

## CITOSTÁTICOS ORALES: ¿QUÉ DEBEMOS SABER?

### Sumario

- INTRODUCCIÓN
- ASPECTOS PRÁCTICOS DE LOS CITOSTÁTICOS ORALES MÁS PRESCRITOS
  - Alquilantes
  - Antimetabolitos
  - Alcaloides de plantas y otros productos naturales
  - Inhibidores de la Tirosin Kinasa (ITK)
  - Otros citostáticos
- MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS CITOSTÁTICOS ORALES
- INTERACCIONES DE LOS CITOSTÁTICOS ORALES
- RECOMENDACIONES AL PACIENTE PARA EL MANEJO SEGURO DE CITOSTÁTICOS ORALES Y GESTIÓN DE EXCRETAS

### INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente, la quimioterapia se ha administrado por vía intravenosa en el ámbito hospitalario; sin embargo, en la última década, debido a la aparición de nuevos agentes terapéuticos de administración oral, se ha producido un aumento importante del uso de los mismos para el tratamiento tanto de procesos neoplásicos como de enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, psoriasis...)<sup>1,2</sup>.

La vía oral presenta numerosas ventajas frente a la vía parenteral, tanto para el paciente como para sus cuidadores: mayor comodidad de administración, participación activa del paciente en su tratamiento, menor interferencia con la vida laboral y social y potencial aumento de su calidad de vida<sup>1-3</sup>. Además, supone para el sistema sanitario reducción de costes en traslados y uso de recursos<sup>1,2</sup>.

A pesar de estas ventajas, hay múltiples factores asociados a la quimioterapia oral que pueden comprometer la seguridad del paciente. Los citostáticos, dado su estrecho margen terapéutico, están habitualmente asociados a un elevado riesgo de efectos adversos, que aumenta cuando son usados en combinación. Además, son susceptibles de presentar interacciones con otros fármacos, alimentos y plantas medicinales, especialmente en pacientes ancianos y polimedicados<sup>3</sup>.

Actualmente existe la creencia errónea de que la quimioterapia por vía oral es más segura y menos tóxica que la administrada por vía parenteral<sup>3</sup>. Sin embargo, mientras la administración por vía intravenosa en el ámbito hospitalario permite una monitorización multidisciplinar y más estricta del proceso, el uso de citostáticos por vía oral en el domicilio es más susceptible de errores de dosificación y falta de comprensión del tratamiento por parte del paciente o su cuidador, lo que puede contribuir a un incremento de la incidencia de efectos adversos e interacciones, con el riesgo de que puedan pasar desapercibidos<sup>1,3</sup>. Además, la posible falta de adherencia a la quimioterapia oral resulta un problema significativo, dado que puede comprometer la eficacia del tratamiento<sup>1</sup>.

El manejo seguro de la quimioterapia oral exige la colaboración de profesionales sanitarios de distintos niveles asistenciales, quienes deberían contar

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

con una adecuada formación y las destrezas necesarias para la utilización de estos fármacos, además de buscar el consejo de profesionales experimentados en caso de considerarlo oportuno. Adicionalmente, cada uno de estos pacientes debería disponer de un plan de tratamiento, detallado y de fácil acceso, que incluyera diagnóstico, fármaco/s, número de ciclos y duración, además de otros tratamientos concurrentes que estuviera recibiendo (p.ej. radioterapia)<sup>2</sup>.

El objetivo de este boletín es abordar de una manera general las condiciones de uso de los citostáticos orales de mayor consumo en nuestro medio (en su mayoría de dispensación hospitalaria), centrándonos especialmente en la detección y manejo de los efectos adversos e interacciones más comunes, y en la manipulación segura de los mismos.

## ASPECTOS PRÁCTICOS DE LOS CITOSTÁTICOS ORALES MÁS PRESCRITOS<sup>3-9</sup>

Esta tabla recoge los principales efectos adversos de los citostáticos orales, así como otras recomendaciones útiles para su manejo. Respecto a las posibles interacciones, sólo se han destacado aquellos fármacos que se deben evitar o aquellos con los que se debe tener especial precaución y su uso implica una monitorización más estrecha. Para una información más completa se recomienda consultar la [ficha técnica de cada medicamento](#) y los links que se muestran en cada apartado.

