Hospital Universitario 12 de Octubre
SaludMadrid

Número 7. Septiembre 2020

iMed12

Información de medicamentos del Servicio de Farmacia

INTERACCIONES DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA CON ANTINEOPLÁSICOS: LO QUE HAY QUE SABER

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) han sido aprobados y financiados por el Sistema Nacional de Salud para prevención de ictus y de embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular y para prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Los ACOD presentan la ventaja, frente a los antagonistas de la vitamina K, de no requerir la monitorización de la razón internacional normalizada (INR) y presentar, a priori, menos interacciones (como por ejemplo, con alimentos). Aún así, los ACOD son sustratos del CYP450 y de la glicoproteína P (gp-P) y además pueden tener interacciones en otras etapas distintas al metabolismo y presentar también interacciones farmacodinámicas.

El paciente onco-hematológico puede ser en ocasiones un paciente polimedicado, anticoagulado y por tanto, susceptible a que se produzcan interacciones farmacológicas. Siendo frecuentes las dudas respecto a las interacciones en la consulta de Oncología y en otros ámbitos del paciente onco-hematológico, resumiremos la farmacocinética de rivaroxabán, apixabán, dabigatrán y edoxabán y sus interacciones más relevantes con los tratamientos antineoplásicos en este número del boletín iMed12.

Algunos puntos clave:

- Los pacientes onco-hematológicos tienen mayor riesgo tromboembólico y de sangrado.
- Los ACOD son sustratos de la gp-P y los inhibidores del factor Xa además lo son del CYP450.
- Antes de instaurar tratamiento con ACOD se recomienda consultar las bases de datos o al Servicio de Farmacia para evitar posibles interacciones.

¿Qué tipos de interacciones existen?

Existen dos grandes grupos: interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Las interacciones **farmacocinéticas** consisten en la modificación del proceso ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción), alterando la cantidad de fármaco disponible para ejercer la acción terapéutica y/o alterando el tiempo de permanencia del fármaco en el organismo.

En las interacciones **farmacodinámicas** se altera el efecto farmacológico de un fármaco cuando se adiciona otro conjuntamente. Este tipo de interacción puede ser sinérgica o antagónica.

El sexo, edad, características antropométricas, aspectos fisiopatológicos de los pacientes y polimorfismos genéticos influyen en la aparición y consecuencias de las interacciones.

¿Qué papel tiene las enzimas del CYP450?

Son una superfamilia de enzimas cuya función es catalizar las reacciones de biotransformación de fase I, adicionando o exponiendo, mediante reacciones oxido-reducción o hidrólisis, grupos polares para que los xenobióticos sean más fácilmente excretables. Estas enzimas se sitúan ancladas en la membrana plasmática en la cara citosólica, con una amplia distribución en los diferentes órganos y tejidos, aunque son más abundantes en el hígado, seguido del intestino delgado. A través del CYP450 se metabolizan números fármacos, incluidos antineoplásicos.

¿Cuál es el papel de la gp-P?

La gp-P, también conocida como multidrug resistance protein 1 (MDR1) o ATP-binding cassette subfamily B member 1 (ABCB1), es una glicoproteína dependiente de ATP que se encarga de expulsar diversos xenobióticos del interior celular. Se encuentra principalmente distribuida en el tracto gastrointestinal, hígado y riñón.

Además se ha relacionado su sobreexpresión en determinados tumores con la causa de la resistencia a la quimioterapia al limitar su entrada al interior celular. Su inhibición o inducción puede producir alteración en la biodisponibilidad de diversos fármacos.

¿Qué características hacen peculiares a los pacientes onco-hematológicos?

Los pacientes onco-hematológicos reúnen diferentes características que hacen que se deba tener especial cuidado para evitar la aparición de interacciones medicamentosas, entre ellas:

- El uso conjunto de multitud de fármacos para el tratamiento del cáncer como antineoplásicos, hormonas, antibióticos, antifúngicos, analgésicos…
- Uso de **medicina alternativa** en ocasiones.
- Presencia de **comorbilidades** que conlleva el uso de fármacos.
- Uso de fármacos de **estrecho margen terapéutico**.
- Deterioro orgánico que afecta a la farmacocinética de los fármacos.

¿Los pacientes onco-hematológicos tienen el mismo riesgo tromboembólico y de sangrado que el resto de pacientes?

