



ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

**DISCURSO DE INGRESO
COMO ACADEMICO DE NUMERO**

**INTERACCIONES FARMACO ALIMENTO
EN ONCOLOGIA**

EXCMO. SR. D. D. VICTOR JIMENEZ TORRES



SARIA60 DE COMPOSTELA, NOVIEMBRE 2007

© N. Víctor Jiménez Torres
Edición de 300 ejemplares

**INTERACCIONES FÁRMACO ALIMENTO
EN ONCOLOGÍA**

I.S.B.N.: En trámite
Depósito Legal: V-4785-2007
victor.jimenez@uv.es

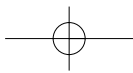
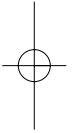
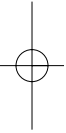
Imprime: La Imprenta Comunicación Gráfica

A Isabel, mi mujer, cuya paciencia y amor se dan la mano.

A mis hijos Isabel M^a, Susana, Beatriz y Víctor, por admitirme y comprenderme.

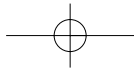
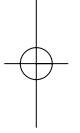
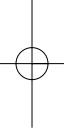
A mis nietas Isabel y Lucía, porque sigan siendo el soplo de aire fresco en la familia.

A los profesionales sanitarios para que le hagan un "hueco" en sus conocimientos a las interacciones fármaco alimento.

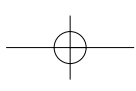
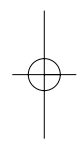
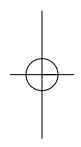


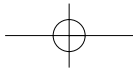
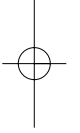
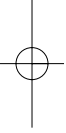
ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. Preámbulo | 11 |
| 2. Introducción | 15 |
| 3. Factores determinantes de las interacciones fármaco alimento . . | 21 |
| 3.1. Modificación de los procesos LADME | 24 |
| 3.2. Biodisponibilidad y bioequivalencia en las interacciones fármaco alimento | 30 |
| 3.3. Clasificación de las interacciones fármaco alimento | 32 |
| 4. Tratamiento antineoplásico oral e interacciones fármaco alimento | 37 |
| 4.1. Biodisponibilidad y bioequivalencia de los inhibidores de la tirosin quinasa administrados con alimentos y en ayunas | 41 |
| 5. Actuaciones clínicas ante interacciones fármaco alimento | 49 |
| 5.1. Información al paciente oncológico | 53 |
| 6. Epílogo | 57 |
| 7. Bibliografía | 61 |



Discurso del
Excmo. Sr. D. N. VÍCTOR JIMÉNEZ TORRES





1. Preámbulo

*"Pasan las aguas por el cauce
Y no terminan de pasar;
Más si de un agua no bebimos
Nunca aquel agua tornará"*

*Invitación a la vida
Rafael Laffón
Sevilla, 1895-1978*

Excmo. Presidente de la Academia de Farmacia Gallega
Excmos. e Ilmos. Académicos
Familiares, Amigos y Compañeros
Señoras y Señores

Iniciar en esta ciudad el discurso de ingreso como académico correspondiente de la Academia de Farmacia de Galicia, rodeado de amigos, de compañeros y de la familia, invita a contar mi vida y eso sería relatar lo que se fue. Consecuentemente, superaré las emociones y los sentimientos que embozan mi alma en este momento y aprovecharé su fuerza emocional para dar la mejor respuesta posible a la responsabilidad asumida con ésta Corporación.

Cuando hace unos meses comencé a preparar este discurso; a pensar en sus tiempos y en sus momentos, la primera reflexión me llevó a los poetas que escriben sobre la vida. De estos seleccioné a Violeta Parra y a Rafael Laffón, ambos cercanos a mi época, casi coetáneos, en los que reconozco la fuerza de sus poemas dedicados a la vida y que me permiten seguir soñando, como en este momento.

Este acto, ante todo, es el resultado de la decisión que los doctos integrantes de esta Academia emitieron sobre mi persona y la trayectoria asistencial, docente e investigadora que he desarrollado. Pero también explica que hoy esté dirigiéndome a todos ustedes y que mi primera manifestación sea expresar mi alegría por formar parte de esta Institución, joven y dinámica, comprometiéndome a estar presto a sus demandas.

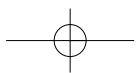
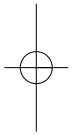
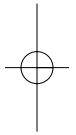
Mientras llega ese momento, es tiempo de expresar a mi paisano el profesor Dr. D. Jesús Angel Simal Lozano, manchego de raíces y gallego de convicción, mi cariño por sus palabras de bienvenida a esta Institución y por su esfuerzo para llenarlas de un contenido que, en buena medida, es consecuencia de la amistad iniciada en la ya lejana segunda mitad de los años 60 del siglo pasado, en nuestra siempre recordada "Fonseca".

Hoy es un día propicio para reafirmar mi gratitud a mi mujer Isabel y a mis cuatro hijos, dos de ellos (Isabel y Susana) nacidos en esta hermosa ciudad de Santiago de Compostela, a la que tan cerca del corazón llevamos toda la familia. Porque esta ciudad ha sido y es parte fundamental de nuestras vidas, por las oportunidades y las vicisitudes que forjaron los cimientos del ya largo recorrido de vida realizado y que he tenido la fortuna de disfrutar. Es, igualmente, un buen momento para el recuerdo a mis padres que hicieron lo posible y a veces lo imposible para que desde nuestra tierra manchega y mi pueblo de Socuéllamos, me desplazase hasta Galicia.

Llegué a ésta ciudad con 19 años, en octubre de 1961 y durante 13 años crecí personal, familiar y profesionalmente con la ayuda de muchos profesores y compañeros, con los que afortunadamente he alcanzado una estrecha relación de amistad. Por ello es grande el orgullo que siento al poder agradecerles públicamente el apoyo recibido. Un recuerdo emotivo a mis antiguos compañeros de Química Inorgánica de la Universidad de Santiago de Compostela, en particular al profesor doctor D. Jaime González Carreró, mi primer maestro. Me refuerza el sentimiento de amistad expresar mi reconocimiento profesional a los profesores Arias Santos, Calleja Suárez, Fierros, Miñones Trillo, Moreno García, Raviña Rovira y Vila Jato, con los que he compartido situaciones transcendentales en diferentes momentos de mi vida. En este recorrido por mi "paso compostelano", deseo recordar a la Asociación de Estudiantes de Farmacia de la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela, como homenaje a su constitución, a las entrañables sesiones con los compañeros y amigos, algunos ya ausentes, que iniciamos su andadura.

Para concluir este Preámbulo de alegrías y agradecimientos, me satisface igualmente dejar constancia de mi gratitud a mis actuales compañeros del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Valencia y a mis colegas del Servicio de Farmacia

de Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia. Por extensión, a todos los farmacéuticos de hospital de España porque deseo, en este preciso instante, ser su portavoz para hacer público su merecido reconocimiento por la incondicional entrega profesional, por los proyectos realizados y por la ilusión con la que abordan las mejoras de la Farmacia Clínica, en pro de una calidad farmacoterapéutica en proceso constante de mejora cuyo destino final es siempre el paciente.



2. Introducción

El tema elegido para esta disertación, Interacciones fármaco alimento en Oncología, tiene raíces en diferentes disciplinas de las ciencias farmacéuticas y médicas; la amplitud y versatilidad en los conocimientos que se requieren para su descripción e interpretación, le permiten formar parte de los programas de pregrado y postgrado en las Licenciaturas de las Ciencias de la Salud, porque se trata de un tema nuclear para la enseñanza de la farmacología. Además, su identificación en los pacientes es argumento para la toma de decisiones clínicas individuales y para la selección de medicamentos de modo que ante idénticas indicaciones, potencialmente repercute en los costes de medicamentos del Sistema Sanitario y, más importante aún, en el paciente.

Conceptualmente, las interacciones fármaco alimento (iFA) definen cualquier relación fisicoquímica, fisiológica, cinética, dinámica y genética entre los componentes de los medicamentos y de los alimentos, cuando se administran conjuntamente o con escasa diferencia de tiempo (inferior a media hora). Generalmente se inician en el tracto gastrointestinal solapándose con la enfermedad o con el tratamiento farmacológico y, casi nunca se relacionan con el tipo de alimentación por lo que, cuando se desciende al escenario de la práctica asistencial las interacciones fármaco alimento son un tema aparentemente menor¹. Una primera consecuencia de esta situación, considerada por los profesionales de la salud, anecdótica o de escaso interés clínico, es la ausencia de consejo a los pacientes para su prevención.

Las iFA se manifiestan con alta variabilidad en su respuesta clínica, dificultando su relación con el fallo de tratamiento o la toxicidad en el paciente. Actualmente se está empezando a reconocer la importancia de su estudio, planteándose con la misma metodología que soporta los ensayos clínicos con medicamentos^{2,3} ya que proporciona la mejor evidencia científica en fases tempranas^{4,5}. Lamentablemente, la información disponible sobre la mayoría de las más de trescientas iFA descritas^{6,7,8} no se fundamenta sobre estas premisas; por el contrario, en las publicaciones más recientes, se informa sobre su beneficio clínico, gravedad, frecuencia, cambios en los perfiles de eficacia y de seguridad en los pacientes.

Una manera de evaluar la importancia clínica asignada a las iFA se puede extraer de la evolución en el número y clase de artículos registrados en la base de datos de referencia Medline. La documentación que recoge la Tabla 1 se ha generado para el periodo 2002 a 2006, utilizando la estrategia de búsqueda por palabra clave y descendiendo hasta el nivel de antineoplásicos orales a partir de publicaciones sobre nutrición y farmacoterapia. Los límites aplicados a ésta búsqueda han sido: estudios tipo ensayo clínico, realizados en humanos y fecha de publicación.

Tabla 1. Ensayos clínicos publicados en el periodo 2002 a 2006 sobre interacciones fármaco alimento con antineoplásicos orales (Medline).

| Estrategia de búsqueda (palabras claves) | AÑO DE PUBLICACIÓN | | | | |
|--|--------------------|------|------|------|------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| 1. "Nutrition therapy" | 231 | 275 | 278 | 353 | 340 |
| 2. "Food drug interactions" | 36 | 18 | 21 | 28 | 28 |
| 3. "Food drug interactions" AND "Antineoplastic agents" AND oral | 2 | 1 | 2 | 3 | 1 |

Las publicaciones sobre iFA representan alrededor del 10% del total de la búsqueda, con independencia del año estudiado; sin embargo, al aplicar el filtro o requisito en los estudios de la metodología de ensayo clínico, el porcentaje de artículos escasamente alcanza el 1% del total de publicaciones, demostrándose la importante limitación que este aspecto representa para incorporar la información proporcionada a la práctica asistencial.

En este trabajo de revisión se ha obviado establecer diferencia tanto entre el tipo de alimento y de nutriente, como entre medicamento y fármaco, salvo cuando ha sido científicamente necesario para caracterizar las interacciones o sus mecanismos. Además, no se han recogido las interacciones entre los medicamentos y el zumo de pomelo⁹, porque en nuestro medio su consumo es muy inferior a otros zumos y bebidas refrescantes.

El riesgo de la presencia de iFA en los pacientes depende de factores relacionados con el tipo de población¹⁰ y su tratamiento (número de medicamentos y tipo); características genéticas, estado de los órganos

eliminadores y estado nutritivo, de manera que se identifican tres aspectos bien diferenciados: paciente (dimensión clínica); medicamento (dimensión farmacoterapéutica) y alimento (dimensión nutricional), todas ellas íntimamente relacionadas pero con alta variabilidad como consecuencia de los factores galénicos, cinéticos, dinámicos, genéticos y clínicos influyentes^{1,6,7}.

Los pacientes en tratamiento con medicamentos y, en particular, los que padecen enfermedades crónicas, presentan incrementadas las oportunidades de interacción entre los fármacos y los alimentos o suplementos nutricionales, propiciando el desarrollo de interrelaciones de consecuencias clínicas no siempre bien establecidas¹¹. La prevalencia de las iFA es muy inferior (1%) a la de las interacciones entre medicamentos (8-50%) y su gravedad es escasa o nula en el 40% de los casos, moderada en un 50% y menos del 10% de las mismas son consideradas graves; no obstante, se ha descrito un caso con desenlace fatal para Terfenadina, medicamento de estrecho índice terapéutico¹². Los pacientes, en general, no presentan idéntica respuesta a un mismo tipo de iFA; estas diferencias se potencian entre poblaciones dianas de pacientes desnutridos, geriátricos, con cáncer, trasplantados, VIH y entre los que tienen polimorfismos de los genes participantes en las mismas y sus diferencias de expresión, hecho que alcanza cada día más relevancia¹³. Además, las iFA no sólo deben orientarse hacia su capacidad de modificación farmacocinética sino que sus aspectos metabólicos pueden ser relevantes en la respuesta antineoplásica por ser algunos nutrientes capaces de alterar la actividad de enzimas de transporte o metabolizadoras de estos fármacos¹⁴.

Los alimentos (A), sustancias ingeridas por vía oral o los nutrientes, elementos o compuestos químicos necesarios para el metabolismo, presentan propiedades fisicoquímicas y farmacológicas que determinan la respuesta según tipo, cantidad (dosis), forma de presentación (sólido, líquido), método de administración (oral, enteral) y diana terapéutica establecida¹⁵ comprometiendo la generalización de los resultados de las iFA; por tanto, se han de tener en cuenta los hábitos alimenticios y sociales de los pacientes en relación a los catorce o más tipos de alimentos (Tabla 2) diferenciados para describir las iFA^{6,16}.

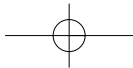
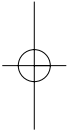
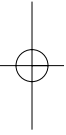
Tabla 2. Tipos de alimentos manejados para definir las interacciones con los medicamentos.

