclosporina: nefrotoxicidad.(5,8)
- Cimetidina: redujo la biodisponibilidad un 30%.(8)
- Ácido nalidíxico: aumenta el riesgo de enterocolitis hemorrágica mortal.(8)
- Digoxina: disminución de su absorción debido al daño en la mucosa intestinal causado por melfalán.(8)
- Interferón: se asocia a una mayor incidencia de reacciones adversas.(8)

A.4) TEMOZOLOMIDA

Interacción moderada:

- Ácido valproico: disminuye la eliminación de temozolomida.(7,8)
- Ciclosporina: aumenta la probabilidad de mielosupresión.(7)

Midazolam: el pre-tratamiento con midazolam reduce los efectos tóxicos de temozolomida sin interferir en su acción, mientras que su administración posterior aumenta la citotoxicidad global.(11)

Dexametasona, otros esteroides: se han notificado casos de insuficiencia respiratoria; y en casos post-comercialización, meningoencefalitis herpética.(7)

A.5) BUSULFANO

Interacción moderada:

- Paracetamol: aumenta los efectos de busulfano.(5,8)
- Azoles: itraconazol reduce la eliminación de busulfano y aumenta el riesgo de efectos adversos, como mielosupresión, cistitis hemorrágica y neurotoxicidad. El tratamiento concomitante con ketoconazol es un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad veno-oclusiva hepática.(7,8)

Combinación contraindicada:

- Metronidazol: aumenta las concentraciones plasmáticas de busulfano, bilirrubina y transaminasas. Se ha descrito fallecimiento por fallo multiorgánico, además de enfermedad veno-oclusiva hepática y cistitis hemorrágica.(7,8)

B) ANTIMETABOLITOS

B.1) METOTREXATO

Interacción moderada:

- Antibióticos orales (tetraciclina, cloranfenicol): pueden interferir en la absorción o en el ciclo enterohepático de metotrexato al inhibir la flora intestinal, impidiendo que esta metabolice el citostático.(7)

- Alcalinizantes de la orina, IBP, ciprofloxacino, AINEs, probenecid, penicilinas, sulfonamidas, tiazidas, cotrimoxazol/trimetoprim, dantroleno, tetraciclinas, furosemida, anfotericina B: las concentraciones de metotrexato pueden aumentar al inhibir su aclaramiento renal o al desplazarlo de su unión a proteínas plasmáticas, aumentando el riesgo de toxicidades digestivas y hematológicas (supresión de la médula ósea, anemia aplásica).(7,8)
- Pirimetamina: puede aumentar los efectos tóxicos de metotrexato debido al efecto antifolato aditivo.(7)
- Ácido fólico y derivados: interfieren en los efectos de metotrexato, aunque esta relación aún no está clara. Se sabe que en casos de déficit de folatos la toxicidad de metotrexato puede aumentar.(7,8)
- Teofilina: metotrexato puede disminuir su eliminación, causando neurotoxicidad.(8)
- Ciclosporina: potencia la toxicidad de metotrexato debido a una inhibición mutua de las vías de aclaramiento (aldehído oxidasa).(7)
- Aminoglucósidos (neomicina): pueden causar nefrotoxicidad, disminuyendo la eliminación de metotrexato. También pueden disminuir su absorción.(6,8)
- Hepatotóxicos (leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, retinoides, alcohol, dexametasona, paracetamol, tamoxifeno, ácido valproico): toxicidad aditiva. Metotrexato junto con sulfasalazina parece aumentar el riesgo de anemia por deficiencia de folatos; con leflunomida aumenta el riesgo de pancitopenia.(5,7,8)
- Triamtereno: mielosupresión debida, probablemente, a la inhibición aditiva en la dihidrofolato reductasa.(7,8)
- Digoxina: disminuye su absorción debido a un daño en la mucosa intestinal por la acción del metotrexato.(8,12)
- Eltrombopag: aumenta los niveles plasmáticos de metotrexato.(5)

Interacciones contraindicadas:

- Infliximab: infecciones graves y potencialmente mortales. (5)