### ALQUILANTES

Fármaco	Efectos adversos	Recomendaciones
<b>CICLOFOSFAMIDA</b> (Genoxal <sup>®</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Leucopenia y trombopenia</li> <li>– Toxicidad GI<sup>a</sup></li> <li>– Anorexia</li> <li>– Alopecia</li> <li>– Toxicidad renal (cistitis hemorrágica aguda)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tomar con o sin alimentos</li> <li>– Ingesta abundante de líquidos para asegurar diuresis y favorecer la excreción</li> <li>– Evitar hipérico y amiodarona</li> </ul>
<b>CLORAMBUCILO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pancitopenia</li> <li>– Reacciones cutáneas alérgicas (rash)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tomar sin alimentos<sup>b</sup></li> <li>– Conservación en nevera</li> </ul>
<b>MELFALAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Leucopenia y trombopenia</li> <li>– Toxicidad GI<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tomar sin alimentos<sup>b</sup></li> <li>– Conservación en nevera</li> </ul>
<b>TEMOZOLOMIDA</b> (Temodal <sup>®</sup> y EFG)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Neutropenia y trombopenia</li> <li>– Toxicidad GI<sup>a</sup></li> <li>– Anorexia, astenia y fatiga</li> <li>– Cefalea y convulsiones</li> <li>– Sequedad cutánea, rash y erupciones exantemáticas</li> <li>– Aumento de transaminasas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tomar sin alimentos<sup>b</sup></li> </ul>

<sup>a</sup>Toxicidad GI: Toxicidad gastrointestinal (náuseas y vómitos, diarrea, estreñimiento, estomatitis/úlceras bucales, dolor abdominal); <sup>b</sup>Sin alimentos: 1 h antes o 2 h después de las comidas.

### ANTIMETABOLITOS

Fármaco	Efectos adversos	Recomendaciones
<b>CAPECITABINA</b> (Xeloda <sup>®</sup> y EFG)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Toxicidad GI<sup>a</sup> (diarrea)</li> <li>– Síndrome mano-pie<sup>c</sup></li> <li>– Edema</li> <li>– Fatiga, astenia y anorexia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tomar con alimentos</li> <li>– Ingesta abundante de líquidos para prevenir la deshidratación que puede provocar la diarrea</li> <li>– Se debe evitar la exposición al sol. Es aconsejable el uso de cremas de protección solar total</li> <li>– Evitar brivudina, alopurinol y suplementos de ácido fólico</li> <li>– Precaución con anticoagulantes orales, sulfonilureas y fenitoína. Monitorizar INR y niveles de glucosa y de fenitoína</li> </ul>
<b>MERCAPTOPURINA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anemia, leucopenia y trombopenia</li> <li>– Toxicidad GI<sup>a</sup></li> <li>– Hepatotoxicidad</li> <li>– Toxicidad renal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tomar sin alimentos<sup>b</sup> y por la noche. Evitar tomarlo con leche o derivados lácteos, que disminuyen su absorción</li> <li>– Ingesta abundante de líquidos para evitar la nefropatía por ácido úrico</li> <li>– Evitar alopurinol, febuxostat y azatioprina</li> <li>– Precaución con anticoagulantes orales. Monitorizar INR</li> </ul>

.../...

.../...

Fármaco	Efectos adversos	Recomendaciones
<b>METOTREXATO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Leucopenia</li> <li>– Toxicidad GI<sup>a</sup></li> <li>– Toxicidad renal</li> <li>– Malestar general y astenia</li> <li>– Eritema, prurito, urticaria, fotodermatitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tomar con o sin alimentos</li> <li>– Ingesta abundante de líquidos para aumentar el flujo urinario y favorecer la excreción</li> <li>– Evitar AINE<sup>d</sup> a altas dosis</li> <li>– Se debe evitar la exposición al sol. Es aconsejable el uso de cremas de protección solar total</li> <li>– Indicado también en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, psoriasis y artritis psoriásica. En estos casos la administración siempre es semanal</li> </ul>

<sup>a</sup> Toxicidad GI: Toxicidad gastrointestinal (náuseas y vómitos, diarrea, estreñimiento, estomatitis/úlceras bucales, dolor abdominal); <sup>b</sup> Sin alimentos: 1 h antes o 2 h después de las comidas; <sup>c</sup> Síndrome mano-pie = reacción cutánea mano-pie = eritrodisestesia palmo-plantar = eritema acral inducido por quimioterapia; <sup>d</sup> AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

## ALCALOIDES DE PLANTAS Y OTROS PRODUCTOS NATURALES

Fármaco	Efectos adversos	Recomendaciones
<b>ETOPÓSIDO</b> (Vepesid <sup>®</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Neutropenia, leucopenia y trombopenia</li> <li>– Toxicidad GI<sup>a</sup></li> <li>– Anorexia</li> <li>– Alopecia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Para disminuir las náuseas y vómitos, tomar sin alimentos<sup>b</sup>. No tomar con líquidos calientes, ya que se trata de cápsulas blandas y pueden deshacerse</li> <li>– Evitar hipérico y zumo de pomelo</li> <li>– Precaución con anticoagulantes orales. Monitorizar INR</li> </ul>
<b>VINORELBINA</b> (Navelbine <sup>®</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Neutropenia, anemia y trombopenia</li> <li>– Toxicidad GI<sup>a</sup></li> <li>– Astenia, anorexia y fiebre</li> <li>– Alopecia</li> <li>– Pérdida del reflejo tendinoso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Se recomienda tomar con comida ligera. No tomar con líquidos calientes, ya que se trata de cápsulas blandas y pueden deshacerse demasiado rápido</li> <li>– Evitar itraconazol e hipérico</li> <li>– Conservación en nevera</li> </ul>

<sup>a</sup> Toxicidad GI: Toxicidad gastrointestinal (náuseas y vómitos, diarrea, estreñimiento, estomatitis/úlceras bucales, dolor abdominal); <sup>b</sup> Sin alimentos: 1 h antes o 2 h después de las comidas.