- | | |
|---|-----------------------------|
| • Alimento estándar | • Alimentos con tiramina |
| • Productos lácteos | • Alimentos con vitamina |
| • Alimentos con alto contenido graso | • Alimento con potasio |
| • Alimentos con bajo contenido graso | • Alimentos con ác. Oxálico |
| • Alimentos con alto contenido calórico | • Alimentos con ác. Fítico |
| • Alimentos con pomelo | • Alimentos con dopamina |
| • Alimentos con alto contenido proteico | • Alimentos ácidos |
| • Alimentos con bajo contenido proteico | • Alimentos alcalinos |

Las interacciones metabólicas entre fármacos y alimentos presentan similitud con las interacciones entre medicamentos, ya que tienen los mismos mecanismos y potencialidad de ocasionar en el paciente fallo de tratamiento y morbilidad¹⁷. Los fármacos, con alta variabilidad en su absorción y un ámbito de concentraciones plasmáticas con fuerte correlación para una determinada respuesta clínica, son muy sensibles a modificar el perfil de efectos adversos que presenta. En este grupo de fármacos se sitúan los de índice terapéutico estrecho¹⁸ porque un cambio en su respuesta cinética, cuantificada por el aclaramiento corporal (CI) y el área bajo la curva (ABC), repercutiría de forma importante en su respuesta en términos de eficacia y de seguridad; este mismo comportamiento se espera para los fármacos que generan metabolitos activos¹⁹ y para los profármacos.

La dimensión clínica de las iFA está focalizada en el fallo de tratamiento y en la morbilidad farmacoterapéutica y nutricional en el paciente y de hecho, el esfuerzo y las normativas legales exige para los nuevos medicamentos orales especialmente de estrecho índice terapéutico, demostrar la ausencia de efecto en sus perfiles de eficacia y de 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^{1,18}. La importancia de esta información, en fases tempranas del desarrollo de los medicamentos, es de tal magnitud que es suficiente con recordar que de los doce medicamentos retirados en Estados Unidos entre 1999 y 2002 en cinco de ellos la causa principal era la gravedad de sus interacciones¹³.

En el paciente oncológico las iFA no están suficientemente recogidas por la bibliografía especializada^{14,20} entre otras razones, por los escasísimos estudios clínicos disponibles (tabla 1), realizados en su mayoría a dosis única, con voluntarios sanos y cuya extrapolación, por las condiciones de base reconocidas en estos pacientes, está dificultada. Algunos hechos clave refuerzan la importancia clínica de conocer en este tipo de pacientes el alcance de las iFA²¹; entre estos destacar el incremento en la esperanza de vida, el aumento en la incidencia y la prevalencia de neoplasias en los pacientes de más de 65 años de edad, población que sufre el 50% de los tumores registrados y que en España se estima alcanzará el 20% del total de los habitantes en el 2010; además, en esta población la comorbilidad asociada a la misma es un factor de riesgo añadido²².



3. Factores determinantes de las interacciones fármaco alimento

La dimensión molecular y farmacoterapéutica de la coadministración de medicamentos con alimentos evalúa su extrapolación a resultados de eficacia y de seguridad en los pacientes, manejando los datos de biodisponibilidad, aclaramiento metabólico y variabilidad intraindividual e interindividual de estos parámetros farmacocinéticos²³. El objetivo es establecer la bioequivalencia de la administración del medicamento en condiciones de ayuno y con alimentos^{5,19} explicando, si es posible, el mecanismo de la interacción²⁴. La modificación de su biodisponibilidad, del aclaramiento de los fármacos y de los nutrientes, como medida de la exposición del paciente a estos xenobióticos, se relaciona con las consecuencias clínicas de las iFA y, por ello el objetivo de demostrar la situación de bioequivalencia.

Entre los posibles condicionantes de las interrelaciones (figura 1) farmacocinéticas (PK), farmacodinámicas (PD) y farmacogenéticas (PG) entre fármacos, alimentos, situación clínica y estado nutricional del paciente²⁵, se diferencian dos grandes grupos de factores²⁶; los intrínsecos o relacionados con la respuesta individual del paciente (edad, sexo, situación clínica, genes,) y los extrínsecos o relacionados con los nutrientes y con los fármacos (tipos, dosis, vía de administración y duración del tratamiento)²⁷. Estas interrelaciones están influenciadas, en gran medida, por la variabilidad PK, PD y PG, cuyo conocimiento podría reducir parte de la incertidumbre existente sobre el resultado en el paciente para aproximarse al paradigma de la personalización del tratamiento farmacoterapéutico.

El interés por conocer las interrelaciones descritas se proyecta hacia uno o más de los siguientes objetivos:

1. Disminuir la variabilidad de la respuesta PK, PD e identificar su origen incluyendo, si es posible el polimorfismo genético detectado.
2. Evitar o buscar alternativas tecnológicas, farmacéuticas o farmacoterapéuticas para su eliminación.
3. Prevenir e identificar las iFA de relevancia (seguimiento del paciente).

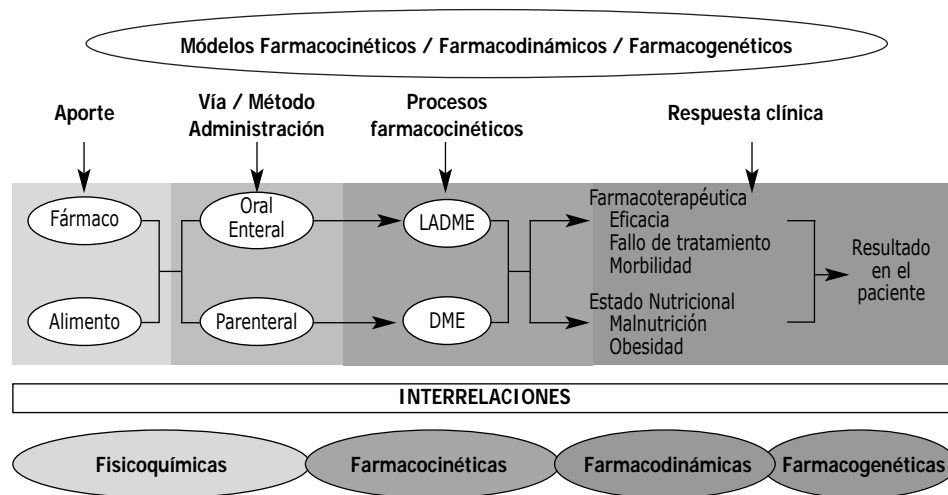


Figura 1. Interrelaciones fármaco alimento, modelado y resultado en el paciente.

La magnitud de la modificación en la respuesta farmacocinética está íntimamente relacionada con la dosis, el intervalo terapéutico, la duración de su respuesta, su actividad como sustrato, inductor o inhibidor de enzimas transportadores (P-gp)¹³, metabólicos (CYP450)²⁸ o de vías metabólicas (Ras); sin embargo, no siempre estos cambios determinan, ni lineal ni proporcionalmente, la gravedad de la modificación farmacodinámica, admitiéndose en este sentido que están menos documentadas que las 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 del tratamiento y de seguridad en el paciente^{2,3,24}. En efecto, para Gefitinib²⁴ un incremento medio en C_{max} del 37%, tan sólo se traduce en un 6% de aumento en los efectos adversos en el paciente. Otro aspecto de interés es el valor de $IC_{50\%}$, concentración de fármaco que inhibe el 50% del crecimiento celular *in vitro*, en relación al dato de concentración plasmática del fármaco en las condiciones menos favorables (no bioequivalencia) de manera que si el $IC_{50\%}$ es superado no hay pérdida de eficacia. A veces, las modificaciones en los parámetros farmacocinéticos descritos resultan beneficiosos para el paciente por reducir la frecuencia o intensidad de los efectos adversos de los fármacos^{2,29}.

La figura 2 describe, de forma general, las interrelaciones descritas y que, potencialmente, trasmite la modificación de los parámetros farmacocinéticos Cl y ABC , a la respuesta del tratamiento en términos de eficacia y de toxicidad. Este planteamiento tiene su base en que la probabilidad de que los pacientes experimenten efectos adversos se incrementa en la misma medida que lo hacen las concentraciones plasmáticas o sanguíneas y por extrapolación la respuesta dinámica, situación que se evidencia para Exemestano cuya absorción está influenciada por los alimentos (aumento de 1,6 veces el valor de F) y tipo de formulación galénica pero esta modificaciones no afectan a su disposición de modo que las diferencias farmacocinéticas no se trasladan a diferencias en su comportamiento clínico³.

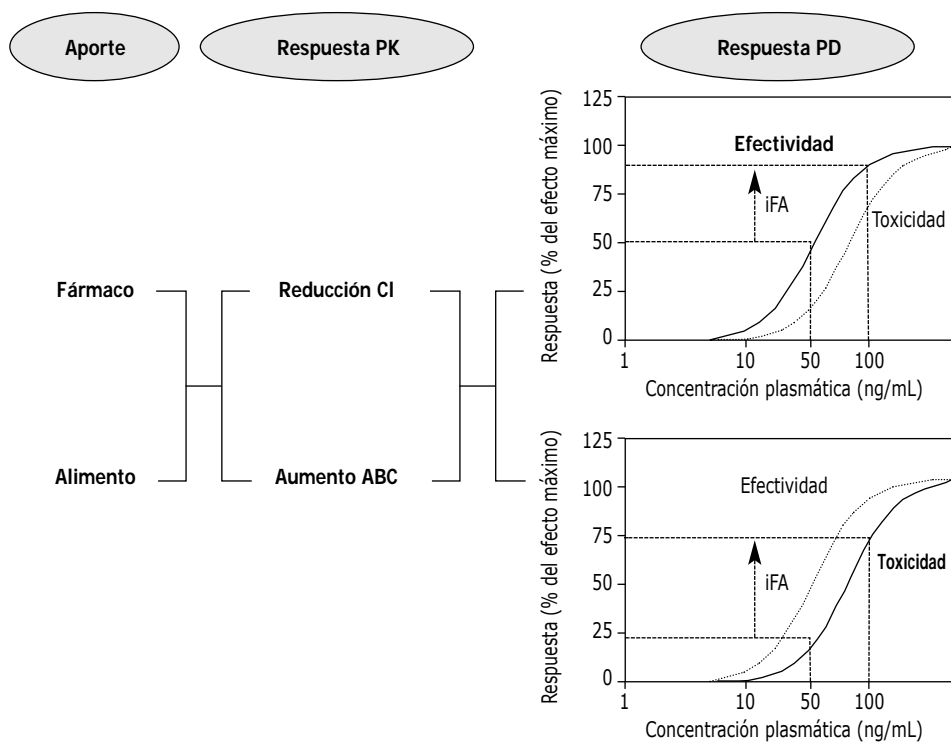


Figura 2. Influencia de las iFA sobre la respuesta farmacocinética (reducción del Cl / aumento del ABC) y su potencial extrapolación farmacodinámica (PD) a la eficacia y toxicidad del fármaco).

3.1. Modificación de los procesos LADME

La vía oral es la forma natural de entrada de los alimentos al organismo y la más utilizada para la administración de medicamentos; la ingesta de ambos (coadministración), proporciona las condiciones para el inicio de modificaciones de uno o más procesos del LADME⁶.

Los factores fisicoquímicos¹⁷ son responsables de incompatibilidad física, por mecanismos de adsorción, solubilización, precipitación y cambios de osmolaridad; o bien, de incompatibilidad química, por hidrólisis y oxidación, alteración del pH, quelación y/o complejación. En ambos mecanismos se propician cambios en la disponibilidad de moléculas libres de los fármacos y nutrientes alterando el proceso de liberación (L) de los componentes. Por ello, un primer paso es conocer y cuantificar los cambios en absorción (A), distribución (D), metabolismo (M) y excreción (E), de los medicamentos (procesos LADME) y, cuando es posible, de los nutrientes^{14,29}, extrapolando esta información a la respuesta clínica en el paciente.

La absorción de los fármacos es generalmente por difusión pasiva y la de los nutrientes por difusión facilitada y por transporte activo (aminoácidos)⁷. Las manifestaciones en el paciente se reflejan mediante cambios en la fracción de la dosis administrada (F) que alcanza intacta la circulación sistémica (biodisponibilidad), en el valor de la concentración plasmática máxima (C_{max}), en el tiempo en alcanzar dicho valor (T_{max}) y en el aclaramiento corporal, sin que pueda establecerse, ni para los fármacos de una misma familia (tabla 3), un comportamiento normalizado en estos parámetros.

En la tabla 3 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 (C_{max}). 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^{1,14}: 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 los fármacos, por la presencia de alimentos, es de escaso valor clínico porque describe el resultado pero no interpreta la magnitud, ni los mecanismos de las iFA.

Tabla 3. 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.

El aumento en la absorción de los fármacos por los alimentos se asocia³⁰, genéricamente, con un incremento en la velocidad de solubilidad, de disolución o de formación en el caso de profármacos. También con una disminución del efecto primer paso, la presencia en la luz intestinal de determinados ácidos grasos procedentes de los alimentos, la unión a lipoproteínas (fármacos lipofílicos) y el aumento del transporte iónico (fármacos hidrofílicos). Mientras que la disminución en la absorción se asocia con la inestabilidad de los fármacos en los jugos gástricos y secreciones pancreáticas y biliares, la unión física o química a componentes presentes en los alimentos y el aumento del efecto primer paso presistémico.