B.2) TEGAFUR-CAPECITABINA-5-FLUOROURACILO

Tegafur es un profármaco de la capecitabina y la capecitabina se metaboliza a 5-fluorouracilo. Debido a esto, aunque no haya medicamentos por vía oral de 5-fluorouracilo, al sí haberlos de tegafur y capecitabina, se nombrarán las interacciones de los tres citostáticos.(8)

Interacción moderada:

- Las fluoropirimidinas aumentan los parámetros de coagulación (INR, tiempo de tromboplastina parcial), se piensa que a través de la inhibición del metabolismo hepático de la warfarina. Esta se metaboliza a través del CYP2C9 y, en menor medida, del CYP1A2 y CYP3A4.(6,7)
- Fenitoína: se han publicado casos de síntomas de intoxicación (náuseas, vómitos) al inhibir la capecitabina el CYP2C9 o la actividad del ácido fólico, el cual puede ser un cofactor para el metabolismo microsomal de fenitoína.(7,8,10)
- Tiazidas: aumentan el riesgo de supresión de la médula ósea.(8)
- Alopurinol: puede disminuir la eficacia del 5-fluorouracilo.(7)
- Ácido folínico: puede aumentar la toxicidad de capecitabina. La dosis máxima tolerada de capecitabina en monoterapia es mayor que cuando se combina con ácido folínico. Lo mismo ocurre con el 5-fluorouracilo. Se han observado fallecimientos por enterocolitis, diarrea y deshidratación en ancianos que recibían ácido folínico y 5-fluorouracilo.(7,8,10)

- Interferón alfa 2A: disminuye la dosis máxima tolerada de capecitabina, por lo que aumenta su toxicidad (reacciones gastrointestinales y de la médula ósea).(7,10)
- Metronidazol: aumenta los niveles de 5-fluorouracilo al reducir su aclaramiento. Teóricamente podría inhibir la excreción de tegafur y capecitabina.(5,10)
- Leflunomida: la combinación con tegafur puede aumentar el riesgo de neurotoxicidad.(8)

Combinación contraindicada:

- Sorivudina, brivudina: al ser degradadas por la flora intestinal inhiben la enzima responsable del catabolismo de las fluoropirimidinas, por lo que los niveles de estas aumentan. Se han descrito casos de fallecimiento. Debe espaciarse la toma, al menos, 4 semanas.(6-8)

B.3) MERCAPTOPURINA-TIOGUANINA

La mercaptopurina debe convertirse en nucleótidos de tioguanina para ser citotóxica. (7)

Interacción moderada:

- Olsalazina, mesalazina, sulfasalazina: inhiben la enzima tiopurina metiltransferasa, lo que conlleva una acumulación de metabolitos activos. Esto se asocia a un riesgo mayor de mielosupresión.(7,8,10)
- Warfarina, acenocumarol: ha habido casos de inhibición de su efecto. En un paciente que tomaba acenocumarol, el tiempo de protombina disminuyó al iniciar con mercaptopurina.(7,8)
- Ribavirina: se han publicado casos de mielosupresión tras administrarla con mercaptopurina, debido a la acumulación de metabolito tóxicos al inhibir la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa.(7)

Combinación contraindicada:

- Azatioprina: toxicidad aditiva con mercaptopurina (mielosupresión, sepsis y muerte).(10)
- Alopurinol: inhibe la xantina oxidasa, enzima que convierte la mercaptopurina en un metabolito inactivo; por lo que aumenta su toxicidad, pudiendo causar supresión de la médula ósea y daño hepático. Tanto la mercaptopurina como la tioguanina pueden aumentar los niveles de ácido úrico, por lo que habría que ajustar la dosis del alopurinol; no haría falta ajustar la de tioguanina, mientras que la de mercaptopurina sí. Se recomienda tomar bastante agua para evitar la nefropatía por el ácido úrico.(2,6-8,10)
- Infliximab: infecciones graves y potencialmente mortales.(5)

B.4) FLUDARABINA

Interacción moderada:

- Alopurinol, dipiridamol: al inhibir la recaptación de adenosina, pueden evitar la entrada de fludarabina a la célula, reduciendo su efectividad (fludarabina es un análogo de adenina).(7,8,10)