## INHIBIDORES DE LA TIROSIN-KINASA (ITK)<sup>e</sup>

Fármaco	Efectos adversos	Recomendaciones
<b>DASATINIB</b> (Sprycel <sup>®</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anemia, neutropenia y trombopenia</li> <li>– Toxicidad GI<sup>a</sup></li> <li>– Erupción, prurito, sequedad de piel</li> <li>– Aumento del riesgo de hemorragia (gastrointestinal, cerebral)</li> <li>– Retención de líquidos (edema pulmonar)</li> <li>– Cefalea, fatiga, anorexia, fiebre</li> <li>– Hipocalcemia e hipofosfatemia</li> <li>– Prolongación del intervalo QT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tomar con o sin alimentos</li> <li>– Evitar rifampicina, hipérico y zumo de pomelo</li> <li>– Evitar el uso concomitante de dasatinib con IBP<sup>f</sup> y antagonistas H<sub>2</sub>. Si antiácido: tomarlo 2 horas antes o 2 horas después de dasatinib</li> <li>– Precaución con anticoagulantes orales. Monitorizar INR</li> <li>– Precaución con fármacos que pueden prolongar el intervalo QT</li> </ul>
<b>ERLOTINIB</b> (Tarceva <sup>®</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Toxicidad GI<sup>a</sup></li> <li>– Rash pustuloso, prurito, sequedad de piel</li> <li>– Conjuntivitis, sequedad ocular, queratitis</li> <li>– Fatiga, anorexia</li> <li>– Enfermedad pulmonar intersticial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tomar sin alimentos<sup>b</sup></li> <li>– Evitar el uso concomitante de erlotinib con IBP<sup>f</sup>. Si antagonista H<sub>2</sub>: tomarlo 10 horas antes o 2 horas después de erlotinib. Si antiácido: tomarlo 2 horas antes o 2 horas después de erlotinib</li> <li>– Evitar rifampicina, hipérico y zumo de pomelo</li> <li>– Recomendar dejar de fumar, ya que las concentraciones plasmáticas de erlotinib en fumadores se reducen respecto a los no fumadores</li> <li>– Precaución con anticoagulantes orales. Monitorizar INR</li> </ul>

.../...