Los alimentos retrasan el vaciado gástrico alcanzando reducciones de hasta el 50% en pacientes con diabetes mellitus⁵; esta condición enlentece la entrada del fármaco y de los nutrientes al intestino delgado traduciéndose en diferencias en el resultado de los parámetros farmacocinéticos descritos. Así, puede aumentar la biodisponibilidad (F) y no modificarse la velocidad de absorción como sucede con Gefitinib²⁴; o bien, prevenir la saturación de los mecanismos de absorción y aumentar la F, especialmente cuando existe ventana de absorción¹⁴.

Otra situación a considerar en este proceso es la influencia de los alimentos sobre la formación y/o absorción de los metabolitos activos de los fármacos padre y sus correspondientes parámetros cinéticos. Esta misma situación, cuando el metabolito tiene una potencia similar al fármaco de origen ha de evaluarse en sus mismas dimensiones; por ejemplo el metabolito SU12662 de Sunitinib, en presencia de alimentos reduce el valor de su C_{max} en un 23%, mientras que el valor de ABC_{last} o ABC hasta el último punto experimental disponible y ABC total (ABC_{∞}), y sus respectivos IC90%, se sitúan entre los valores establecidos (80 a 125%)¹⁹.

El retraso en la absorción de los fármacos por los alimentos, sin cambios importantes en los otros dos parámetros (F y C_{max}), se considera un resultado de menor importancia clínica en Oncología y por ello, diferencias en el valor de T_{max} de 1 o 2 horas, respecto a la situación de ayunas, son irrelevantes. Así sucede con Imatinib mesilato³¹, Vinorelbina² y otros medicamentos³ cuya administración puede indistintamente realizarse con o sin alimentos ya que no se afecta su perfil farmacocinético ni su seguridad; sin embargo, en otros casos, como el Sirolimus es recomendable informar al paciente de esta situación para que siga un criterio único en su ingesta y evitar fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas que pudieran traducir consecuencias clínicas¹⁶. Finalmente, el retraso en la absorción de fármacos que forman parte de la terapia de soporte en el paciente oncológico, como analgésicos y antieméticos, al ser el comienzo de acción dependiente de la velocidad de absorción, su retraso conlleva el mismo resultado en el paciente^{1,10,29}.

La coadministración de los medicamentos con los alimentos se acepta que reduce la variabilidad¹⁴ tanto del ABC como del C_{max} (tabla 3); sin embargo este comportamiento parece ser dependiente de su biodisponibilidad y variabilidad de la misma en condiciones habituales de administración. Así, los alimentos amortiguan, en general, la variabilidad en la absorción en magnitud y en velocidad, para aquellos fármacos que no modifican su absorción o sufren retraso en la misma. De hecho para Temozolamida, con absorción completa y alta velocidad, los alimentos no influyen su perfil cinético¹⁴. Sucede lo contrario en las situaciones de baja o media biodisponibilidad (inferior al 40%) porque podría relacionarse con el aumento del coeficiente de variación⁷ a medida que F disminuye (figura 3).

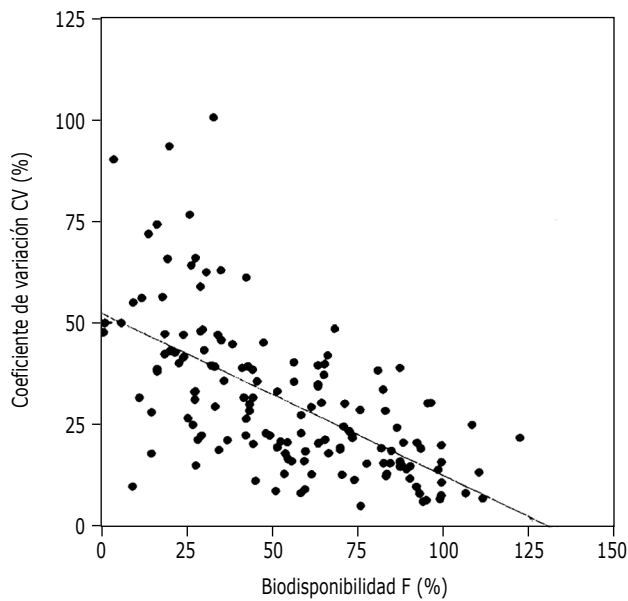


Figura 3. Relación entre porcentaje de biodisponibilidad (F) y su variabilidad interindividual.

Cuando los fármacos se administran por vía oral, la dosis absorbida pasa por el hígado, antes de acceder a la circulación sistémica, por lo que es susceptible de metabolizarse, mayoritariamente, en las células del hígado. La biotransformación de fármacos y los nutrientes, a través de reacciones presintéticas o de conversión de grupos funcionales (fase I), y reacciones sintéticas o de derivatización de grupos funcionales (fase II), como sustratos para los isoenzimas del citocromo P450 y la glicoproteína P (P-gp), representa el denominado efecto de primer paso intestinal y hepático (pérdida presistémica) y determina su biodisponibilidad oral máxima (F) o fracción de dosis administrada que alcanza la circulación sistémica^{13,28}. Los transportadores intestinales, particularmente la glicoproteína (P-gp) MDR1, expresada por el gen ABCB1, es el transportador de la familia ABC (ATP-binding cassette) mejor estudiado y aceptándose potencialidad de interacción con cualquier xenobiótico que sea sustrato, inhibidor o inductor del mismo³².

Los genes que, directa o indirectamente, participan en el transporte de los fármacos están ampliamente distribuidos en el organismo (figura 4) y son altamente polimórficos, condición que en buena parte es responsable de la variabilidad interindividual de la biodisponibilidad de los fármacos y de los nutrientes. Un ejemplo de variabilidad interindi-

vidual importante, hasta 15 veces en el valor de ABC, se presenta en pacientes con tumores sólidos tratados con Gefitinib²⁴. Este hallazgo confirma que la variabilidad en la expresión de los transportadores en el tejido tumoral, puede determinar el acceso del fármaco y condicionar su respuesta que puede ser mayor de la deseada y resultar intolerable por sus efectos adversos.

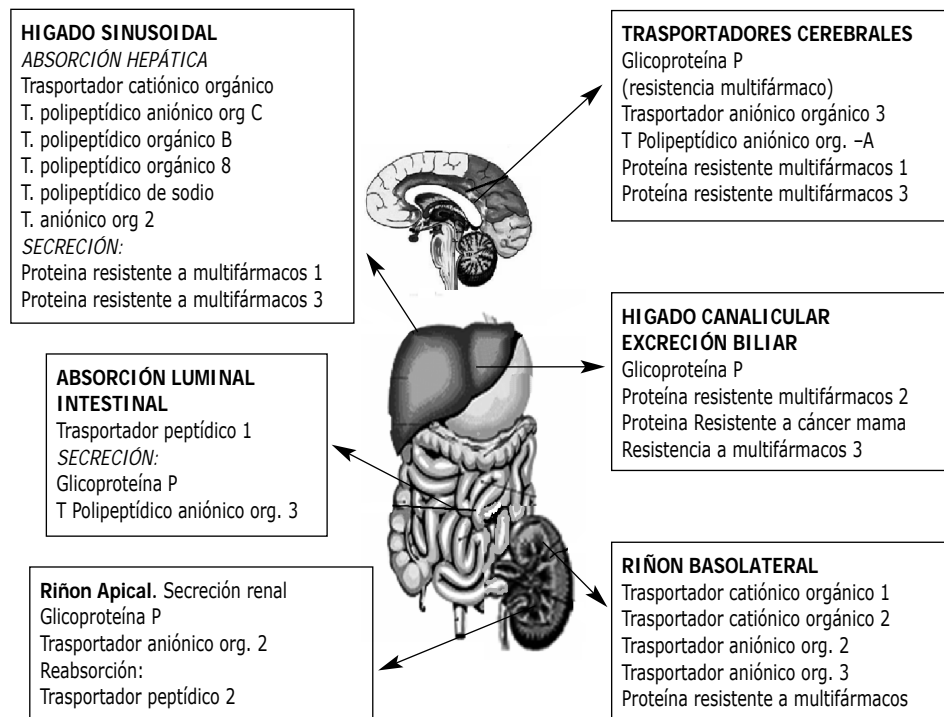


Figura 4. Localización tisular de transportadores y su participación en la disposición (metabolismo y excreción) de los fármacos (adaptada¹³).

La tabla 4 relaciona los antineoplásicos orales disponibles, la mayoría sustrato de isoenzimas del P450 aunque Tretionina y Ciclofosfámid se comportan como inductores de los isoenzimas 3A4 y 2C9, mientras que Tamoxifeno y Anastrozol son inhibidores de estos mismos enzimas³³. Ésta información no es fácilmente actualizable ya que incluso portales especializados en interacciones³⁴, en su última revisión de agosto de 2007, siguen sin incluir a los antineoplásicos en su clásica agrupación de sustrato, inhibidor o inductor.

Tabla 4. Antineoplásicos orales sustrato de algunos de los enzimas del P450.

| 3A4 | 2B6 | 2C19 |
|----------------|----------------|-----------------|
| Bexaroteno | Ciclofosfamida | Ciclofosfamida |
| Busulfano | Genoxal | |
| Ciclofosfamida | Tegafur | 1A2 |
| Erlotinib | | Anagrelida |
| Etopósido | 2C8 | Tegafur |
| Genoxal | Tegafur | Erlotinib |
| Imatinib | | |
| Sorafenib | 2C9 | 1A1, 2E1 |
| Sunitinib | Celecoxib | Dacarbazina |
| Tamoxifeno | Genoxal | |
| Vinorelbina | Paclitaxel | |
| | Tamoxifeno | |

El índice de extracción (E) de los fármacos y nutrientes se relaciona con su aclaramiento intrínseco y el flujo sanguíneo al hígado (1,5 L/min), mediante la expresión recogida en la ecuación 1:

$$F_{bio} = 1 - E = 1 - \frac{Cl_i}{\phi_H + Cl_i} = \frac{\phi_H}{\phi_H + f \cdot Cl_i} \quad \text{ecuación 1}$$

en la que: F_{bio} es la biodisponibilidad oral máxima $F_{bio} = (1 - E_H - E_I)$; E, es índice de extracción; f fracción de fármaco no unida a las proteínas plasmáticas (libre); Cl_i el aclaramiento intrínseco del fármaco igual a f x aclaramiento intrínseco del fármaco libre ($f \cdot Cl_i$) y ϕ_H el flujo sanguíneo hepático (1,5 L/min).

De la ecuación 1 se desprende que la biodisponibilidad oral máxima tiende a la unidad cuando el fármaco tiene una tasa de extracción hepática inferior a 0,3 ($\phi_H \gg f \cdot Cl_i$), mientras que para fármacos de elevada tasa de extracción hepática ($> 0,7$), la biodisponibilidad oral máxima se cuantifica a partir de la ecuación 2.

$$F_{bio} = \frac{\phi_H}{f \cdot Cl_i} \quad \text{ecuación 2}$$

La aplicación de estos comportamientos al resultado de las iFA se han descrito para la mayoría de los fármacos mediante el valor de F (máximo 1) y se recoge más adelante para algunos de los antineoplásicos orales.

3.2. Biodisponibilidad y bioequivalencia en las interacciones fármaco alimento

La FDA recomienda realizar estudios de biodisponibilidad de los medicamentos orales, en situación de ayuno y con alimentos, para demostrar que son *bioequivalentes* ambas situaciones de administración¹⁸. Los estudios en el hombre son el patrón de oro para disponer de valores de referencia en biodisponibilidad ya que los datos *in vitro* (velocidad de disolución) y los obtenidos con modelos animales no se correlacionan con suficiente exactitud^{1,14,23,29}.

La FDA⁶ recomienda que el estudio de las interacciones entre fármaco y alimento sean cruzados, en dosis única, con dos periodos y dos tratamientos, en los que el periodo de lavado no sea inferior a cinco semividas biológicas del medicamento implicado. Los sujetos son voluntarios sanos, en número inferior a 50 en casi todos los estudios, aunque a veces realizados sobre un escaso tamaño muestral. Los parámetros a determinar y cotejar en los sujetos de estudio y para ambas secuencias del mismo son, al menos, C_{max} , T_{max} , ABC_{∞} , ABC_{last} , $t_{1/2}$, Cl/F y las variabilidades interindividuales e intraindividuales (figura 5).

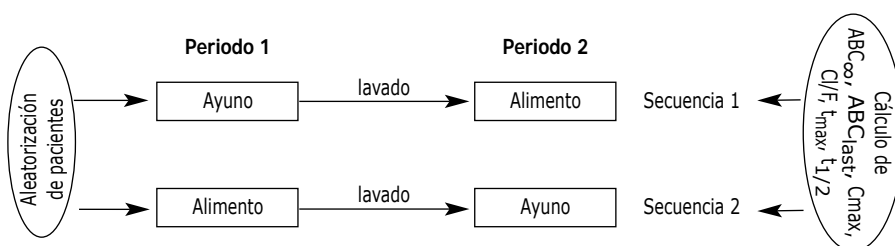


Figura 5. Diagrama de un estudio de bioequivalencia de los fármacos con alimentos.

Los objetivos generales de los estudios de iFA son:

1. Analizar los efectos de los alimentos sobre la biodisponibilidad del medicamento y su perfil farmacocinético, incluido el correspondiente a los metabolitos (en particular con actividad farmacológica).
2. Correlacionar los efectos de los alimentos sobre la variabilidad de la biodisponibilidad oral y de su respuesta farmacocinética y de eficacia y seguridad para el paciente.
3. Considerar la influencia de los alimentos sobre la actividad de la MDRD1 y de los isoenzimas de citocromo P450.
4. Emitir un dictamen de bioequivalencia en ambas condiciones de administración (ayuno y con alimentos)

Las consecuencias clínicas de la modificación de la *biodisponibilidad* para los medicamentos están mejor definidas que para los nutrientes y los suplementos dietéticos, en particular vitaminas y minerales en los que este concepto no está bien establecido^{1,35}. De hecho coexisten controversias respecto a la función beneficiosa de la fracción no absorbida y la cantidad de nutriente en la ingesta o la de asumir, para algunos nutrientes, que a igualdad de absorción no se garantiza igualdad de efectos biológicos, ya que un diferente origen químico de los nutrientes podría explicar diferencias en su comportamiento nutricional^{36,37}.