C) ALCALOIDES DE PLANTAS Y OTROS PRODUCTOS NATURALES

C.1) ETOPÓSIDO

Interacción moderada:

- Warfarina: aumento en la INR y tiempo de protrombina.(8,12)
- AINEs: pueden desplazar a etopósido de su unión a proteínas plasmáticas.(8)
- Atovacuna, ciclosporina: aumentan los niveles plasmáticos de etopósido.(8)

C.2) VINOURELBINA

Interacción moderada:

- Fenitoína: pueden aumentar las convulsiones por reducción de la absorción gastrointestinal de fenitoína.(7)
- Ciclosporina, tacrolimus: inmunosupresión excesiva. (7)

Combinación contraindicada:

- Itraconazol: al inhibir el metabolismo de vinorelbina aumenta el riesgo de neurotoxicidad e íleo paralítico. Se ha publicado un caso de fallecimiento. (8)
- Mitomicina: aumenta el riesgo de broncoespasmo y disnea.(8)

D) OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

D.1) PROCARBAZINA

Interacción moderada:

- Antidiabéticos: mejora la tolerancia a la glucosa, probablemente debido a la estimulación beta-adrenérgica de la procarbazina (es un IMAO débil).(8)
- Droperidol: puede ocurrir un aumento del intervalo QT.(8)
- Antiasmáticos (terbutalina, salmeterol, formoterol): efectos cardiovasculares.(5)
- Clorpromazina: efectos cardiovasculares (mareo, hipotensión) y del sistema nervioso (somnolencia, confusión).(5)

Combinaciones contraindicadas:

- Depresores del SNC (opiáceos, benzodicepinas, morfina, codeína): hipotensión, insuficiencia respiratoria, hipertermia, arritmias y coma.(8)
- Fenotiazina: puede aumentar los efectos depresores del SNC de fenotiazina por un mecanismo desconocido.(8)
- Buspirona, dextrometorfano, ciclobenzaprina, sibutramina, antiparkinsonianos: síndrome serotoninérgico.(5,8)
- Alcohol: aumento de la depresión del SNC y de reacciones tipo disulfiram.(8)
- Antiparkinsonianos (entacapona, levodopa, rasagilina, tolcapona), metildopa, simpaticomiméticos (antidepresivos), descongestionantes (efedrina, pseudoefedrina, fenilefrina): riesgo de crisis hipertensivas. Hay autores que sugieren que los antiepilépticos pueden inducir los metabolitos de procarbazina responsables de reacciones de hipersensibilidad.(5,8)

D.2) ANAGRELIDA

Interacciones moderadas:

- Anticonceptivos orales: anagrelida puede disminuir su absorción al causar trastornos intestinales.(7)
- Fluvoxamina, omeprazol: inhibe e induce, respectivamente, la isoenzima CYP1A, de la cual anagrelida es sustrato.(7)
- Teofilina: anagrelida a su vez es también un inhibidor leve del CYP1A2, por lo que puede aumentar los niveles plasmáticos de teofilina.(7)
- AAS: potencia la antiagregación plaquetaria, causando hemorragias.(7)

- Milrinona: es un inhibidor de la fosfodiesterasa III, al igual que anagrelida, por lo que podrían aparecer efectos secundarios aditivos.(7)

	INTERACCIONES MODERADAS	COMBINACIONES CONTRAINDICADAS
D.3) Hidroxicarbamida	Interferón α : aparecen/agravan lesiones cutáneas	Estavudina, didanosina: riesgo de pancreatitis, acidosis láctica, neuropatía, hepatomegalia con esteatosis
D.4) Topotecán	Filgrastim: prolonga neutropenia de topotecán Eltrombopag: aumenta niveles plasmáticos de topotecán	
D.5) Estramustina	Antiácidos con sales de Ca, Mg o Al: disminuye su absorción al formar sales insolubles IECAs: angioedema	
D.6) Bexaroteno	Gemfibrozilo: aumenta niveles de bexaroteno Antidiabéticos: intensificación del efecto hipoglucémico	
D.7) Tretinoína	Antifibrinolíticos: potenciación del efecto anticoagulante Voriconazol: potencia la hipercalcemia	Vitamina A: agrava síntomas de hipervitaminosis A Tetraciclinas: efecto aditivo en el aumento de la presión intracraneal
D.8) Mitotano	Warfarina: mitotano induce su metabolismo	Depresores del SNC: mitotano también afecta al SNC
D.9) Vismodegib, Idelalisib, Olaparib, Venetoclax	Información escasa debido a que son de autorización reciente, del 2013 en adelante	