Fármaco	Efectos adversos	Recomendaciones
<b>GEFITINIB</b> (Iressa®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Toxicidad GI<sup>a</sup></li> <li>– Anorexia, astenia</li> <li>– Rash pustuloso, prurito, sequedad de piel</li> <li>– Conjuntivitis, sequedad ocular, queratitis</li> <li>– Enfermedad pulmonar intersticial</li> <li>– Aumento de transaminasas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tomar con o sin alimentos</li> <li>– Si problemas de deglución, dispersar (sin triturar) el comprimido en medio vaso de agua y tomar inmediatamente</li> <li>– Evitar rifampicina, hipérico y zumo de pomelo</li> <li>– Evitar el uso concomitante de gefitinib con IBP<sup>f</sup> y antagonistas H<sub>2</sub>. Si antiácido: tomarlo 2 horas antes o 2 horas después de gefitinib</li> <li>– Precaución con anticoagulantes orales. Monitorizar INR</li> </ul>
<b>IMATINIB</b> (Glivec®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anemia, neutropenia y trombopenia</li> <li>– Toxicidad GI<sup>a</sup></li> <li>– Erupciones exantemáticas, dermatitis</li> <li>– Cefalea, astenia, anorexia, fatiga</li> <li>– Edema</li> <li>– Calambres musculares (hipopotasemia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tomar con alimentos</li> <li>– Si problemas de deglución, dispersar los comprimidos en un vaso de agua o zumo de manzana, remover e ingerir inmediatamente</li> <li>– Evitar rifampicina, hipérico, zumo de pomelo, metoprolol y paracetamol a dosis altas. No utilizar dosis de paracetamol superiores a 1300 mg/día durante más de 7 días</li> <li>– Precaución si tratamiento concomitante con levotiroxina (antagonismo por interferencia con hormonas tiroideas)</li> <li>– Precaución con anticoagulantes orales. Monitorizar INR</li> </ul>
<b>LAPATINIB</b> (Tyverb®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Diarrea</li> <li>– Erupción cutánea</li> <li>– Cefalea y anorexia</li> <li>– Prolongación del intervalo QT, reducción de la fracción de eyección</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tomar sin alimentos<sup>b</sup>, ya que éstos aumentan la absorción, pudiendo incrementar los efectos adversos</li> <li>– Evitar el uso concomitante de lapatinib con IBP<sup>f</sup> y antagonistas H<sub>2</sub>. Si antiácido: tomarlo 2 horas antes o 2 horas después de lapatinib</li> <li>– Evitar hipérico y zumo de pomelo</li> <li>– Precaución con fármacos que pueden prolongar el intervalo QT</li> </ul>
<b>NILOTINIB</b> (Tasigna®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anemia, neutropenia y trombopenia</li> <li>– Toxicidad GI<sup>a</sup></li> <li>– Erupción, prurito, sequedad de piel</li> <li>– Cefalea, mialgia, fatiga</li> <li>– Hiperglucemia</li> <li>– Hiperbilirrubinemia, aumento de transaminasas y lipasa</li> <li>– Prolongación del intervalo QT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tomar sin alimentos<sup>b</sup></li> <li>– Si problemas de deglución, el contenido de cada cápsula puede dispersarse en una cucharadita de puré de manzana y debe tomarse inmediatamente</li> <li>– Evitar rifampicina, hipérico, zumo de pomelo y metoprolol</li> <li>– Precaución con fármacos que pueden prolongar el intervalo QT</li> </ul>
<b>PAZOPANIB</b> (Votrient®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Toxicidad GI<sup>a</sup></li> <li>– Erupción cutánea exfoliativa, síndrome mano-pie<sup>c</sup>, cambios en color de pelo</li> <li>– Anorexia, astenia, fatiga, cefalea</li> <li>– Hipertensión</li> <li>– Aumento de transaminasas</li> <li>– Prolongación del intervalo QT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tomar sin alimentos<sup>b</sup>, ya que éstos aumentan la absorción, pudiendo incrementar los efectos adversos</li> <li>– Evitar hipérico y zumo de pomelo</li> <li>– Evitar el uso concomitante de pazopanib con IBP<sup>f</sup>. Si antagonista H<sub>2</sub>: tomarlo 10 horas antes o 2 horas después de pazopanib. Si antiácido, tomarlo 4 horas antes o 2 horas después de pazopanib</li> <li>– Precaución con estatinas por aumento de transaminasas</li> <li>– Precaución con fármacos que pueden prolongar el intervalo QT</li> <li>– Control de tensión arterial</li> </ul>
<b>SORAFENIB</b> (Nexavar®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Linfopenia</li> <li>– Toxicidad GI<sup>a</sup></li> <li>– Exantema, síndrome mano-pie<sup>c</sup>, alopecia</li> <li>– Hipertensión</li> <li>– Aumento del riesgo de hemorragia (gastrointestinal, cerebral, respiratoria)</li> <li>– Fatiga, dolor</li> <li>– Prolongación del intervalo QT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tomar sin alimentos<sup>b</sup>. Si intolerancia gastrointestinal, tomar con alimentos bajos en grasas (p. ej. pan)</li> <li>– Evitar hipérico y dihidropiridinas</li> <li>– Precaución con anticoagulantes orales. Monitorizar INR</li> <li>– Precaución con fármacos que pueden prolongar el intervalo QT</li> <li>– Control de tensión arterial semanal (primeras 6 semanas de tratamiento)</li> </ul>

.....

Fármaco	Efectos adversos	Recomendaciones
<b>SUNITINIB</b> (Sutent®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anemia, neutropenia y trombopenia</li> <li>– Toxicidad GI<sup>a</sup>, ERGE<sup>b</sup></li> <li>– Decoloración de la piel (amarillenta), síndrome mano-pie<sup>c</sup>, cambio de textura y color del pelo, sequedad de piel</li> <li>– Fatiga, anorexia</li> <li>– Hipertensión, hiperglucemia e hipotiroidismo</li> <li>– Mayor riesgo de hemorragia</li> <li>– Prolongación del intervalo QT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tomar con o sin alimentos</li> <li>– Evitar hipérico y zumo de pomelo</li> <li>– Precaución con anticoagulantes orales. Monitorizar INR</li> <li>– Precaución en pacientes con patología cardiológica (insuficiencia cardíaca, alteraciones del ritmo) y en tratamiento con fármacos que puedan prolongar el intervalo QT</li> <li>– Control de tensión arterial y glucemia</li> </ul>
<b>VEMURAFENIB</b> (Zelboraf®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Toxicidad GI<sup>a</sup></li> <li>– Reacciones de fotosensibilidad severas, rash, prurito, queratosis actínica, hiperqueratosis</li> <li>– Toxicidad ocular</li> <li>– Artralgia, fatiga, mialgia</li> <li>– Carcinoma de células escamosas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tomar con o sin alimentos</li> <li>– Precaución con anticoagulantes orales. Monitorizar INR</li> <li>– Precaución con fármacos que pueden prolongar el intervalo QT</li> <li>– Especial precaución con el sol: utilizar protección solar de pantalla total</li> </ul>