La biodisponibilidad relativa (F_{rel}) para los medicamentos orales se calcula mediante la ecuación 3, o relación entre los valores de la media geométrica de ABC obtenidos con alimentos (problema ABC_{prob} o ABC_{conA}) y en situación de ayuno (referencia ABC_{ref} o ABC_{ayuno}).

$$F_{rel} = \frac{ABC_{prob}}{ABC_{ref}} = \frac{ABC_{conA}}{ABC_{ayuno}} \quad \text{ecuación 3}$$

Para utilizar los modelos estándar y calcular la bioequivalencia se utiliza la transformación logarítmica de los valores medios de los parámetros farmacocinéticos (ABC o Cmax), ajustados para los efectos de la secuencia y el periodo, y se determina el IC90% del logaritmo del cociente entre problema/referencia. Para interpretar los resultados y tener de nuevo la escala original de los parámetros problema/referencia se realiza el cálculo del antilogaritmo del IC90% y, si está comprendido entre 0,80 y 1,25 se concluye bioequivalencia (ecuación 4); para el cálculo del IC 90% se aplica la ecuación 5.

$$0.8 < \frac{ABC_{conA}}{ABC_{ayuno}} < 1,25 \quad \text{ecuación 4}$$

$$\frac{ABC_{conA} \pm t_{(\alpha,v)} \cdot \sqrt{2Vr/n}}{ABC_{ayuno}} \quad \text{ecuación 5}$$

t representa el valor de t de Student para un nivel de significación α de 0,05; n el número de voluntarios sanos o de pacientes y n los grados de libertad de la varianza residual (V_r) (n-2).

Este planteamiento se asemeja a una situación de bioequivalencia entre medicamentos y por ello alcanza importancia clínica²³ cuando el IC90% de la relación entre la media geométrica del parámetro problema (ABC_{conA} o $Cmáx_{conA}$) y el parámetro de referencia (ABC_{ayuno} o $Cmáx_{ayuno}$) no está comprendido entre 0.8 y 1.25. Se concluye ausencia de iFA o bioequivalencia, cuando la razón de las medias geométricas de los valores del parámetro de ambas situaciones y su IC 90% se sitúa entre los límites de equivalencia aceptados^{2,3}.

Por tanto, las diferencias de la biodisponibilidad en magnitud y en velocidad de los fármacos y de los nutrientes, como consecuencia de iFA bien documentadas, tienen que interpretarse en relación a las distintas situaciones clínicas. Así, los valores de F deben conocerse para sujetos sanos y para pacientes²⁴; deben diferenciarse entre los tratamientos que requieren una respuesta rápida (ansiolíticos) y las que no (antineoplásicos); entre los valores proporcionados con dosis única y los correspondientes a regímenes de dosis múltiples porque en estas, un cambio en la velocidad de absorción no modifica la concentración plasmática media del estado estacionario de los fármacos ni de los nutrientes. Además, es infrecuente encontrar estudios con más de una dosis como, por ejemplo sucede con Vinorelbina² y Gefitinib²⁴. Finalmente, es aún más difícil encontrar estudios que manejen dosis máximas e intervalos terapéuticos cortos, criterios propuestos para identificar sustratos, inductores, inhibidores o, comportamientos diferenciados por patologías y tipos de cáncer¹⁸. Desafortunadamente, este tipo de información no sólo no es habitual en la ficha técnica de los medicamentos, sino que demanda un esfuerzo profesional alto porque las directrices establecidas²³ no tienen suficiente fuerza asistencial^{38,39} trasladando una actitud, sobre este aspecto de la terapéutica, cercana a la indiferencia.

3.3. Clasificación de las interacciones fármaco alimento

Los factores y características que se acaban de enumerar en el apartado 3.1 explican, genéricamente, la mayor parte de los mecanismos de las interacciones fisicoquímicas fármaco alimento utilizándose como punto de partida para su clasificación (tabla 5).

Tabla 5. Clasificación tradicional de las interacciones fármaco alimento.

| |
|--|
| <p>1. Clínica</p> <p>a. morbilidad farmacoterapéutica (fallo o toxicidad del tratamiento)</p> <p>b. morbilidad nutricional (deficiencias y obesidad)</p> <p>2. Farmacoterapéutica:</p> <p>a. sobre fármacos</p> <p>b. sobre nutrientes</p> <p>3. Tecnológica:</p> <p>a. adaptación de las vías (oral, enteral y parenteral) y métodos de administración de los xenobióticos</p> |
|--|

La clasificación de las iFA de la tabla 5, básicamente descriptiva, no incorpora la influencia de la biometría, situación clínica, estado nutricional y tratamiento farmacoterapéutico del paciente. Tampoco contempla si el xenobiótico (nutriente o fármaco), responsable de la iFA, actúa como sustrato, inductor o inhibidor, ni los enzimas o transportadores implicados, ni las consecuencias clínicas en el paciente. Por ello, se proponen nuevas clasificaciones basadas en las interrelaciones farmacocinéticas (tabla 5), farmacodinámicas y farmacogenéticas (tablas 6 y 7).

Tabla 6. Clasificación de las interacciones fármaco alimento según proceso LADME afectado y tipo de alimentación.

| Proceso / Tipo Interacción | Mecanismo | Efecto / Tipo de alimentación |
|--|--|---|
| Liberación (I) Ex vivo | Precipitación Solubilización Quelación Hidrólisis | Presistémico / Alimentación oral y enteral |
| Absorción (II a) In vivo | Inhibición e Inducción enzimática | Presistémico / Alimentación oral y enteral |
| Absorción (II b) In vivo | Transporte activo Secreción intestinal | Presistémico / Alimentación oral y enteral |
| Absorción (II c) In vivo | Desactivación por complejación enzimática | Presistémico / Alimentación oral y enteral |
| Distribución (III) In vivo | Sistemas de transporte Acceso órganos y tejidos | Sistémico / Alimentación oral, enteral y parenteral |
| Eliminación (metabolismo+excreción) (IV) In-vivo | Modulación Antagonismo CEH (flujo biliar) Renal | Sistémico / Alimentación oral, enteral y parenteral |

Tipo I: interacciones ex vivo, tipo II: interacciones que modifican el proceso de absorción, tipo III: interacciones que modifican el proceso de distribución, tipo IV: interacciones que modifican la eliminación.

El efecto de primer paso intestinal y hepático, representado por los citocromos P4503A4, 3A5 y 3A7, responsables, junto a los enzimas 2D6 y 1A2, del metabolismo hepático de cerca del 85% de los fármacos⁴⁰, justifican la propuesta de clasificación de las iFA que se recoge en la tabla 7 y que establece patrones de actuación profesional³³.

Tabla 7. Patrones de las interacciones metabólicas fármaco alimento basados, resultado y actuación profesional.

Patrón 1: Inhibidor añadido a un sustrato

Incremento de las concentraciones plasmáticas del sustrato.
Requiere monitorización y/o disminución de la dosis de inicio en previsión de iFA.

Patrón 2: Sustrato añadido a un inhibidor

Consideraciones semejantes al patrón 1 con la ventaja de conocer la presencia del inhibidor en el tratamiento antes de añadir el sustrato por lo que es menos probable que se produzca iFA.

Patrón 3: Inductor añadido a un sustrato

Reducción de las concentraciones plasmáticas del sustrato a los 7 o 10 días de la asociación y potencial pérdida de la eficacia.
Requiere monitorización y/o aumento de las dosis de sustrato en previsión de iFA.

Patrón 4: Sustrato añadido a un inductor

La presencia continuada del inductor y su no consideración es compatible con fallo de tratamiento con las pautas preestablecidas de dosificación.
Individualizar la dosis del sustrato hasta alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas o efecto clínico deseado.

Patrón 5: Neutralización de la inhibición

La interrupción del inhibidor, en situación controlada de estado estacionario, origina la reanudación de la función de la enzima e inmediatamente se alcanzan concentraciones plasmáticas subterapéuticas y aumenta la formación del metabolito con pérdida de eficacia del tratamiento.

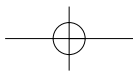
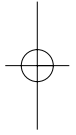
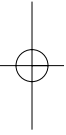
Patrón 6: Neutralización de la inducción

Consideraciones semejantes al patrón 5 si bien la suspensión del inductor reduce gradualmente (durante dos o tres semanas) la cantidad de enzima y aumentan las concentraciones plasmáticas del sustrato con un metabolismo más lento, y posibilita la menor seguridad del mismo.

Finalmente, la clasificación establecida en la tabla 8 está orientada a las consecuencias clínicas en los pacientes previo conocimiento de los factores de riesgo en su estado nutricional, tipo de alimentación y tratamiento farmacoterapéutico. De nuevo se trata de intenciones y no de evidencias ya que no ha sido validada en la práctica asistencial.

Tabla 8. Clasificación de las interacciones fármaco alimento según resultado clínico (potencial o real).

| Factor de riesgo | Interacción con | Consecuencias en el paciente |
|--|--------------------|---|
| 1. Estado nutricional | Fármaco | Fallo de tratamiento Morbilidad farmacoterapéutica |
| 2. Tipo de alimentación | Fármaco | Fallo de tratamiento Morbilidad farmacoterapéutica |
| 3. Nutriente o suplemento específico de la dieta | Fármaco | Fallo de tratamiento Morbilidad farmacoterapéutica |
| 4. Fármaco | Estado nutricional | Modificación del estado nutricional |
| 5. Fármaco | Nutriente | Modificación de la función del nutriente |



4. Tratamiento antineoplásico oral e interacciones fármaco alimento

Actualmente la mayoría de tratamientos antineoplásicos se siguen administrando por vía parenteral, mayoritariamente intravenosa, pero el enfoque tradicional del tratamiento quimioterápico del cáncer, orientado a la muerte de las células malignas y sanas, atacando las diferentes fases del ciclo celular, impidiendo su mitosis o alterando la síntesis, replicación o reparación del DNA, ha cambiado en estos últimos quince años^{14,41}. Por una parte, la vía oral se consolida en los tratamientos de primera línea como sucede con el cáncer colorrectal metastático y Capecitabina, al haberse demostrado que para los profármacos de 5-Fluoracilo y fluoropirimidinas, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, así como los perfiles de toxicidad, no son diferentes de los tratamientos intravenosos⁴². Además, los nuevos antineoplásicos orales, con mecanismos de acción basados en bloquear nuevas dianas terapéuticas o vías metabólicas, se manejan solos o asociados a los esquemas de tratamiento tradicionales por lo que son alternativa terapéutica en crecimiento constante⁴⁰.

La tabla 9 informa con claridad de la consolidación de los tratamientos antineoplásicos orales o en combinación con la quimioterapia intravenosa en el Hospital de Día (pacientes ambulatorios) atendidos en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia. Los datos representan dos cortes transversales de una semana del año 2006 y de la misma semana un año más tarde. Puede apreciarse como la presencia de la vía oral, para el tratamiento del cáncer, pasa de un 8% de pacientes en 2006 a un 18% en 2007; es decir, tres veces más de pacientes en términos absolutos. Este incremento justifica por sí sólo la revisión del estado actual de conocimiento sobre las interrelaciones fármaco alimento en Oncología que aquí se presenta.

Tabla 9. Distribución de pacientes, según tipo de administración del tratamiento antineoplásico recibido en Hospital de Día del Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia (2006 y 2007).

| Tratamiento antineoplásico | Semana 16 (20-10-2006) | | Semana 15 (19-10-2006) | |
|----------------------------|------------------------|-------|------------------------|-------|
| | n | % | n | % |
| Solamente Vía IV | 79 | 91,86 | 94 | 82,46 |
| Vía IV y oral | 2 | 2,33 | 9 | 7,9 |
| Solamente Vía oral | 5 | 5,81 | 11 | 9,65 |
| Total | 86 | 100 | 114 | 100 |

La utilización de antineoplásicos orales es tanto más importante cuanto menores sean los cambios en sus perfiles cinéticos respecto a la vía intravenosa y debería estar restringida cuando la biodisponibilidad fuese menor del 20-30% de las dosis administradas. Las características farmacocinéticas ideales requeridas a estos medicamentos son buena biodisponibilidad, escasa variabilidad interindividual e intraindividual y no acumulación en el organismo. También se busca en estos antineoplásicos orales la facilidad en el diseño de las pautas posológicas cuyo paradigma sería la dosis fija diaria, con independencia de los factores biométricos de los pacientes a tratar^{27,41}. Esta condición tampoco se presenta en estos tratamientos y obliga a manejar criterios posológicos que originan problemas de adherencia¹⁴ en situaciones de práctica asistencial. Estos problemas también aparecen por trastornos gastrointestinales (irritación, náuseas, vómitos) del medicamento y por las potenciales interacciones con otros fármacos y con los alimentos, que afectan a su biodisponibilidad y de las que se dispone de escasa información o han sido estudiadas sin ajustarse a las directrices establecidas⁶.

La tabla 10 incluye a los ocho antineoplásicos orales más frecuentemente utilizados en doce tipos de cáncer, destacando el cáncer de mama en sus diferentes estadios y el de pulmón por ser los que más alternativas de tratamiento oral disponen en estos momentos, incluidos los que actúan sobre nuevas dianas terapéuticas.