Tabla 1. Interacciones de otros agentes antineoplásicos.(5,7,8)

D.10) INHIBIDORES DE LA TIROSIN KINASA (ITK)

Los ITK es el grupo de citostáticos orales con mayor número de interacciones.(2)

La mayoría se metabolizan, principalmente, por el CYP3A4; y además, son capaces de inhibirlo, por lo que su administración conjunta con sustratos de esta isoenzima puede aumentar sus niveles plasmáticos, como ocurre con las estatinas (hay mayor riesgo de rabdomiolisis) o con fentanilo y alfentanilo (hay que monitorizar su toxicidad: náuseas, vómitos, depresión respiratoria). Gran parte de los ITK también son sustratos de la gp-P y de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP). (6-8)

Hay que tener precaución con fármacos que prolonguen el intervalo QT (amiodarona, domperidona, risperidona), ya que algunos ITK pueden tener este efecto.(6)

Su absorción puede verse modificada debido al cambio del pH gástrico, por lo que hay que tener precaución con IBP, anti- H_2 y antiácidos.(7,8,10)

La mayoría de ITK pueden aumentar el riesgo de hemorragia al administrarlos con anticoagulantes (warfarina). Esto puede ser a causa de interacciones a nivel de los citocromos responsables del metabolismo de warfarina, por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas o por una disminución de la absorción de la vitamina K debida a las diarreas que pueden producir algunos citostáticos. En el caso de dasatinib se han publicado desde petequias y epistaxis a hemorragia digestiva y del SNC.(6,8)

	Dasatinib	Erlotinib	Gefitinib	Imatinib	Lapatinib	Nilotinib	Pazopanib	Sorafenib	Sunitinib	Vemurafenib	Palbociclib	Ribociclib
Warfarina												
Prolongación intervalo QT												
Afecta pH												
Estatinas												
Sustrato CYP1A2												
Sustrato CYP2D6												
Sustrato CYP3A4												
Sustrato gp-P												
Sustrato BCRP												
Sustrato SULT2A1												
Inhibe CYP1A1												
Inhibe CYP1A2												
Inhibe CYP2B6												
Inhibe CYP2C9												
Inhibe CYP2C19												
Inhibe CYP2D6												
Inhibe CYP3A4												
Inhibe UGT1A1								1A9				
Inhibe gp-P												
Inhibe BCRP												
Inhibe OATP1B1												1B3
Inhibe OCT1												OCT2

Tabla 2. Interacciones de los ITK. (7,8,10,13)

Erlotinib	Fumar induce CYP1A1 y CYP1A2
Imatinib	Paracetamol: imatinib inhibe su glucuronidación in vitro, in vivo esto no se ha observado Ciclosporina: nefrotoxicidad Levotiroxina: disminuyen sus niveles → hipotiroidismo Voriconazol: erupción pustular Dihidropiridinas: neuropatía periférica, piedras en vesícula Ibuprofeno: disminuye su transporte al interior celular
Sorafenib	Neomicina: disminuye los niveles al interferir con microorganismos con actividad glucuronidasa
Palbociclib	Letrozol: neutropenia, leucopenia, fatiga; mayor incidencia de alopecia que en monoterapia Tamoxifeno, trastuzumab: interacción sinérgica

Tabla 3. Otras interacciones de erlotinib, imatinib, sorafenib y palbociclib. (7,8,10,13)

INTERACCIONES FÁRMACO-ALIMENTO

Las interacciones fármaco-alimento tienen baja incidencia, una relevancia clínica aparentemente escasa y una alta variabilidad en la respuesta. Esto complica poder relacionar la interacción con la toxicidad del medicamento o el fallo del tratamiento.(1)