Las complicaciones tromboembólicas son un fenómeno frecuente en los pacientes onco-hematológicos, incrementando su morbilidad y mortalidad. Aproximadamente el 20 % de los episodios tromboembólicos se desarrollan en relación con un cáncer activo. Este incremento se debe a que el tumor produce un estado de **hipercoagulabilidad**, se produce un daño en el endotelio vascular y estasis local de flujo sanguíneo.

Continúa en página 3

A su vez, en estos pacientes puede aparecer aplasia medular o trombopenia que aumentan el riesgo de sangrado. El uso de algunos fármacos, como los inhibidores del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), también aumenta este riesgo. Por todo ello, la anticoagulación en estos pacientes es complicada, siendo necesario tener en cuenta todos estos factores y otros como posibles interacciones.

¿Cuáles son las características farmacocinéticas a tener en cuenta en los ACOD?

Los tres inhibidores del factor Xa se metabolizan por el CYP450 y son sustratos de la gp-P, se ha demostrado en diferentes ensayos que el área bajo la curva (AUC) y la concentración plasmática máxima (Cmáx) de rivaroxabán, apixabán y edoxabán se incrementan con inhibidores potentes del CYP3A4 y gp-P. La coadministración de inductores del CYP3A4 puede disminuir sus concentraciones plasmáticas. Los tres fármacos se excretan vía biliar y renal, por lo que alteraciones en estos órganos puede disminuir su excreción y aumentar sus niveles plasmáticos.

A pesar de la alta unión a proteínas plasmáticas de rivaroxabán y apixabán, no hay bibliografía que demuestre interacción por desplazamiento de su unión a estas proteínas.

Dabigatrán no se metaboliza vía CYP450 pero sí es sustrato de la gp-P, por lo que hay que prestar especial atención a posibles interacciones cuando se administre concomitantemente con inductores o inhibidores de la gp-P. Su excreción es principalmente renal por lo que alteraciones del riñón pueden aumentar su concentración plasmática. Aunque los inhibidores de la bomba de protones (IBP) disminuyen su absorción, esta diminución no se considera clínicamente relevante.

Ninguno de los ACOD se recomienda usar junto con anticoagulantes parenterales debido al efecto aditivo que pueden tener. En general, al pasar de un anticoagulante parenteral a un ACOD se recomienda interrumpir el anticoagulante parenteral e iniciar el ACOD en la hora de la siguiente dosis programada del anticoagulante parenteral. Las principales características farmacocinéticas de los ACOD se recogen en la tabla 1.

	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
$t_{máx}$ (h)	1-2	3-4	1-2	0,5-2
Biodisponibilidad (%)	60-80	50	62	5-7
Alimentos	Con alimentos	Con o sin alimentos	Con o sin alimentos	Con alimentos
IBP y anti-H_2	No afecta	No afecta	No afecta	No afecta
Vd (L)	50	21	107	60-70
Unión a proteínas Plasmáticas (%)	90	87	55	30
$t_{1/2}$ (h)	5-9	12	10-14	12-14 h
Clp (L/h)	10	3,3	22	6
Vía de eliminación	Hepática (28%) y renal (66%)	Hepática y renal (27%)	Hepática y renal (50%)	Principalmente renal
Metabolismo	CYP3A4, 2J2, gp-P y Bcrp	CYP3A4/5, gp-P y Bcrp	Hidrólisis, conjugación CYP3A4/5 (<10%) y gp-P	gp-P
$T_{máx.}$: tiempo al que se alcanza la concentración plasmática máxima; IBP: inhibidor de la bomba de protones; Vd: volumen de distribución; $t_{1/2}$: semivida de eliminación; Clp: aclaramiento plasmático; gp-P: glicoproteína P; Bcrp: proteína de resistencia al cáncer de mama.				

Tabla 1. Características farmacocinéticas de los ACOD.

¿Qué interacciones hay descritas entre los ACOD y los antineoplásicos?

Las interacciones clínicamente relevantes entre los ACOD y los antineoplásicos y su manejo se recogen en la tabla 2. No se conocen interacciones entre los ACOD y antieméticos (antagonistas selectivos 5-HT3, metoclopramida, dexametasona y antagonistas del receptor NK1).