<sup>a</sup> Toxicidad GI: Toxicidad gastrointestinal (náuseas y vómitos, diarrea, estreñimiento, estomatitis/úlceras bucales, dolor abdominal); <sup>b</sup> Sin alimentos: 1 h antes o 2 h después de las comidas; <sup>c</sup> Síndrome mano-pie = reacción cutánea mano-pie = eritrodisestesia palmo-plantar = eritema acral inducido por quimioterapia; <sup>d</sup> ITK. De forma general, los ITK pueden producir toxicidad dermatológica (hipersensibilidad y sequedad cutánea), por lo que con todos ellos se recomienda usar gel de baño sin detergente, champú suave y cremas hidratantes de avena o aloe vera (nunca aplicar aloe vera directamente de la planta). Además, es necesario protegerse del sol con ropa adecuada y crema con filtro de protección total; <sup>e</sup> IBP: Inhibidor de la bomba de protones; <sup>f</sup> ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

## OTROS CITOSTÁTICOS

Fármaco	Efectos adversos	Recomendaciones
<b>EVEROLIMUS</b> (Afinitor®, Votubia®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anemia, neutropenia</li> <li>– Toxicidad GI<sup>a</sup> (úlceras bucales)</li> <li>– Erupción exantemática, prurito</li> <li>– Fatiga, anorexia, edema periférico, astenia, cefalea</li> <li>– Hiperglucemia e hipercolesterolemia</li> <li>– Mayor riesgo de infección (neumonía, sepsis, infecciones oportunistas)</li> <li>– Neumonitis, epistaxis, tos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tomar con o sin alimentos</li> <li>– Si problemas de deglución, dispersar en 30 ml de agua, remover suavemente y tragar inmediatamente</li> <li>– Evitar rifampicina, hipérico, zumo de pomelo y fármacos que puedan causar angioedema (IECA<sup>b</sup>)</li> <li>– Control de glucemia, colesterol y triglicéridos</li> <li>– Úlceras bucales: usar tratamientos tópicos, pero evitar enjuagues bucales que contengan alcohol, peróxido, yodo y derivados del tomillo, ya que pueden empeorar el cuadro</li> </ul>
<b>HIDROXICARBAMIDA = HIDROXIUREA</b> (Hydrea®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Leucopenia</li> <li>– Toxicidad GI<sup>a</sup></li> <li>– Úlceras cutáneas (piernas y pies)</li> <li>– Elevación de niveles ácido úrico, urea y creatinina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tomar con o sin alimentos</li> <li>– Si problemas de deglución, dispersar en un vaso de agua y tomar inmediatamente. Para enmascarar el sabor amargo puede añadirse una gota de sirope o mezclar con una pequeña cantidad de comida</li> <li>– Ingesta abundante de líquidos para asegurar diuresis, especialmente al inicio del tratamiento, y así evitar la nefropatía por ácido úrico</li> </ul>

<sup>a</sup> Toxicidad GI: Toxicidad gastrointestinal (náuseas y vómitos, diarrea, estreñimiento, estomatitis/úlceras bucales, dolor abdominal); <sup>b</sup> IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

### Enlaces con información general de citostáticos orales

**Dípticos de información sobre citostáticos orales (GEDEFO\*):** Información general sobre cada uno de los citostáticos orales. En castellano. Adaptada al lenguaje del paciente.

**Cancer Drug Manual (BC Cancer Agency). Drug Index (Health Professional and Patient):** Información general sobre cada uno de los citostáticos orales. En inglés. Existe una versión para el profesional sanitario y otra destinada al paciente.

\* GEDEFO: Grupo Español de Farmacia Oncológica.

## MANEJO DE EFECTOS ADVERSOS DE LOS CITOSTÁTICOS ORALES<sup>7,10-12</sup>

Numerosos efectos adversos provocados por la quimioterapia oral son el resultado de su actividad tanto sobre las células sanas como sobre las células cancerosas. Los efectos adversos de los nuevos agentes orales difieren, en muchas ocasiones, de la toxicidad habitual de la quimioterapia tradicional.

Los pacientes deben ser informados de la posible toxicidad de su tratamiento y de cómo manejar los efectos adversos que puedan aparecer a lo largo del mismo.

### Enlaces con información general de efectos adversos

**Recomendaciones al paciente para el manejo de efectos adversos de la quimioterapia:** Información general para el manejo de los efectos adversos más frecuentes. Documento elaborado por el Comité de Redacción del INFAC. En castellano.