El aumento del pH debido a los alimentos puede ocasionar una disminución de la absorción de muchos de los citostáticos orales. Por esta razón algunos fármacos deben tomarse en ayunas, es decir, 1 hora antes o 2 horas después de comer.(9) La FDA recomienda realizar los estudios de biodisponibilidad de los medicamentos orales tanto en ayuno como con alimento para demostrar la bioequivalencia en las dos situaciones.(1)

	CON COMIDA	SIN COMIDA	INDIFERENTE
CICLOFOSFAMIDA	Té verde: induce CYP2B, inhibe CYP3A4		
CLORAMBUCILO			
MELFALÁN			
BUSULFANO			
TEMOZOLOMIDA			
METOTREXATO	Evitar alimentos ácidos (toxicidad)		
MERCAPTOPURINA		Evitar leche y derivados	
TIOGUANINA			
FLUDARABINA			
TEGAFUR	Grasas disminuyen F		
CAPECITABINA	30 minutos después		
ETOPÓSIDO	Hipericina antagoniza; té verde induce		
VINORELBINA			
PROCARBAZINA	Evitar tiramina, cafeína, ginseng		
HIDROXICARBAMIDA			
ESTRAMUSTINA	Evitar alimentos con Ca, Mg, Al		
TRETINOÍNA			
TOPOTECÁN			
MITOTANO	Grasas mejoran la absorción		
BEXAROTENO	Comida aumenta F; limitar vitamina A		
ANAGRELIDA	Anís, árnica, ginkgo, astrágalo: aumenta riesgo sangrado		
VISMODEGIB			
IDELALISIB			
DASATINIB			
ERLOTINIB	Alto contenido en grasas/calorías: aumenta los niveles plasmáticos		
GEFITINIB			
IMATINIB	Caso de hepatotoxicidad al coadministrar con ginseng		
LAPATINIB	Grasas aumentan los niveles plasmáticos, incidencia y duración de diarreas		
NILOTINIB	Grasas aumentan los niveles plasmáticos		
PAZOPANIB			
SORAFENIB			
SUNITINIB			
VEMURAFENIB			
OLAPARIB			
VENETOCLAX	Grasas aumentan F		
PALBOCICLIB			
RIBOCICLIB	Aumenta niveles de cafeína al inhibir su metabolismo		

Tabla 4. Interacciones de citostáticos con alimentos y forma de administración.(2,3,6-8,13)

INTERACCIONES CITOSTÁTICOS-CITOSTÁTICOS

Es habitual que los tratamientos oncológicos consten de asociaciones de fármacos, administrados por vía oral y/o intravenosa.(6)

CITOSTÁTICOS ORALES	CITOSTÁTICOS ORALES																												
	Ciclofosfamida	Clorambucilo	Melfalán	Busulfano	Temozolomida	Capecitabina	Mercaptopurina	Tioguanina	Metotrexato	Fludarabina	Etopósido	Vinorelbina	Procarbazina	Hidroxicarbamida	Topotecán	Bexaroteno	Tretinoína	Mitotano	Dasatinib	Erlotinib	Gefitinib	Imatinib	Nilotinib	Pazopanib	Lapatinib	Sorafenib	Sunitinib		
Bexaroteno																													
Busulfano																													
Capecitabina																													
Ciclofosfamida																													
Clorambucilo																													
Dasatinib																													
Erlotinib																													
Etopósido																													
Fludarabina																													
Gefitinib																													
Imatinib																													
Lapatinib																													
Melfalán																													
Mercaptopurina																													
Metotrexato																													
Mitotano																													
Nilotinib																													
Pazopanib																													
Procarbazina																													
Sorafenib																													
Sunitinib																													
Temozolomida																													
Tioguanina																													
Topotecán																													
Tretinoína																													
Vinorelbina																													

Tabla 5. Interacciones entre citostáticos administrados por vía oral.(2,3,6-8,13)