¿Dónde se pueden consultar otras interacciones?:

Las fichas técnicas de los medicamentos tienen un apartado específico de interacciones, donde se describen las principales, sus mecanismos y en caso necesario el ajuste de dosis.

Para consultas específicas se pueden chequear las interacciones en la web de Lexicomp® Drug Interactions ó en la web https://cancer-druginteractions.org/ de la universidad de Liverpool.

También se puede consultar cualquier duda al Servicio de Farmacia del hospital, al Centro de Información de Medicamentos o la Consulta de Atención Farmacéutica al Paciente Oncológico.

Fármaco	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran	Consideraciones	Manejo
Abiraterona					Abiraterona en un débil inhibidor del CYP2C8	No requiere especial manejo
Cobimetinib					Inductor del CYP1A2. Riesgo de sangrando asociado con vemurafenib	Monitorización de signos y síntomas
Dabrafenib					Inductor de CYP3A4 y CYP2C19	Monitorización de signos y síntomas
Enzalutamida					Enzalutamida es un inductor del CYP3A4 e inhibidor de gp-P	Evitar asociación o de ser necesaria monitorizar posibles signos y síntomas de sangrado
Ibrutinib					Ibrutinib puede producir plaquetopenia y sangrados	Monitorización estrecha de plaquetas
Idelalisib					El principal metabolito de idelalisib es un inhibidor del CYP3A4	Monitorizar posibles signos y síntomas de sangrado
Imatinib					Imatinib inhibe el CYP3A4 y gp-P	Monitorizar posibles signos y síntomas de sangrado
Ipilimumab					Debido a que ipilimumab puede producir perforación gástrica, se recomienda precaución. No estudiada asociación	Monitorización de signos y síntomas
Lapatinib					Inhibidor del CYP3A4 intestinal y gp-P	Monitorizar posibles signos y síntomas de sangrado
Nilotinib					Nilotinib es un inhibidor débil de CYP3A4 y gp-P, e inhibe CYP2C9 y 2C8.	Monitorización de signos y síntomas
Niraparib					Niraparib produce trombocitopenia	Monitorización de plaquetas

Tabla 2. Principales interacciones entre ACOD y fármacos antineoplásicos.

Continúa en la página 5

Viene de la página 4

Fármaco	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran	Consideraciones	Manejo
Olaparib					Olaparib produce trombocitopenia	Monitorización de plaquetas
Panobinostat					Panobinostat puede producir plaquetopenia y sangrados	Monitorización estrecha de plaquetas
Ponatinib					Ponatinib puede producir plaquetopenia y sangrados	Monitorización estrecha de plaquetas
Ribociclib					Inhibidor de gp-P, BCRP y CYP3A4 y 1A2	Monitorizar posibles signos y síntomas de sangrado
Rucaparib					Rucaparib produce trombocitopenia	Monitorización de plaquetas
Tamoxifeno					No se esperan interacciones	No requiere especial manejo
Temsirolimus					Podría aumentar la concentración al inhibir gp-P. No estudiada la coadministración	Uso con precaución
Trametinib					Se han producido casos de hemorragias con trametinib. Podría interaccionar con rivaroxaban y apixaban al inhibir BCRP.	Se desaconseja asociación y en caso necesario monitorización signos y síntomas
Trastuzumab -emtansina					Trastuzumab-emtansina puede producir plaquetopenia y sangrados	Monitorización estrecha de plaquetas
Vemurafenib					Inductor de CYP3A4 e inhibidor de gp-P	Monitorización signos y síntomas
Venetoclax					Inhibidor de gp-P	Separar la toma de ACOD de venetoclax lo máximo posible

Tabla 2. Principales interacciones entre ACOD y fármacos antineoplásicos.

	Contraindicada la asociación
	Potencial interacción clínicamente relevante
	Potencial interacción débil
	No se esperan interacciones

¡Síguenos en twitter!
@farmacia_h12o

Captura este código para descargar la bibliografía:

IMED 12. Publicación del **Centro de Información de Medicamentos** del Servicio de **Farmacia** del **Hospital Universitario 12 de Octubre**. Avda. Córdoba S/N. 28041 Madrid. Autor: Francisco Martínez de la Torre. Coordinado por: Carmen García Muñoz y José Miguel Ferrari Piquero. Tfno: 913908005. E-mail: cgarciam@salud.madrid.org

ISSN 2603-6746