**Folleto sobre efectos secundarios de la quimioterapia (GEDEFO\*):** Información general sobre el manejo de los efectos adversos. En castellano. Adaptada al lenguaje del paciente.

**Dípticos de efectos secundarios de la quimioterapia (GEDEFO\*):** Información sobre el manejo de cada uno de los efectos adversos (p. ej. diarrea, alopecia,...). En castellano. Adaptada al lenguaje del paciente.

\* GEDEFO: Grupo Español de Farmacia Oncológica.

## INTERACCIONES DE LOS CITOSTÁTICOS ORALES<sup>13-17</sup>

Los citostáticos orales se asocian a interacciones con otros fármacos, alimentos y plantas medicinales, que pueden tanto reducir significativamente la efectividad de los mismos como generar daños importantes en los pacientes.

Por ello, resulta de gran importancia, por un lado, conocer estas interacciones y tenerlas en cuenta a la hora de realizar cambios en los tratamientos farmacológicos de estos pacientes o cuando se perciban toxicidades no esperadas y, por otro lado, educar al paciente, monitorizar los parámetros bioquímicos que puedan verse afectados y, si fuera necesario, considerar otras alternativas de tratamiento.

Los principales procesos farmacocinéticos que pueden verse afectados en las interacciones de los citostáticos orales son:

### Absorción

- Alimentos: la toma concomitante de estos fármacos con alimentos puede modificar su absorción, aumentándola o disminuyéndola.
- Cambios en el pH gástrico: la absorción de numerosos inhibidores de la tirosin-kinasa (ITK) puede verse afectada por el pH gástrico; por ello, su biodisponibilidad puede reducirse de manera significativa en pacientes tratados con antiulcerosos (IBP, antagonistas H<sub>2</sub> y antiácidos).
- Glicoproteína P (P-gp): se trata de un transportador de eflujo presente en numerosos tejidos que participan en los procesos de absorción, distribución y eliminación de fármacos (intestino, riñón, hígado y barrera hematoencefálica). En las células tumorales esta proteína reduce la concentración intracelular de fármaco.

### Metabolismo

- Citocromo P450: es el principal mecanismo de metabolización de los citostáticos orales. Además, algunos de ellos se comportan como inductores o inhibidores de una o más isoenzimas (especialmente CYP3A4), por lo que pueden modificar el metabolismo de otros fármacos.

Entre los diferentes grupos de citostáticos orales, el que más destaca por la variedad e implicación de sus interacciones farmacológicas es el de los ITK.

Varios ITK tienen, además, capacidad de prolongar el intervalo QT. Muchos otros fármacos también producen este efecto, por lo que se requiere especial precaución cuando se usan concomitantemente (ver [INFAC Vol 21, N° 6](#)).



### Enlaces con información general de interacciones

**Consulta de interacciones por fármaco (GEDEFO\*):** Permite consultar las posibles interacciones entre los citostáticos orales y el resto del tratamiento del paciente.

**Tabla general de interacciones (GEDEFO\*):** Tabla que contiene todas las interacciones de los citostáticos orales clasificadas según relevancia clínica y comentarios al respecto.

**Libro «Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª edición» (SEFH\*\*):** Contiene un capítulo general (capítulo 1) donde se describen los mecanismos de interacción farmacológica, los fármacos implicados (tablas 3, 5 y 8) y se indica la actitud clínica a seguir. Además, incluye un capítulo (capítulo 4) específico sobre interacciones farmacológicas de la terapia oncológica.

\* GEDEFO: Grupo Español de Farmacia Oncológica.

\*\* SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

### Recomendaciones específicas relativas a interacciones con fármacos de uso habitual

- **MACRÓLIDOS:** La azitromicina tiene mínimos efectos sobre la isoenzima CYP3A4, por lo que es el macrólido de elección en pacientes que estén tomando citostáticos orales que se metabolizan por esta isoenzima. La claritromicina y la telitromicina son inhibidores potentes del CYP3A4 y deberían evitarse. La eritromicina es un inhibidor moderado y también puede interaccionar.
- **ANTIFÚNGICOS AZOLES:** Las dosis de citostáticos orales que se metabolizan por la isoenzima CYP3A4 pueden necesitar una reducción cuando estos fármacos son administrados con antifúngicos azoles, como itraconazol, posaconazol y voriconazol, que son inhibidores potentes de esta isoenzima. Fluconazol es un inhibidor moderado, por lo que su efecto podría ser menor.
- **ESTATINAS:** Simvastatina, lovastatina y atorvastatina son metabolizadas por la isoenzima CYP3A4, por lo que pueden interaccionar con ciertos inhibidores de la tirosin-kinasa que son, o bien sustratos o bien inhibidores de esta isoenzima. En estos casos se recomienda administrar pravastatina y, como segunda opción, rosuvastatina o pitavastatina, ya que éstas no son metabolizadas por esta isoenzima.
- **ANTICOAGULANTES ORALES:** Acenocumarol y warfarina se metabolizan, principalmente, por la isoenzima CYP2C8/9 y más débilmente por la isoenzima CYP3A4 y otras. El INR debe ser monitorizado más estrechamente si se administran de forma concomitante con algunos citostáticos orales.
- **TUBERCULOSTÁTICOS:** Rifampicina es un potente inductor de la isoenzima CYP3A4 y de la glicoproteína P. Cuando sea posible, se aconseja sustituir rifampicina por rifabutina, ya que sus efectos inductores son menores. No obstante, si el tratamiento con rifampicina o rifabutina es necesario, sería aconsejable aumentar la dosis del citostático oral, monitorizando estrechamente los posibles efectos adversos.
- **ANTIÉPILÉPTICOS:** Los anticonvulsivantes, a excepción de levetiracetam, son potentes inductores del CYP3A4, por lo que en caso de utilizarlos concomitantemente con sustratos de esta isoenzima se recomienda utilizar levetiracetam.