Tabla 10. Relación de antineoplásicos orales y su indicación aprobada por tipos de cáncer.

| Fármaco / Profármaco* | Tipos de cáncer | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|-----------------|------|-----|----------|----------|--------|--------|-----------|--------|-----|-----|----|
| | Cabeza-cuello | Mama | CCR | Gástrico | Páncreas | Ovario | Pulmón | Testículo | Vejiga | LLA | LNH | MM |
| Capecitabina* | No | Si | Si | Si | No | No | No | No | No | No | No | No |
| Ciclofosfamida* | No | Si | No | No | No | Si | No | No | No | Si | Si | Si |
| Erlotinib | No | No | No | No | Si | No | Si | No | No | No | No | No |
| Etopósido | No | No | No | No | No | No | Si | Si | No | No | Si | No |
| Exemestano | No | Si | No | No | No | No | No | No | No | No | No | No |
| Gefitinib | No | No | No | No | No | No | Si | No | No | No | No | No |
| Tegafur* | Si | Si | Si | Si | Si | No | No | No | Si | No | No | No |
| Vinorelbina | No | Si | No | No | No | No | Si | No | No | No | No | No |

CCR: Cáncer colorectal, LLA: Leucemia linfoblástica aguda, LMC: Leucemia mieloide crónica, LNH: Linfoma no Hodgkin, MM: Mieloma múltiple.

Los nuevos antineoplásicos orales se manejan como alternativa o asociados al tratamiento quimioterápico estándar o tradicional; en ambos casos su indicación se apoya en el concepto de personalización del tratamiento⁴³. En este nuevo grupo de fármacos destacan los inhibidores de los receptores de la tirosin quinasa, grupo de proteínas transmembrana relacionadas con la comunicación celular, presentes en diferentes tumores; estos fármacos poseen propiedades antiangiogénicas y antitumorales. A destacar, también, los inhibidores de la vía Ras; el Vorinostat, la Lenalidomida y la Talidomida. Este último estándar de práctica asistencial, asociado a Dexametasona, para el tratamiento del mieloma múltiple⁴⁴.

La importancia del tratamiento antineoplásico oral queda patente en la población pediátrica con leucemia cuya terapia de mantenimiento está facilitada. Otra población que se beneficia de este tipo de tratamiento es la geriátrica⁴⁵, a pesar de reconocerse cambios farmacodinámicos y una disminución global en la absorción oral de fármacos. Por tanto se maneja la vía oral por su comodidad de administración, como alternativa a los tratamientos parenterales o asociados a los mismos, Metotrexato y Etopósido que presentan absorción saturable; Ciclofosfamida que está sujeta a efecto de primer paso y alta variabilidad por los polimorfismos en los genes que codifican la P-gp; Dasatinib con solubilidad pH dependiente y los profármacos Capecitabina, Estramustina y Mercaptopurina, además de Tamoxifeno e inhibidores de aromatasas. Para garantizar la eficacia y seguridad de estos tratamientos se han de prevenir o superar las potenciales desventajas de su elección al presentar, más del 20% de los ancianos, enfermedad digestiva con importantes retrasos en el vaciado gástrico. También porque los tratamientos antineoplásicos orales exigen un buen nivel de adherencia al tratamiento que por pérdida de memoria o por la presencia de disfagia, odinofagia, náuseas o vómitos pueden comprometer el grado de cumplimiento en esta población⁴¹.

Todas estas situaciones demandan un incremento en la atención farmacoterapéutica en la misma medida que la población tratada pasa a ser ambulante, es más anciana y escapa al control exhaustivo de los Hospitales de Día. Como ejemplos se recoge las directrices para el ajuste posológico de Vinorelbina y Etopósido, fármacos con aclaramiento hepático que requiere conocer los valores de bilirrubina y/o transaminasas; si además son profármacos como Ciclofosfamida e Ifosfamida y el paciente oncológico es anciano puede comprometerse su efectivi-

dad al no transformarse toda la dosis en el metabolito activo y desencadenar un fallo hepático. Algo parecido se plantea con Metotrexato, antineoplásico oral con aclaramiento exclusivamente renal o sus metabolitos activos, caso de las Antraciclina o tóxicos como ocurre con la Citarabina a altas dosis²².

Los profármacos merecen una aproximación particular porque formando parte de los tratamientos antineoplásicos orales (tabla 11) requieren, a través de los efectos de primer paso en el tracto gastrointestinal y/o en el hígado, activación farmacológica previamente a alcanzar la circulación sistémica. Éstos procesos presentan una importante variabilidad interindividual²⁸, entre otras causas, por los polimorfismos de los genes que codifican las isoenzimas del citocromo P-450 y la proteína de transporte P-gp que en pacientes oncológicos puede estar sobreexpresada de forma intrínseca o por mecanismos de resistencia a fármacos⁴⁶. En consecuencia su inhibición por los alimentos puede ocasionar fallo de tratamiento y morbilidad farmacoterapéutica¹⁴.

Tabla 11. Profármacos de algunos antineoplásicos orales y procesos metabólicos relacionados.

| Profármaco | Metabolito activo | Proceso de activación |
|------------------------------|---|---|
| Altretamina | Hydroximetil-pentametilmelamina | N-desmetilación oxidativa (hígado y vesícula) |
| Azatioprina | Nucleótido de Tioguanina | Secuencial |
| Capecitabina | Fluoracilo | Secuencial (hígado y tejidos tumorales) |
| Clorambucilo | Acido fenilacético y mostazas | β -oxidación |
| Estramustina, fosfato sódico | Estramustina Estromustina Estrona | Desfosforilación (en TGI) y su oxidación |
| Etopósido, fosf | Etopósido | Desfosforilación |
| Etretinato | Etretin/Isoetretin | Deesterificación |
| Idarrubicina | Idarrubicinol | Reducción |
| Irinotecan | 7-Etil-10-Hydroxicamptothecina | Deesterificación |
| Mercaptopurina | Nucleótidos de Tioguanina | Secuencial |
| Tegafur | Fluoracilo | Oxidación e Hidrólisis (hígado y tejidos tumorales) |

4.1. Biodisponibilidad y bioequivalencia de los inhibidores de la tirosin quinasa administrados con alimentos y en ayunas

Dada la importancia potencial y real de las iFA en los pacientes oncológicos, cumplir con las indicaciones precisas sobre los factores de riesgo que potencialmente pueden provocarlas es un requisito para aproximar el resultado individual al óptimo previsto por el tratamiento y en particular con los fármacos de este grupo que presentan biodisponibilidad variable y absorción no lineal como Lapatinib⁴⁷ y Nilotinib⁴⁸, entre otros inhibidores de la tirosin quinasa. Por ello, los pacientes deben estar informados de sus consecuencias, en términos de eficacia y de seguridad; también respecto a los nutrientes, componentes de su alimentación habitual.

La revisión de todos estos aspectos se ha centrado, preferentemente, en los inhibidores de la tirosin quinasa, por su reciente incorporación a la terapia del cáncer y porque representan a un grupo de anti-neoplásicos en los que continuamente se están ampliando sus indicaciones. La tabla 12 informa de la posología habitual y perfil farmacocinético de los ocho inhibidores disponibles, destacando la diversidad en su biodisponibilidad (F entre 0,49 y 0,98) y el criterio de manejar dosis planas (fijas), cuando su metabolismo es preferentemente hepático (mayor del 70%) en todos los casos de modo que son previsibles iFA de acuerdo con los factores generales previamente descritos. Para Lapatinib y Nilotinib, ambos de absorción variable, no se ha podido disponer del valor de biodisponibilidad en magnitud, pero para este último se ha demostrado que las dosis establecidas y número de tomas al día (una o dos), generan en ambos casos concentraciones plasmáticas superiores al valor C_{50} necesario para inhibir la fosforilación celular de BCR-ABL⁴⁸.

Efectivamente, el comportamiento de los inhibidores de la tirosin quinasa cuando se administran con los alimentos no es general ya que es determinante el tipo de alimento, la dosis administrada y su escasa relación entre modificación de los perfiles cinéticos y la respuesta dinámica^{1,10,19,24}. Por ejemplo, la utilización conjunta de dos antineoplásicos orales Lapatinib y Capecitabina, para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastático requiere, antes de iniciar el tratamiento, informar a los pacientes de su manera de administración ya que mientras Lapatinib se debe tomar al menos una hora antes o una hora después de las comidas, Capecitabina se debe administrar con alimentos o hasta media hora tras su ingesta¹⁴. Otra interrelación del factor de crecimiento epidérmico en el entorno de las iFA es que al ser diana de los inhibidores de la tirosin quinasa pueden provocar síndrome de malabsorción de aminoácidos en estos pacientes²⁹.

Tabla 12. Posología y perfil farmacocinético de los inhibidores de la tirosin quinasa en su indicación de antineoplásicos.

| Fármaco | Posología | Perfil farmacocinético |
|--------------|---|---|
| 1. Dasatinib | dosis fija 70 mg/12 h 90 mg/12 h 100 mg/12 h | Metabolismo hepático 70% F oral (0,8) Eliminación renal 4% |
| 2. Erlotinib | dosis fija 150 mg/24 h | Metabolismo hepático, intestinal, tejido pulmonar hasta 90% F oral (0,6) Eliminación renal 8% |
| 3. Gefitinib | dosis fija 250 mg/24 h | Metabolismo hepático 90% F oral (0,6) Eliminación renal <4% |
| 4. Imatinib | dosis fija 400 mg/24 h 600 mg/24 h 800 mg/24 h | Metabolismo hepático 70% F oral (0,98) Eliminación renal 13% (5% inalterado) |
| 5. Lapatinib | dosis fija 1.250 mg/24 h (x 5 días) | Metabolismo hepático Absorción incompleta y Biodisponibilidad variable Eliminación renal <2% |
| 6. Nilotinib | dosis fija 400 mg/12 h | Metabolismo hepático F oral (0,49) Eliminación renal 19% |
| 7. Sorafenib | dosis fija 400 mg/12 h | Metabolismo hepático Cl/F (33,6 L/h) |
| 8. Sunitinib | dosis fija 50 mg/24 h (x 4 semanas) | Eliminación renal 16% |

En la tabla 13 se realiza una aproximación al estado actual de información sobre las consecuencias de las iFA cuando se administran simultáneamente estos fármacos con los alimentos; los datos manejados son el tipo de alimento y el porcentaje de cambio en los valores de referencia para ABC, C_{max} y T_{max},^{19,24,31,49,50}. Los estudios se han realizado, en la mayoría de los casos, con dosis única y sujetos sanos. Se ha hecho un esfuerzo para clasificar su gravedad potencial (riesgo) asumiendo el criterio establecido por una base de datos electrónica⁸.

Conocer el valor del cambio en ABC, C_{max} y Cl, bajo condiciones de ayuno o con alimentos, es importante porque determina la magnitud de la iFA y orienta sobre el tipo de inhibidor o inductor responsable de esos cambios. Así, la FDA¹⁸ clasifica al componente inhibidor de fuerte si eleva 5 o más veces el valor ABC de referencia o disminu-

ye hasta el 80% el CI del fármaco; se considera inhibidor moderado si el cambio es igual o mayor de 2 veces y menor de 5 veces para ABC y la reducción del CI se sitúa entre 50-80%; finalmente se considera inhibidor débil si el cambio de ABC es igual o mayor a 1,25 veces y menor de 2 veces para ABC y la reducción del CI se sitúa entre 20-50%. Esta clasificación, sin embargo, no es determinante para la toma de decisiones clínicas y en la práctica asistencial, cuando no se dispone del resultado de bioequivalencia y no hay evidencia para la ausencia de correlación entre este dictamen y su respuesta clínica, indicarle al paciente si debe tomar el medicamento con las comidas, en ayunas o indistintamente es inconsistente y de resultado incierto. Para alcanzar este criterio o paradigma de la decisión ante una potencial o real iFA, se debe disponer del IC90% de la razón de los valores de ABC o de C_{máx} obtenidos con sujetos sanos o pacientes, en las dos condiciones estudiadas (alimentos y ayuno)¹⁸.

Tabla 13. Interacción de los inhibidores de la tirosin quinasa con los alimentos y su gravedad potencial.

| Fármaco | Tipo de alimento | Parámetros farmacocinéticos | | | Población (N) | R |
|--------------------------|------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------------|---|
| | Contenido graso | ABC (%) | C _{máx} (%) | T _{máx} (%) | | |
| Dasatinib | Alto | + 14 | SD | SD | Sanos (SD) | L |
| | Bajo | + 21 | SD | SD | Sanos (SD) | L |
| Erlotinib | SD | + 33 | SD | SD | SD | M |
| Gefitinib ^{1,2} | Alto | + 32 | + 37 | NA | Sanos (26) | L |
| Imatinib ³ | Alto | - 7,4 | - 11 | + 1,5 | Pacientes (10) | L |
| Lapatinib | Bajo | + 300 | + 250 | SD | SD | M |
| | Alto | + 400 | + 300 | SD | SD | M |
| Nilotinib ⁴ | Alto | + 82 | SD | SD | Sanos (92) | M |
| Sorafenib | Alto | - 30 | SD | SD | SD | M |
| Sunitinib ⁶ | Alto | + 18 | + 9 | NA | Sanos (16) | L |

Información extraída de las fichas técnicas y referencias citadas en el apartado de bibliografía. SD: sin datos. NA: no afecta la biodisponibilidad del fármaco; ausencia de iFA. R: riesgo Gr: grave, los efectos de la interacción pueden ocasionar efectos nocivos que pueden obligar a la hospitalización, ocasionarle lesiones irreversibles, fallo del tratamiento y en casos extremos la muerte del paciente. No deben asociarse. M: moderado, los efectos de la interacción pueden obligar a tratar los efectos adversos, que no se preven graves. L: leve, los efectos de la interacción se consideran tolerables. No requiere intervención. ND: no determinado, no se ha establecido todavía el riesgo de la interacción, generalmente por falta de documentación acerca de la misma.