CITOSTÁTICOS IV	CITOSTÁTICOS ORALES																												
	Ciclofosfamida	Clorambucilo	Melfalán	Busulfano	Temozolomida	Capecitabina	Mercaptopurina	Tioguanina	Metotrexato	Fludarabina	Etopósido	Vinorelbina	Procarbazina	Hidroxicarbamida	Topotecán	Bexaroteno	Tretinoína	Mitotano	Dasatinib	Erlotinib	Gefitinib	Imatinib	Nilotinib	Pazopanib	Lapatinib	Sorafenib	Sunitinib		
Carboplatino																													
Cisplatino																													
Citarabina																													
Carmustina																													
Docetaxel																													
Doxorrubicina																													
5-FU																													
Gemcitabina																													
Irinotecán																													
Lomustina																													
Paclitaxel																													
Pentostatina																													
Tiotepa																													
Trastuzumab																													

Tabla 6. Interacciones entre citostáticos orales e intravenosos (IV).(2,3,6-8,13)

CONCLUSIONES

Las interacciones pueden afectar tanto a la toxicidad y eficacia de los propios citostáticos como a la de otros medicamentos involucrados en la terapia oncológica. Los fármacos implicados con mayor frecuencia son los anticoagulantes, antieméticos, antiepilépticos, antibióticos/antifúngicos/antivirales, analgésicos, IBP/anti- H_2 , hipolipemiantes.

Los citostáticos orales con menos interacciones son clorambucilo, hidroxycarbamida, fludarabina, topotecán, mitotano y estramustina; los que tienen más interacciones son los ITK, ciclofosfamida, procarbazona y metotrexato.

De los 38 citostáticos orales, solo 7 deben tomarse con alimentos, 14 se deben tomar en ayunas y el resto (16) pueden tomarse con o sin comida.

El hecho de que exista una interacción no significa que se deba interrumpir alguno de los fármacos, pues hay interacciones que no tienen relevancia clínica. De hecho, las combinaciones que están contraindicadas debido a alguna interacción son una minoría.

El farmacéutico ejerce una labor importante a la hora de prevenir, detectar y/o corregir las posibles interacciones haciendo uso de una atención individualizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Santana Martínez S, Marcos Rodríguez JA, Romero Carreño E. Administración de citostáticos vía oral: interacciones fármacoalimento. Farm Hosp [Internet]. 2015 [citado 5 marzo 2018]; 39(4):203-209. Disponible en: (17) Drigs.com [sede web] New Zealand: Drigsite Trust; 2000 [actualizado mayo 2018; acceso 17 mayo 2018]. Drug Interactions Checker. Disponible en: https://www.drugs.com/drug_interactions.php
2. Citostáticos orales: ¿qué debemos saber?. Boletín INFAC [Revista en línea]. 2014 [citado 27 abril 2018]; 22 (8/9). Disponible en: http://temas.sld.cu/medicamentoterapeutica/files/2015/01/INFAC_Vol_22_N_8_9_citostaticos.pdf
3. Conde Estévez D. La terapia dirigida oral en oncología y hematología [Presentación] L'Acadèmia [Internet] 2014 [citado 1 mayo 2018]. Disponible en: <http://www.academia.cat/files/425-7428-DOCUMENT/Conde1826Nov14.pdf>
4. GEDEFO. Interacciones citostáticos orales vs medicamentos [sede web] Barcelona: GEDEFO; 2014 [citado 10 mayo 2018]. Disponible en: <http://interacitoral.sefh.es/interacciones>
5. Drugs.com [sede web] New Zealand: Drigsite Trust; 2000 [actualizado mayo 2018; acceso 17 mayo 2018]. Drug Interactions Checker. Disponible en: https://www.drugs.com/drug_interactions.php
6. Aldaz Pastor A, Porta Oltra B. Interacciones farmacológicas de la terapia oncológica. En: Girona Brumós L, editor. Introducción a las interacciones farmacológicas. [Internet] Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013. p. 132-183. Recuperado a partir de: <https://bit.ly/2ImK0Dg>
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA [Internet] Madrid: AEMPS [actualizado 2017; citado 3 mayo 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>
8. Carcelero E, Anglada H, Creus N. Guía de interacciones farmacológicas de citostáticos [Presentación] GEDEFO [Internet] 2014 [citado 17 mayo 2018]. Disponible en: <http://interacitoral.sefh.es/sites/default/files/uploads/tabla-interacciones-febrero-2014.pdf>

9. Fort Casamartina E, Arribas Hortiguera L, Bleda Pérez C, Muñoz Sánchez C, Peiro Martínez I, Perayre Badía M, et al. Interacción entre tratamientos oncológicos y soporte nutricional. Nutr Hosp [Internet]. 2016 [citado 6 marzo 2018]; 33(1):50-57. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309245774007>
10. Sánchez Gómez E, Arco Prados Y. Revisión de las interacciones farmacológicas de los fármacos antineoplásicos orales dispensados en un servicio de farmacia. Farm Hosp [Internet]. 2014 [citado 4 mayo 2018]; 38(4): 338-363. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25137168>
11. Braun S, Bauer I, Pannen B, Werdehausen R. Pretreatment but not subsequent coincubation with midazolam reduces the cytotoxicity of temozolomide in neuroblastoma cells. BMC Anesthesiol [Internet]. 2015 [citado 29 marzo 2018]; 15:151. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26475338>
12. Popa MA, Wallace KA, Brunello A, Extermann M, Balducci L. Potential drug interactions and chemotoxicity in older patients with cancer receiving chemotherapy. J Geriatr Oncol [Internet] 2014 [citado 6 abril 2018]; 5(3):307-314. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4154059/#idm139750811139920title>
13. Spring LM, Zangardi ML, Moy B, Bardia A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. Oncologist [Internet]. 2017 [citado 29 marzo 2018]; 22(9): 1039-1048. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5599204/>

ANEXOS

EJEMPLOS	
SUSTRATOS CYP3A4	Estatinas, budesonida, clopidogrel, everolimus, ivabradina, ranolazina, amiodarona, dronedarona, tamoxifeno, doroquina, dextrometorfano, astemizol, cisaprida, ciclosporina, pimozida, tacrolimus, sirolimús, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, docetaxel, quinidina, diltiazem, nifedipino, verapamilo, midazolam
SUSTRATOS CYP2C8	Glitazonas, repaglinida, paclitaxel.
SUSTRATOS CYP2D6	Metoprolol, nebivolol, tamoxifeno, tramadol, codeína, lidocaína, fluoxetina, vincristina
SUSTRATOS CYP2B6	Bupropión, efavirenz, metadona
SUSTRATOS CYP1A2	Agomelatina, alosetrón, duloxetina, melatonina, ramelteón, tacrina, tizanidina, teofilina
SUSTRATOS gp-P	Digoxina, aliskireno, colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina, everolimus, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazol, ranolazina, sirolimus, sitagliptina, topotecán
SUSTRATOS BCRP	Topotecán, metrotexato, mitoxantrona, rosuvastatina, sulfasalazina, digoxina, dabigatrán, everolimus, sirolimus
SUSTRATOS OATP1B1	Bosentán, glibenclamida, repaglinida, estatinas y valsartán
SUSTRATOS OCT1	Metformina
SUSTRATOS OCT2	Creatinina sérica

Anexo 1. Ejemplos de sustancias sustratos de diversas isoenzimas y transportadores.(7,8,10)

EJEMPLOS	
INHIBIDORES gp-P	Ciclosporina, lapatinib, verapamilo, colchicina, everolimus, dabigatran, topotecan, ketoconazol
INHIBIDORES CYP1A2	Fluvoxamina, ciprofloxacino
INHIBIDORES CYP3A4	Ciprofloxacino , ketoconazol, fluconazol, ritonavir, macrólidos, aprepitant, ciclosporina, lapatinib, efavirenz, nevirapina, inhibidores de la proteasa, verapamilo
INHIBIDORES CYP2D6	Abiraterona, imatinib, gefitinib, nilotinib, dextrofano, paroxetina, citalopram, quinidina, cloranfenicol, cimetidina, ranitidina
INHIBIDORES BCRP	Ketoconazol

Anexo 2. Ejemplos de sustancias inhibidoras de diversas isoenzimas y transportadores. (7,8,10)