## RECOMENDACIONES AL PACIENTE PARA EL MANEJO SEGURO DE CITOSTÁTICOS ORALES Y GESTIÓN DE EXCRETAS<sup>18-21</sup>

### Recomendaciones generales

- Conservar los medicamentos a temperatura ambiente o en nevera, según el caso, en lugar cerrado y protegido de la humedad, luz directa y calor excesivo (mantener a temperatura inferior de 25 °C). Mantener fuera del alcance de los niños.
- En caso de que el medicamento sea de conservación en nevera, guardar la medicación en un recipiente cerrado (para evitar contaminación cruzada) e introducir ese recipiente en la nevera, en una de las baldas. Evitar utilizar la puerta de la nevera, porque es donde más variaciones de temperatura se pueden registrar.
- Durante el tratamiento, antes de tomar cualquier otro medicamento, consultar con su médico o farmacéutico. Algunas vacunas pueden estar contraindicadas.

- Evitar el embarazo mientras cualquiera de los miembros de la pareja esté en tratamiento con estos fármacos. Utilizar medidas anticonceptivas eficaces. Informar a su médico si piensa que puede estar embarazada o tiene deseos de estarlo. Evitar la lactancia durante el tratamiento.

### Recomendaciones de manipulación y administración segura

- Manipular lo menos posible los comprimidos o cápsulas.
- Lavarse las manos antes y después de manipular la medicación.
- Extraer los comprimidos o cápsulas del envase inmediatamente antes de la administración.
- Intentar mantener siempre el mismo horario de administración, con el fin de evitar equivocaciones y olvidos.
- Los comprimidos o cápsulas deben tragarse enteros con un vaso de agua, sin masticar, chupar ni disolver en la boca. Si se produce contacto con la piel o las mucosas, lavar la zona con abundante agua.
- Si el paciente tiene problemas de deglución, consultar la posibilidad de elaborar una dispersión o una disolución, o la existencia de formas orales que se adapten mejor a sus necesidades.
- Si se indica disolver los comprimidos o el contenido de las cápsulas en agua u otro líquido, hacerlo siempre en el mismo vaso de cristal y usar este vaso únicamente para este fin.
- Si la manipulación de los medicamentos la realiza el cuidador del paciente, debe seguir estas mismas recomendaciones, utilizando siempre guantes y lavándose las manos antes y después de la administración.
- Se debe recomendar a los pacientes que, en caso de disponer de citostáticos orales sobrantes en su domicilio, los devuelvan al hospital, para su correcta manipulación o eliminación. Nunca se deben desechar por el baño.

### Recomendaciones para la gestión de excretas de pacientes en tratamiento con citostáticos orales

- Las excretas de pacientes que hayan recibido determinados antineoplásicos pueden contener restos de estos fármacos y/o de sus metabolitos hasta varios días después de la administración.
- Las excretas se eliminarán por el desagüe general diluidas en gran cantidad de agua. Se recomienda utilizar dos o tres veces la cisterna, siempre con la tapa del inodoro cerrada, cada vez que se haga uso del WC. Tras esto se puede añadir un tapón de lejía al inodoro.
- El paciente debe lavarse las manos con agua y jabón tras usar el baño y en caso de contacto con orina, vómito o heces.
- Otros miembros del domicilio pueden utilizar el baño siempre que las excretas se hayan eliminado por el desagüe. Se recomienda que los niños o mujeres embarazadas no utilicen el baño inmediatamente después del paciente.
- El material en contacto con excretas (p. ej. orinal) se debe lavar dos veces con abundante agua y jabón y descontaminar con lejía.
- Si el cuidador del paciente va a estar en contacto con vómitos o excretas del mismo, debe usar guantes y lavarse las manos después de quitarse los guantes o tras el contacto con excretas, especialmente durante y tras las 48 horas siguientes a la administración del medicamento.
- La ropa contaminada con excretas se debe lavar separada del resto. Si se almacena antes de lavarla, debe guardarse en una bolsa de plástico cerrada.
- Se recomienda que para pacientes incontinentes o que vomiten, se emplee funda protectora de colchón. Si el paciente tiene incontinencia, se recomienda utilizar un pañal desechable con forro de plástico y capa absorbente. En cuanto se ensucie, cambiar el pañal y lavar la piel con agua y jabón. Si el paciente tiene una ostomía, se deben utilizar guantes para vaciarla y cambiarla y lavarse las manos después de quitarse los guantes o tras el contacto con excretas.