La tabla 14 recoge el valor de ABC^∞ , en presencia y ausencia de alimentos y, su razón, para cuatro antineoplásicos orales, junto con el dictamen de bioequivalencia correspondiente. El Exemestano es un inhibidor de la aromatasas tipo I, utilizado en el tratamiento de cáncer de mama³; los dos inhibidores de la tirosin quinasa seleccionados (Gefitinib y Sunitinib) se han ensayado en el tratamiento de cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer colorectal y, finalmente, Vinorelbina², citotóxico derivado semisintético de la vinca, utilizado en el tratamiento de cáncer de mama y de pulmón no microcítico.

Tabla 14. Valores medios y desviación estándar (DE) del área bajo la curva (ABC) de Exemestano, Gefitinib, Sunitinib y Vinorelbina en presencia y ausencia de alimentos, con dictamen de bioequivalencia.

| Antineoplásico oral | ABC (Media y DE) | | | | Razón de C _{max} | IC 90% de C _{max} | BE (0,8 a 1,25) |
|---------------------|------------------|-------|-----------|-----|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| | Con alimentos | | En ayunas | | | | |
| Vinorelbina | 373,3 | 125,8 | 444,2 | 184 | 0,84 | 0,69-1,14 | NO |
| Exemestano | 41,3 | 3,4 | 29,7 | 2,2 | 1,39 | 1,21-1,60 | NO |
| Gefitinib | 3.118 | SD | 2.281 | SD | 1,36 | 1,24-1,51 | NO |
| Sunitinib | 1.765 | SD | 1.489 | SD | 1,12 | 1,08-1,16 | SI |

F: biodisponibilidad; ABC: área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (ng x h/ml); SD: sin dato; IC90% de ABCr: razón del ABC con alimentos y en ayunas; BE: criterio de bioequivalencia.

Los datos de la tabla 14 para Gefitinib confirman que el valor superior (1,60) de su IC90% supera el límite predefinido (1,25); el dictamen es bioinequivalencia respecto a su administración con o sin alimentos (ayuno). Los autores del trabajo²⁴ justifican el resultado de 1,60 por la mayor solubilidad del fármaco, en presencia de los ácidos biliares tras la ingesta de grasas con los alimentos, concluyendo que la biodisponibilidad no está afectada por los alimentos a pesar del incremento medio del 37% descrito para el ABC. Este hallazgo no lo consideran clínicamente significativo, por lo que recomiendan su administración sin precaución respecto al horario y tipo de alimento. Una reflexión sobre este hallazgo es su repercusión sobre la extendida práctica asistencial en Oncología de reducir un 25% la dosis, de uno o más de los componentes de un esquema farmacoterapéutico, generalmente para mejorar la tolerancia del paciente al tratamiento por reacciones adversas, pero sin evidencia científica porque se desconoce como, por ejemplo, para este fármaco que hasta un 37% de

incremento medio en el ABC no hay cambios en su respuesta. En resumen, quedarían invalidadas en la práctica las reducciones de hasta un 25% de la dosis por toxicidad, al menos para Gefitinib o fármacos clasificados por la FDA⁵¹ de inhibidor enzimático bajo o moderado (incremento de 2 a 5 veces el valor de ABC), situación que, de momento, ha de esperar a disponerse de mayor información en muestras importantes de pacientes.

Para Exemestano se presenta la misma situación anterior por lo que el dictamen estricto sería, igualmente de bioinequivalencia para su administración con alimentos respecto a ayunas o alejarlo dos horas tras su ingesta. Los autores³ concluyen que la modificación farmacocinética de Exemestano, cuando se administra con alimentos e identificada mediante cambios en ABC (+ 39%) y en el Cmax (+ 59%), debida a un retraso en el vaciado gástrico, no se traduce en diferencias farmacodinámicas por mantener su actividad inhibidora de la aromatasa periférica con concentraciones plasmáticas por encima de 22,1 pg/ml (C_{50}): En consecuencia puede administrarse indistintamente ya que el factor alimento o ayuno afecta a la biodisponibilidad pero no a la disposición corporal del fármaco.

Para la Vinorelbina su no bioequivalencia se produce porque el valor inferior del IC90% no está incluido en los límites establecidos 0,8-1,25. Los límites inferiores de los correspondientes IC90% de Cmax y ABC_{last} quedan por debajo del límite inferior requerido. Para los autores² este hallazgo no invalida la administración con alimentos de Vinorelbina porque las diferencias no son estadísticamente significativas, situación que anteponen al criterio de bioequivalencia. Mayor argumento para su ingesta con alimentos se extrae de la menor probabilidad de vómitos en los pacientes ponderando el resultado farmacodinámico sobre el farmacocinético.

La tabla 15 establece, a partir del valor medio de Cmax, en condiciones de ayuno y con alimentos, la razón de este parámetro farmacocinético y su IC90% calculado como se ha descrito anteriormente. La última columna informa del dictamen estricto de bioequivalencia; se ha indicado no bioequivalencia (bioinequivalencia) cuando uno o los dos límites del respectivos del IC90% no estaban incluidos en el ámbito aceptado.

Tabla 15. Valores medios y desviación estándar (DE) de la concentración plasmática máxima (Cmax) de Exemestano, Gefitinib, Sunitinib y Vinorelbina en presencia y ausencia de alimentos, con dictamen de bioequivalencia.

| Antineoplásico oral | Cmax (Media y DE) | | | | Razón de Cmax | IC 90% de Cmax | BE (0,8 a 1,25) |
|---------------------|-------------------|------|-----------|------|---------------|----------------|-----------------|
| | Con alimentos | | En ayunas | | | | |
| Vinorelbina | 83,8 | 64,8 | 88,4 | 52,4 | 0,94 | 0,67-1,28 | NO |
| Exemestano | 17,7 | 4,5 | 11,1 | 1,3 | 0,69 | 0,49-1,14 | NO |
| Gefitinib | 137,6 | SD | 104,4 | SD | 1,32 | 1,16-1,50 | NO |
| Sunitinib | 27,6 | SD | 25,1 | SD | 1,04 | 0,97-1,11 | SI |

Cmax: concentración plasmática máxima alcanzada (ng/ml); SD: sin dato; IC90% de Cmax_r: razón de la Cmax con alimentos y en ayunas; BE: criterio de bioequivalencia.

A efectos de facilitar su comprensión, los IC90% de la razón de los parámetros medios de ABC y Cmax, para los cuatro fármacos descritos en la tabla 14 y en la tabla 15, se han representado en las figuras 6 y 7, respectivamente. Puede apreciarse que los límites de los segmentos de Exemestano, Gefitinib y Vinorelbina superan las líneas horizontales representativas del 0,8 y 1,25 y son clasificadas de no bioequivalencia.

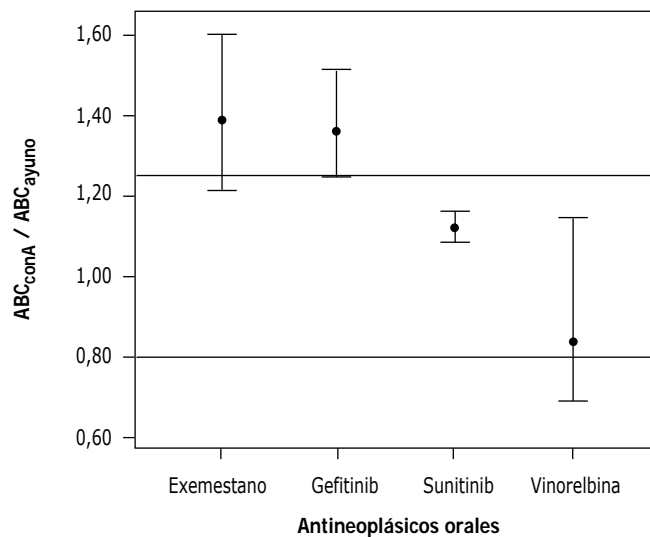


Figura 6. IC90% de la razón de ABC medio, en presencia y ausencia de alimentos, para Exemestano, Gefitinib, Sunitinib y Vinorelbina.

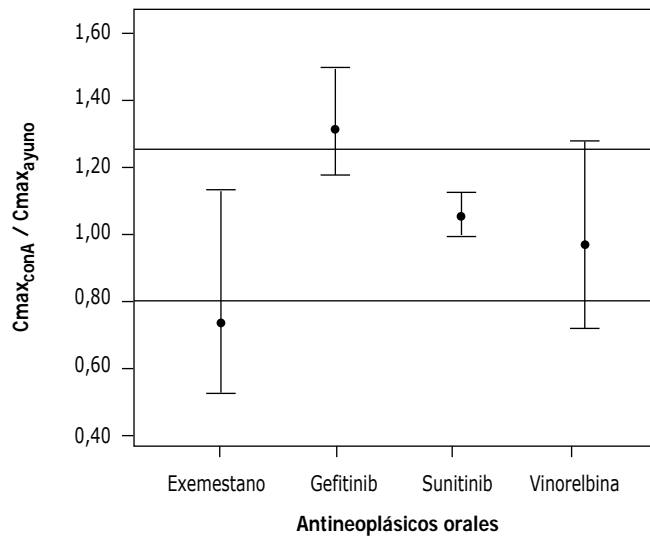
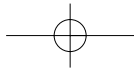
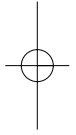
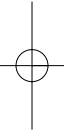


Figura 7. IC90% de la razón de Cmax medio, en presencia y ausencia de alimentos, para Exemestano, Gefitinib, Sunitinib y Vinorelbina.

Los fármacos, cuyos valores medios y/o límites del IC90%, inferior o superior, se sitúan por encima o por debajo del ámbito 0,8 a 1,25, son considerados no bioequivalentes en las condiciones del ensayo. En las figuras 6 y 7 se aprecia que la condición de bioequivalencia sólo se cumple para un fármaco (Sunitinib).



5. Actuaciones clínicas ante interacciones fármaco alimento

El tratamiento antineoplásico del paciente oncológico incluye, mayoritariamente, medicamentos de absorción variable, estrecho índice terapéutico y metabolitos activos; su exposición al fármaco (ABC) y aclaramiento corporal total (Cl) del mismo, está íntimamente correlacionado con la eficacia/seguridad de manera que la magnitud de la absorción es determinante de la respuesta (supervivencia). Por el contrario, el Cmax y por supuesto el Tmax, serían de importancia para la terapia de soporte (analgesia y antiemesis) que recibe el paciente. Cualquier iFA se considera clínicamente significativa si se altera la respuesta del tratamiento evaluada en términos de eficacia o de seguridad, incluyendo en esta valoración el estado nutricional del paciente.

La detección e identificación de pacientes, con potenciales problemas relacionados con las iFA, es uno de los estándares establecidos por la "Joint Comisión on Accreditation of Healthcare Organizations" (JCAHO)⁵², con mayor dificultad de cumplimiento. Ésta situación, a la luz de reciente informe de ASPEN³⁸ y la Guía Clínica canadiense³⁹, ambos sobre prácticas de seguridad en nutrición parenteral y enteral, no consideran la importancia clínica de las iFA retrasando su potencial mejora asistencial ya que este aspecto debería estar documentado y evaluado de forma continuada en pacientes con tratamientos prolongados y fármacos de las características señaladas.

La prevalencia de pacientes con riesgo de iFA no está bien establecida aunque se estima que hasta el 10% de los pacientes ingresados, en tratamiento con medicamentos y nutrición oral, enteral o parenteral estarían potencialmente sujetos a sufrir una iFA⁶. Una aproximación a la frecuencia de pacientes (porcentaje) con soporte nutricional y oportunidades de mejora en su tratamiento integral, incluidas las iFN, se ha extraído de una población de 2.535 pacientes no críticos, ingresados en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia en el periodo 2002-2006. Los valores registrados en la base de datos electrónica del aplicativo Farmis®-Atefarm® de IMF (Valencia), indican una media de $3,96 \pm 1,6$ pacientes (IC95% 2,56 - 5,36), con soporte nutricional, que podrían mejorar su tratamiento. Las iFA se incluyen en estos valores pero, desafortunadamente, no se han diferenciado en los registros indicados.

Para establecer la predicción de potenciales iFA y alcanzar un buen diagnóstico en los pacientes, se debería normalizar los procedimientos de identificación de los factores de riesgo o predisponentes como edad, sexo, raza, genética y estado clínico y nutritivo del paciente⁵⁴. Además, es necesario revisar la información disponible de cada medicamento y alimento componente del tratamiento para, ante iFA reales, dar respuesta a las cuestiones siguientes⁶:

1. Existe asociación consistente entre la administración del medicamento el tipo de alimentación y el resultado adverso observado en el paciente.
2. Existe relación temporal.
3. La asociación es verosímil.
4. Persiste la situación, real o potencial, de interacción fármaco alimento.
5. Es posible establecer su inicio, gravedad y prevención.

De forma general, los grupos de población con mayor susceptibilidad a las iFA son los niños, los trasplantados, los ancianos y los pacientes con variantes genéticas relacionadas con los procesos metabólicos, en situación de fallo de órganos, desnutrición, enfermedades crónicas o en situación crítica, polimedicados con fármacos de estrecho índice terapéutico, o que requieran garantizar concentraciones medias o mínimas efectivas¹⁰. En estas subpoblaciones, pequeños cambios en el ABC o en las concentraciones plasmáticas (ej. metotrexato) pueden llegar a modificar la eficacia y la seguridad del tratamiento. Sin embargo, no es posible su generalización ya que para el dasatinib⁵³, un aumento en el ABC de hasta un 21%, cuando se administra junto a alimentos de bajo contenido graso, no se reconoce ningún grado de modificación clínica en su respuesta. Algo similar se ha descrito para iFA de Exemestano³ que se garantiza el C_{50} o concentración inhibitoria estrogénica y por tanto la respuesta en el paciente; también para Nilotinib, a pesar de su absorción saturable y por tanto variable, las dosis establecidas garantizan concentraciones plasmáticas superiores al C_{50} necesario para inhibir la fosforilación celular de BCR-ABL⁴⁸.

Establecer un procedimiento normalizado para abordar las iFA no es tarea fácil porque, aún cuantificando los cambios de los parámetros farmacocinéticos básicos y su mecanismo, la significación clínica de una interacción concreta, no es directamente imputable al cambio de del parámetro limitando su especificidad como indicador universal de

iFA. Así, la variabilidad interindividual del ABC de Gefitinib es hasta el 200%, manteniéndose prácticamente constante su semivida biológica, evidenciando que los cambios en la exposición del paciente al fármaco se deben al proceso de absorción y metabolismo de primer paso más que a cambios en su aclaramiento corporal. Este ejemplo de alta variabilidad intraindividual exige evaluar caso a caso para considerar la magnitud de la respuesta, su influencia en el ámbito terapéutico del fármaco implicado y en la respuesta en el paciente. A su vez, este ejemplo no inhabilita la posibilidad de aplicar algunas de las directrices propuestas para la identificación de pacientes con potenciales iFA, tal y como describe la tabla 16.

Tabla 16. Estrategias para el manejo de las interacciones fármaco-alimento con significación clínica.

Mantener el régimen posológico y realizar seguimiento del paciente en busca de signos y síntomas relacionados con la iFA (ej. monitorizar concentraciones plasmáticas).

Cambiar el régimen posológico utilizando las cuatro alternativas siguientes:

1. Sustituir el fármaco precipitante por otro del mismo grupo terapéutico con distinto perfil de iFA, garantizando la seguridad y la efectividad.
2. Individualizar la dosis del fármaco o nutriente afectado.
3. Suplementar la pérdida o deficiencia de nutrientes.
4. Cambiar la vía y/o método de administración del fármaco o nutriente afectado.

La frecuencia del episodio, la probabilidad de que alcance al paciente y su gravedad, caso de afectarle, conforman el índice de priorización de riesgos de las iFA⁵⁴, permiten establecer la calidad intrínseca de los tratamientos farmacoterapéuticos, en sus dimensiones de efectividad y de seguridad. La tabla 17 describe los riesgos comparados descritos en la bibliografía referenciada en esta revisión, de las iFA y la modificación de la respuesta en los pacientes para ocho inhibidores de la tirosinquinasa (Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib, Imatinib, Lapatinib, Nilotinib, Sorafenib y Sunitinib), ocho vitaminas (vitaminas E, A, K, B6, B12, Niacina, Ácido fólico y Ácido ascórbico) y cuatro minerales (Calcio Hierro Magnesio Zinc)^{9,35}. Estos datos sólo tienen alcance cualitativo y su agrupación en términos de eficacia y de seguridad ha sido establecida para simplificar su presentación. De estos datos, con las limitaciones y sesgos señalados, se extrae una primera conclusión respecto al paciente tratado con antineoplásicos orales; es decir, el paciente que sufre una iFA con estos fármacos tiene potencialidad de que el cambio en su respuesta afecte, casi un trescientos por cien más frecuente, a su seguridad

(62,5%) que a su eficacia, probablemente por la menor facilidad de identificación de ésta última y ser más temprana en su manifestación clínica que la valoración de la efectividad (25%). Las diferencias en el perfil de seguridad y eficacia de las iFA para las vitaminas y minerales se pueden considerar equivalentes. Los porcentajes no suman cien en el primer grupo por no estar descritos riesgos para uno de estos fármacos; por el contrario, superan el 100% para vitaminas y minerales por haberse descrito para un mismo componente ambos tipos de riesgos.

Tabla 17. Distribución de los riesgos potenciales de las interacciones con los alimentos de los inhibidores de la tirosin quinasa versus las vitaminas y los minerales.

| Riesgo potencial de las iFA | Porcentaje de episodios relacionados | |
|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| | Inhibidores TK (n = 8) | Vitaminas y Minerales (n = 12) |
| Seguridad | 62,5 | 43,3 |
| Efectividad | 25,0 | 58,0 |

Las interrelaciones fisicoquímicas alimento medicamento no siempre son negativas y a veces se manejan para amortiguar la frecuencia y gravedad de los efectos adversos (mejorar la seguridad del tratamiento) como sucede con la administración conjunta con los alimentos de Vinorelbina². Así la tabla 18 reduce en más de un 50% los episodios de diarrea y estreñimiento en los pacientes cuando ingieren la medicación con alimentos.

Tabla 18. Distribución porcentual de toxicidades gastrointestinales, grado 2-4 (criterio CALGB/CTC expandido).

| Efecto adverso | En ayunas | Con alimentos |
|----------------|-----------|---------------|
| Diarrea | 17,7 | 6,7 |
| Estreñimiento | 18,7 | 6,7 |
| Náuseas | 35,3 | 26,7 |
| Vómitos | 41,2 | 33,3 |

La toxicidad gastrointestinal de los nuevos fármacos inhibidores de la tirosin quinasa, en particular diarrea que obliga a instaurar un tratamiento antidiarreico y potencial emetógeno, son factores limitantes para la adherencia al tratamiento oral de los pacientes. Esta situación es determinante tal y como se ha evidenciado para Gefitinib en el hasta un 50% de los pacientes incluidos en un EC se retiraron del mismo

por este efecto adverso¹. La tabla 19 informa de la alta capacidad de emetogenicidad de siete inhibidores de la tirosin quinasa, de su frecuencia y potencia, dato que aconseja informar y educar al paciente sobre la mejor manera de administración de estos medicamentos.

Tabla 19. Potencial emetógeno de fármacos inhibidores de la tirosin kinasa.

| Fármaco | Emetogenicidad ^a | Potencial emetógeno (%) ^b | | |
|-----------|-----------------------------|--------------------------------------|---------|---------|
| | | Grados 1 a 4 | Grado 3 | Grado 4 |
| Dasatinib | Muy frecuente | <23 | 1 | 1 |
| Erlotinib | Muy frecuente | 23 | 2 | <1 |
| Gefitinib | Frecuente | 13 | 1 | SD |
| Imatinib | Muy frecuente | SD | SD | SD |
| Lapatinib | Muy frecuente | 26 | 2 | 0 |
| Sorafenib | Muy frecuente | 16 | <1 | 0 |
| Sunitinib | Muy frecuente | 30,8 | 1,2 | 0 |

^a Muy frecuente >1/10; frecuente >1/100, ≤1/10; poco frecuente >1/1.000, ≤1/100; raros >1/10.000, ≤1/1.000; muy raros <1/10.000.

^b Grados según los criterios de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI-CTC).

5.1. Información al paciente oncológico

La mayoría de las Agencias del Medicamento nacionales e internacionales y de los laboratorios farmacéuticos fabricantes de este tipo de medicamentos, disponen en sus portales de Internet información con acceso libre a pacientes y cuidadores, sobre tratamientos antineoplásicos, tipos de cáncer e interacciones entre fármaco y fármaco, siendo escasa la relacionada con alimentos^{55,56}, si bien se informa de líneas específicas para inhibidores de la tirosin quinasa, como Sorafenib, Sunitinib e Imatinib⁵⁷. También se recoge información sobre zumo de pomelo y hierba de San Juan, componentes con importante interacción con las enzimas CYP3A4, 3A5, 3A7; 2D6 y 1A2, responsables de cerca del 85% del metabolismo hepático de los fármacos⁴⁰.

La información a los pacientes oncológicos en tratamiento con anti-neoplásicos orales se dirigen a garantizar su adherencia y reducir la potencialidad de morbilidad farmacoterapéutica inherente a estos tratamientos y la terapia de soporte o coadyuvante que se necesita para su prevención o reducción de los mismos¹⁴. Desafortunadamente, ambos

aspectos están muy poco desarrollados en el paciente oncológico, tanto por el escaso interés profesional sobre estos aspectos, como por los insuficientes estudios científicamente planteados.

La adherencia, definida como el cumplimiento del paciente con el tratamiento al menos el 80% de los días de tratamiento presenta, en general, alta dispersión (20-100%) para los pacientes con quimioterapia oral. Está bien estudiada en mujeres mayores de 65 años y tratamiento con Tamoxifeno, pero al año es sólo del 77% y baja al 50% a los cuatro años de iniciado⁵⁸. La adherencia depende de muchos factores, entre ellos la percepción del paciente sobre los riesgos asociados a la medicación y sus beneficios, sus creencias y aptitudes frente a su enfermedad, el resultado en calidad de vida y conocimiento e información proporcionada por los profesionales que le atienden.

En relación con el tema central de este discurso, las actuaciones asistenciales en el paciente con riesgo, potencial o real, de iFA, se deben orientar a su prevención, considerando las indicaciones marco que sobre estos aspectos recogen las directrices de las Agencias Evaluadoras de medicamentos y las indicaciones de los fabricantes, centrándose las mismas en la administración oral de los medicamentos y la ingesta de alimentos o los horarios de comidas. Así, la FDA⁵⁹ establece cuatro recomendaciones para la descripción en los prospectos de la toma de los medicamentos en relación con los alimentos:

1. Con el estómago vacío o en ayunas (sin alimentos).
2. Indistintamente.
3. Con comidas frugales (bajo contenido calórico o graso).
4. Con alimentos o durante las comidas.

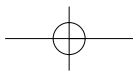
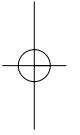
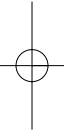
Al revisar el lenguaje y las expresiones utilizadas en los prospectos de los antineoplásicos orales comercializados en España y las correspondientes a los inhibidores de la tirosin quinasa en particular, se han contabilizado hasta diecisiete formas diferentes, algunas confusas y el mayor porcentaje (60%) quedarían englobadas en el grupo "sin alimentos". Esta situación indica, entre otras cuestiones, que no se disponen de estudios con alimentos y significa que no está demostrada su bioequivalencia. Aparentemente se trata de una situación sin importancia, pero estos antineoplásicos, algunos profármacos y con fuerte dependencia de proteínas transportadoras y de enzimas metabolizadoras para desarrollar su actividad^{14,58} pueden modificar su respuesta

como se ha descrito por cambio de forma de dosificación, de tiempo respecto a los horarios de comidas y de tipo de alimentos, tal y como ha quedado descrito a lo largo de este trabajo. En efecto, mientras Vinorelbina y Fadrozol mejoran su tolerancia gastrointestinal con los alimentos, la Capecitabina (profármaco) se debe tomar con 100-200 ml de agua dentro de los 30 minutos después de la comida ya que exhibe una alta velocidad de absorción gastrointestinal afectándose la tasa de metabolización hepática e incrementándose su ABC¹⁴. Esta misma situación para fármacos con absorción completa y rápida (Nalotrexed, Finasterida, Temozolamida) es ideal porque no se ven afectados por la comida.

En la tabla 20 se recoge en detalle las recomendaciones sobre este aspecto, de los fabricantes de inhibidores de la tirosin quinasa, en la que se evidencia que más del 50% de los mismos estarían en "condiciones ideales" ya que se recomienda su administración con o sin alimentos; es decir, quedarían englobados en el grupo "indistintamente" no tanto por su perfil farmacocinético (figuras 6 y 7) como por la ausencia de alteración farmacodinámica en la respuesta. El otro 50% se deben tomar en ayunas o con el estómago vacío evidenciando la ausencia de bioequivalencia con alimentos. Finalmente, para siete de los ocho fármacos se recomienda evitar alimentos y bebidas que contengan zumo de pomelo y, para Imatinib el fabricante recomienda tomar junto con alimentos para minimizar las molestias GI y facilitar su adherencia.

Tabla 20. Guía para evitar las iFA con los inhibidores de la tirosin quinasa.

| Fármaco | Fármaco | Ingesta vs comida |
|-----------|--|---------------------------|
| Dasatinib | Administrar con o sin alimentos. Evitar alimentos que contengan pomelo. | Indistinto |
| Erlotinib | Administrar sin alimentos. Evitar alimentos que contengan pomelo. | 1 h. antes ó 2 h. después |
| Gefitinib | Administrar con o sin alimentos. Evitar alimentos que contengan pomelo. | Indistinto |
| Imatinib | Administrar con o sin alimentos. Evitar alimentos que contengan pomelo. | Indistinto |
| Lapatinib | Administrar sin alimentos. Evitar alimentos que contengan pomelo. | 1 h. antes ó 2 h. después |
| Nilotinib | Administrar sin alimentos. Evitar alimentos que contengan pomelo. | 1 h. antes ó 2 h. después |
| Sorafenib | Administrar sin alimentos. | 1 h. antes ó 2 h. después |
| Sunitinib | Administrar con o sin alimentos. Evitar alimentos que contengan pomelo. | Indistinto |

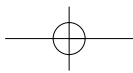
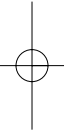


6. Epílogo

Este trabajo de revisión sobre las interacciones fármaco alimento en Oncología, aproxima al lector el estado actual de conocimiento sobre las mismas, ofreciéndole una visión integral de las interrelaciones farmacocinéticas, farmacodinámicas y farmacogenéticas, responsables de las potenciales consecuencias clínicas en el paciente oncológico.

El objetivo de la información recopilada es facilitar la prevención de este tipo de interacciones, para optimizar los beneficios clínicos pre-determinados, para los tratamientos antineoplásicos orales en el paciente. Afortunadamente, la potencial problemática de efectos adversos de estos fármacos, con capacidad para influir en la adherencia del paciente al tratamiento, no debe limitar el crecimiento de la alternativa oral al tratamiento parenteral del cáncer, en particular mama, colon y pulmón.

En estas páginas se recoge, hasta dónde ha sido posible, la información actual que pensamos agrega valor asistencial a la Oncología, conscientes de sus grandes limitaciones. En consecuencia, animamos a los oncólogos, médicos y farmacéuticos, a investigar sobre estos aspectos para enriquecer la práctica asistencial con datos basados en la evidencia que proporcionan los ensayos clínicos y, de este modo, mejorar la calidad farmacoterapéutica que reciben estos pacientes, en particular, la población anciana.



Agradecimientos

Esta revisión ha sido posible por la ayuda de los compañeros, Daniel Almenar, Mónica Ballester, Ainara Echeto, Víctor Jiménez, Matilde Merino, Isabel Romero y Mónica Tallón, cuya colaboración ha determinado su contenido.

Abreviaturas

A: alimentos.

N: nutrientes.

F: fármacos.

iFN: interacción fármaco-nutriente.

iFA: interacción fármaco-alimento.

LADME: procesos cinéticos de liberación (L), absorción (A), distribución (D), metabolismo (M) y excreción (E).

PK: farmacocinética.

PD: farmacodinamia.

PG: farmacogenética.

ABC: área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo.

C_{max}: concentración plasmática máxima.

T_{max}: tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima.

TGI: tracto gastrointestinal.

P-gp: glicoproteína P.

V_d: volumen aparente de distribución.

F: biodisponibilidad.

Cl_p: aclaramiento plasmático.

Cl_H: aclaramiento hepático.

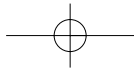
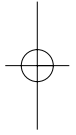
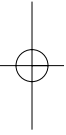
Cl_r: aclaramiento renal.

φ: flujo sanguíneo del órgano eliminador.

Cl_{il}: aclaramiento intrínseco del fármaco libre.

f: fracción de fármaco libre en plasma.

ASPEN: *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition*.



7. Bibliografía

- 1 Santos CA, Boullata JI. An approach to evaluating drug-nutrient interactions. *Pharmacotherapy*, 2005; 25 (12): 1789-1800.
- 2 Bugat R, Variol P, Roche H, Fumoleau P, Robinet G, Senac I. The effects of food on the pharmacokinetic profile of oral vinorelbine. *Cancer Chemother Pharmacol* (2002); 50: 285-290.
- 3 Valle M, Di Salle E, Jannuzzo MG, Poggesi I, Rocchetti M, Spinelli R, Verotta D. A predictive model for exemestane pharmacokinetics/pharmacodynamics incorporating the effect of food and formulation. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2005; 59:3: 355-364.
- 4 Kuppens IE, Witteveen PO, Schot M, Schuessler VM, Daehling A, Beijnen JH, Voest EE, Schellens JH. Phase I dose-finding and pharmacokinetic trial of orally administered indibulin (D-24851) to patients with solid tumors. *Invest New Drugs*. 2007 Jun; 25 (3): 227-235.
- 5 Anderson D, Shelley S, Kellett N, Marshall D, Nimmo W. The Effect of Nateglinide Taken with Food on Gastric Emptying Rates in Healthy Subjects. *Clin. Therapeutics*. 2003; 25 (6), 1722-1738.
- 6 Pronskey Z. *Food Medications Interactions*. 14th edition. 2006. Birchrunville, PA.
- 7 Jiménez Torres NV, Merino Sanjuán M, Ordovás Baines JP, Casabó Alós V. *Interacciones entre alimentos y medicamentos: bases farmacoterapéuticas*. Primera edición 1999. Ed. Nutricia. Madrid.
- 8 www.medinteract.net (consultada septiembre de 2007).
- 9 Adams AM. Influence of Dietary Components on the Gastrointestinal Metabolism and Transport of Drug. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2000 Febr; 22 (1): 131-136.
- 10 Maka DA, Murphy LK. Drug nutrient interactions: a review. *AACN Clin Issues* 2000; 11 (4): 580-589.
- 11 Medical Errors: The Scope of the Problem. *Fact sheet, Publication No. AHRQ 00-P037. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD*. Disponible en: URL: <http://www.ahrq.gov/qual/errback.htm>.
- 12 Jefferson JW. Drug and diet interactions: avoiding therapeutic paralysis. *J Clin Psychiatric* 1998; 59: 31-39.
- 13 Zhang L, Strong JM, Oiu W, Lesko LJ, and Huang SM. Scientific Perspectives on drug transporters and their role in drug interactions. *Mol Pharma*, 2005; 3 (1): 62-69.
- 14 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.
- 15 Schroeder J, Alteheld B, Stehle P, Cayeux MC, Chiolero RL, Berger MM. Safety and intestinal tolerance of high-dose enteral antioxidants and glutamine peptides after upper gastrointestinal surgery. *Eur J Clin Nutr*, 2005; 59: 307-310.
- 16 Zimmerman JJ, Ferron GM, Lim HK, Parker V. The effect of a high-fat meal on the oral bioavailability of the immunosuppressant sirolimus (rapamycin). *J of Clin Pharm*, 1999; 39: 1155-1161.
- 17 Merino M, Pérez JJ, Ordovás JP, Jiménez NV. Interacciones medicamento nutriente en nutrición enteral. En *Mezclas intravenosas y Nutrición Artificial*. Ed. N. Víctor Jiménez Torres. Ed. Convaser, Valencia, 1999, 648-679.

- 18 Guidance for Industry. Drug interaction Studies—Study design, data analysis, and implications for dosing and labelling. (Draft Guidance). USA. FDA. September, 2006. *Clinical Pharmacology*.
- 19 Bello CL, Sherman L, Zhou J, Verkh L, Seraglia J, Mount J, Klamerus KJ. Effect of food on the pharmacokinetics of sunitinib malate (SU11248), a multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor: results from a phase I study in healthy subjects. *Anti Cancer drugs*, 2006, 17: 353-358.
- 20 Murry DJ, Riva L, Poplack DG. Impact of nutrition on pharmacokinetics of antineoplastic agents. *Int J Cancer*, 1998; Suppl 11: 48-51.
- 21 Dharmarajan TS, Kumar A, Pitchumoni. Drug-nutrient interactions in older adults. *Practical Gastroenterology*, 2002; 37-55.
- 22 Albert Marí A, Almenar Cubells D, Ibáñez Cirion JL, Jiménez Torres NV. Tratamiento farmacológico del paciente geriátrico oncológico. En: *Humanización de la Atención Socio-sanitaria*. 1045-1051 Ed. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanidad, 2002.
- 23 Guidance for Industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products—General considerations. *Biopharmaceutics*. CDER. FDA. March, 2003.
- 24 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.
- 25 Murray M. Altered CYP expression and function in response to dietary factors: potential roles in disease pathogenesis. *Curr Drug Metab*, 2006; 7: 67-81.
- 26 Harris RZ, Jang GR, Tsunoda S. Dietary effects on drug metabolism and transport. *Clin Pharmacokinet*, 2003; 42 (13): 1071-1088.
- 27 Jiménez Torres NV. Bases Posológicas en Oncología. Discurso de Ingreso. Real Academia Nacional de Farmacia. Editorial Eir. Valencia, 2007.
- 28 Kharasch E, Walter A, Hoffer C, Sheffels P. Evaluation of first-pass cytochrome P4503a (CYP3A) and P-Glycoprotein activities using alfentanil and fexofenadine in combination. *J Clin Pharmacol*, 2005; 45: 79-88.
- 29 Chan LN. Drug-Nutrient Interactions. En: Shils ME, Shike M and Ross Caballero B. Cousins RJ. eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Philadelphia, PA. Lippincott Williams & Wilkins. 2006: 1539-1553.
- 30 Singh BN, Malhotra BK. Effects of food on the Clinical Pharmacokinetics of Anticancer Agents. *Clin Pharmacokinet*, 2004; 44(15): 1127-1156.
- 31 Peng B, Lloyd P, Schran H. Clinical pharmacokinetic of imatinib. *Clin Pharmacokinet*, 2005; 44 (9): 879-894.
- 32 <http://www.fda.gov/cder/drug/drugInteractions/default.htm> (consultada octubre 2007).
- 33 Wynn G, Cole M. Oncología. En: *Principios de interacción farmacológica para la práctica médica, Guía Breve Citocromo P450, UGT, Glucoproteínas P*. Cozza L, Armstrong C, Oesterheld R, 1.ª edición, Barcelona. Ars Medica, 2006; 287-312.
- 34 www.drug-interactions.com (setiembre 2007).
- 35 Yetley EA. Multivitamin and multimineral dietary supplements: definitions, characterization, bioavailability, and drug interactions. *Am J Clin Nutr*, 2007; 85 (suppl): 269S-276S.
- 36 Heaney RP. Factors influencing the measurement of bioavailability, taking calcium as a model. *J Nutr*, 2001; 131: 1344S-1348S.

- 37 Solomons N, Slavin JL. What impact does stage of physiological development and/or physiological stage have on the bioavailability of dietary supplements? Summary of workshop discussion. *J Nutr*, 2001; 131: 1392S-1395S.
- 38 Jain MK, Heyland D, Dhaliwal R, Day AG, Drover J, Keefe L, Gelula M. Dissemination of the Canadian clinical guidelines for nutrition support: results of a cluster randomised controlled trial. *Crit Care Med*, 2006; 34 (9): 2362-2369.
- 39 Seres D, Sacks GS, Pedersen CA, Canada TW, Johnson D, Kumpf V. Parenteral Nutrition Safe Practices: Results of the 2003 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Survey. *J Parenter Enteral Nutr*, 2006; 30 (3): 259-265.
- 40 Goodin S. Oral chemotherapeutic agents: understanding mechanisms of action and drug interactions. *Am J Health Syst Pharm*, 2007; 64 (9 Suppl 5): S15-24.
- 41 Aisner J. Overview of the changing paradigm in cancer treatment: oral chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm*, 2007; 64 (9 Suppl 5): S4-7.
- 42 Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, Bukowski RM, Cunningham D, Dufour P, Graeven U, Lokich J, Madajewicz S, Maroun JA, Marshall JL, Mitchell EP, Pérez-Manga G, Rougier P, Schmiegel W, Schoelmerich J, Sobrero A, Schilsky RL. 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.
- 43 Simon G, Sharma A, Li X, Hazelton T, Walsh F, Williams C, Chiappori A, Haura E, Tanvetyanon T, Antonia S, Cantor A, Bepler G. Feasibility and Efficacy of Molecular Analysis-Directed Individualized Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 2741-2746.
- 44 www.nccn.org/professionals/physicians_gls/PDF/myeloma.pdf (12 de octubre 2007).
- 45 Thomas JA. Important Drug-Nutrients Interactions in the Elderly. *Drugs & Aging*, 1998, 13 (3): 199-209.
- 46 Yu DK. The contribution of P-glycoprotein to pharmacokinetic drug-drug interactions. *J Clin Pharmacol*, 1999; 39 (12): 1203-1211.
- 47 Tykerb ® Monografía del producto (Lapatinib). Revisado Marzo 2007. FDA.
- 48 Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, Tanaka C, Manley P, Rae P, Mietlowski W, Bochinski K, Hochhaus A, Griffin JD, Hoelzer D, Albitar M, Dugan M, Cortes J, Alland L, and Toman O.G. Nilotinib in Imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive all. *New England Journal Med*, 2006; 354: 2542-2551.
- 49 Swaisland H, Laight A, Stafford L, Jones H, Morris C, Dane A, Yates R. Pharmacokinetics and tolerability of the orally active selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet*, 2001; 40 (4): 297-306.
- 50 Tanaka C, Smith T, Kantarjian H, Giles F, Ottomann O, Bhalla K, Grouss K, Sethuraman V, Thomas K, Schran H. Clinical pharmacokinetics (PK) of AMN107, a novel inhibitor of Bcr-Abl, in healthy subjects and patients with imatinib resistant or intolerant chronic myelogenous leukemia (CML) or relapsed/refractory Ph+ acute lymphocytic leukemia (Ph+ALL). *JCO*, 2006, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 3095.
- 51 <http://www.fda.gov/cder/drug/druginteractions/default.htm> (Acceso 21 de octubre de 2007).
- 52 <http://www.jointcommission.org/Standards/> (Acceso 30 de octubre de 2007).

- ⁵³ *Sprycel*. *European public assessment report of the European Medicines Agency*. Disponible en: URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/sprycel/sprycel.htm>
- ⁵⁴ Borrás Almenar C, Pérez Peiró C. Identificación de pacientes con oportunidades de mejora de la farmacoterapia. En: Jiménez Torres NV, ed. Borrás Almenar C, Climente Martí M, Merino Sanjuán M, coeds. *Calidad Farmacoterapéutica*. Valencia: Universitat de Valencia, 2006.
- ⁵⁵ www.nccn.org/patients (octubre 2007).
- ⁵⁶ www.safemedication.com (octubre 2007).
- ⁵⁷ Bartel SB. Safe practices and financial considerations in using oral chemotherapeutic agents. *Am J Health Syst Pharm*, 2007 May 1; 64 (9 Suppl 5): S8-S14.
- ⁵⁸ Viele CS. Managing oral chemotherapy: the healthcare practitioner's role. *Am J Health-Syst Pharm*, 2007 May 1; 64 (9 Suppl 5): S25-S32.
- ⁵⁹ Manual of polices and procedures. Center for drug evaluation and research. Attachment A. The clinical Pharmacology and Biopharmaceutics (CPB) review template: The question-Based review. (QBR). USA. FDA. April 2004.