---

**Agradecimientos:** Begoña San José Ruiz, farmacéutica del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Cruces, y Fernando Garicano Golderaz, médico del Servicio de Oncología del Hospital Galdakao-Usansolo.



## BIBLIOGRAFÍA

- Goodin S *et al.* Safe handling of Oral Chemotherapeutic Agents in Clinical Practice: Recommendations From an International Pharmacy Panel. *J Oncol Pract.* 2011;7(1):7-12.
- Carrington C. Safe use of oral cytotoxic medicines. *Aust Prescr.* 2013;36:9-12.
- Segal EM *et al.* Oral Chemotherapy Food and Drug Interactions: A Comprehensive Review of the Literature. *J Oncol Pract.* 2014;10(4):e255-e268.
- Fichas técnicas de los medicamentos. Disponibles en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Cancer Drug Manual. BC Cancer Agency. Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/default.htm>
- Dípticos de información al paciente. GEDEFO. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/index.php?option=com\\_content&view=article&id=54&Itemid=65](http://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/index.php?option=com_content&view=article&id=54&Itemid=65)
- Viele CS. Managing oral chemotherapy: The healthcare practitioner's role. *Am J Health-Syst Pharm.* 2007;64(Suppl 5):S25-32.
- van Leeuwen RW *et al.* Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol.* 2014;15:e315-326.
- Carcelero E, Anglada H, Creus N. Guía de interacciones farmacológicas de citostáticos. Revisado por el grupo GEDEFO. Disponible en: <http://interacitoral.sefh.es/sites/default/files/uploads/tabla-interacciones-febrero-2014.pdf>
- Dípticos de efectos secundarios de quimioterapia. GEDEFO. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/index.php?option=com\\_content&view=article&id=54&Itemid=65#](http://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/index.php?option=com_content&view=article&id=54&Itemid=65#)
- Conozca y controle los efectos secundarios más frecuentes de la quimioterapia. Folleto sobre efectos secundarios de la quimioterapia. GEDEFO. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/publicaciones/af%20folleto%20a5%20modif.pdf>
- Symptom and Side Effect Management Resource Guide. BC Cancer Agency. Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/Pharmacy/GuidesManuals/supportivecare.htm>
- Carcelero E *et al.* Interactions between oral antineoplastic agents and concomitant medication: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(3):403-20.
- Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2006;6:546-58.
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª edición. 2011-2012. Disponible en: [http://www.sefh.es/biblioteca-virtual/interacc2014/InteraccionesFarmacologicas\\_pr.pdf](http://www.sefh.es/biblioteca-virtual/interacc2014/InteraccionesFarmacologicas_pr.pdf)
- Sánchez Gómez E, Arco Prados Y. Revisión de las interacciones farmacológicas de los fármacos antineoplásicos orales dispensados en un servicio de farmacia. *Farm Hosp.* 2014; 38(4):338-63.
- Medicamentos e intervalo QT. INFAC. 2013;21(6):40-5. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime\\_infac/eu\\_miez/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_21\\_n\\_6\\_Medicamentos\\_intervalo\\_QT.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/INFAC_Vol_21_n_6_Medicamentos_intervalo_QT.pdf)
- Protocolo «Manejo de medicamentos citostáticos y otros fármacos peligrosos» de Osakidetza. Septiembre 2009.
- Protocolo «Manejo seguro de citostáticos» del Servicio Riojano de Salud. Agosto 2012. Disponible en <http://www.riojasalud.es/rrhh-files/rrhh/protocolo-manejo-seguro-de-citostaticos-2999.pdf>
- Oral chemotherapy fact sheet. Disponible en: <http://www.dana-farber.org/Health-Library/Oral-chemotherapy-fact-sheet.aspx>
- Safe storage and disposal of cancer medications. Disponible en: <http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/managing-your-care/safe-storage-and-disposal-cancer-medications>

Fecha de revisión bibliográfica: Agosto 2014

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

**Consejo de Redacción:** José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Julia Barroso, Arrate Bengoa, Saioa Domingo, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M<sup>a</sup> José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Osakidetza

EUSKO JAURLARITZA  
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA

DEPARTAMENTO DE SALUD

ISSN: 1575054-X

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco