

La polifarmacia como handicap en el control del dolor oncológico: descripción de un caso

Ávalos Marfil R 1, Doello González K 1, Rueda Cáceres MT 1, Alba Torres C 1, Muñoz Lerma A 1, Delgado Pérez JR 1.

1 Medical Oncology Service, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain

*Corresponding author: Rafael Ávalos Marfil, Medical Oncology Service, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain. email: rafa.0408@hotmail.com

Introducción

Las interacciones farmacológicas (DDI) son manifestaciones que ocurren cuando un fármaco aumenta o disminuye la eficacia de otro fármaco debido a las interacciones farmacológicas y / o farmacocinéticas que surgen. Si bien la incidencia exacta de DDI es desconocida en pacientes con cáncer, se estima que aproximadamente un tercio de los pacientes ambulatorios con cáncer corren el riesgo de desarrollar una DDI. Aproximadamente del 20% al 30% de todos los eventos adversos (EA) son causados por interacciones entre medicamentos(3)

Así, las interacciones farmacológicas se dividen, en base al mecanismo, en farmacodinámicas y farmacocinéticas. Dentro del proceso de metabolismo identificamos el efecto de primer paso hepático, teniendo un papel fundamental el citocromo p450. Dicho citocromo es susceptible de sufrir inhibición o inducción por parte de numerosos fármacos. Dentro del grupo de inductores de dicho citocromo encontramos: fenitoína, digoxina, glucocorticoides... sin olvidar uno de los más importantes, la rifampicina. Dentro de los sustratos de este citocromo p450 encontramos opioides mayores de uso extendido en la práctica clínica como son oxycodona y fentanilo. Además, también es

conocida la interacción entre morfina y rifampicina, si bien parece que ésta sigue otra vía diferente a la del resto de opioides y no está del todo clara, ejerciendo el papel protagonista principalmente las enzimas UGT y PGP.

Así, presentamos como ejemplo un caso clínico sobre manejo del dolor en paciente oncológico con tuberculosis bacilífera activa en tratamiento con rifampicina.

Caso clínico

Paciente de 42 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas. Como antecedentes personales a destacar tuberculosis en Enero de 2016, tratándose con cuadruple terapia (Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida + Etambutol) durante 2 meses, continuando con rifampicina/isoniazida durante 4 meses más, lográndose curación de la misma en Junio de dicho año, con cultivos de M.tuberculosis y PCR negativos. Como tratamiento actual domiciliario: Parche fentanilo 25mcg/72h, Oramorph 10mg (5mL) cada 6 h, Omeprazol 20mg/24h, Bromazepam 1.5mg/12h, Piridoxina 300mg/24h, Ácido fólico/cianocobalamina 2mg: /24h Historia oncológica resumida: Carcinoma de cavum Estadio: cTxN3 cM0

en Mayo 2015, siendo tratado con cisplatino + RT, finalizando tratamiento en Agosto de dicho año, encontrándose actualmente en revisiones. Además, se diagnostica en Enero 2019 de cáncer epidermoide de pulmón Estadio IV PDL1>50%, así como de seminoma sincrónico, realizándose orquiectomía inguinal derecha en Mayo 2019.

Por ello, inicia tratamiento con cisplatino-etopósido en Febrero del mismo año. Ingresa en el Servicio de Oncología Médica por - Síndrome febril en contexto de reactivación de tuberculosis pulmonar previamente tratada. - Sospecha de isquemia vs. colitis colon transversa. - Gran deterioro estado general.

Comienza tratamiento para tuberculosis bacilifera:

Rifampicina/Isoniazida/Pirazinamida (Rifater) (120/50/300 MG) 4U c/24h, Meropenem 1g c/6h y Linezolid 600 mg c/12h Durante los días posteriores, el paciente evoluciona favorablemente desde el punto de vista de clínica infecciosa. No obstante, presenta episodios de dolor mal controlado localizado en zona escapular izquierda, con leve irradiación

(de carácter neuropático) en brazo izquierdo, no relacionado con esfuerzo, sin cortejo vegetativo, sin disnea, tolerando decúbito y sin ninguna sintomatología postcrítica. Por ello, se utiliza analgesia de primer escalón con paracetamol y AINEs, cediendo prácticamente en su totalidad, junto con rescates ocasionales de cloruro mórfico. Con ello, se consigue un descenso acusado en la puntuación del paciente en Escala Visual Analógica (EVA), pasando de una puntuación de 7 a 2. Días posteriores, se aísla candida en cultivo de esputo, iniciándose fluconazol 200 mg en dosis de carga, pasando posteriormente a 100 mg como dosis de mantenimiento.

Más tarde, el paciente a pesar de un buen control de dolor basal (EVA 3), presenta episodios de dolor irruptivo (EVA 8)

refractarios a tratamiento prescrito y rescates analgésicos. Por ello, se interconsulta con Unidad de Dolor para optimización de tratamiento. Nos advierten del papel de la rifampicina como inductor enzimático. Se realiza así rotación de opioide de cloruro mórfico a oxicodona (con reducción del 25% de dosis para evitar el fenómeno de tolerancia cruzada incompleta) IV a 70 mg c/24h. Además, rescates con citrato de fentanilo transmucoso y oxicodona sc. Como analgesia basal: oxicodona 40 mg c/12h VO, paracetamol 1g c/8h y fentanilo TTD 50 mcg/72h.

El paciente prosigue con buena evolución, sin episodio febril en los últimos días, con descenso de RFA y control de dolor, por lo que se desescala tratamiento antibiótico, suspendiéndose meropenem y linezolid por levofloxacino y desescalando la dosis de oxicodona IV hasta una mínima efectiva de 30 mg c/24h. Sin embargo, tras simplificar el tratamiento, el paciente comienza otra vez con empeoramiento del estado general y mal control del dolor (EVA 8) precisando de numerosos rescates, así como pico febril nuevamente de hasta 38,2°C y elevación de RFA en control analítico. No refiere otra sintomatología a destacar por órganos y aparatos. Por ello, se escala la dosis analgésica hasta 80 mg de oxicodona IV c/24h y fentanilo TTD 75 mcg/72h, además de adicionar meropenem y fluconazol IV.

Días más tarde, el paciente presenta evolución favorable desde el punto de vista infeccioso, completando 15 días de tratamiento antibiótico, sin aparición de nuevo episodio febril y descenso acusado de PCR y procalcitonina, por lo que se procede a suspender nuevamente antibioterapia. No obstante, esta mejoría no se acompaña de control de dolor, adicionándose pregabalina 75 mg c/8h VO, así como dexketoprofeno 150 mg c/24h y escalando la dosis de oxicodona a 90 mg c/24h y fentanilo TTD 100 mcg/72h. Tras ello, mejoría global del paciente en días

posteriores, procediéndose incluso a la retirada de perfusión analgésica y lográndose simplificar el tratamiento a Fentanilo TTD 100 mcg c/72h y pregabalina 150 mg c/8h VO.

No obstante, a finales del mes de Julio (20/07) el paciente presenta importante episodio de disnea, desaturación y fiebre. Se inicia aerosolterapia y corticoterapia. Se adiciona Linezolid (ante la persistente sospecha de foco respiratorio) al tratamiento basal.

Días más tarde, a pesar de optimización de tratamiento, el paciente presenta franco deterioro, continuando con picos febriles, sin poder procederse al destete de oxigenoterapia a alto flujo. Tendencia a la hipotensión. Dolor basal controlado, aunque con picos de dolor irruptivo que precisan en torno a 2 rescates diarios. Finalmente, se informa de Exitus Letalis el 25/07/2019.

Discusión y conclusión

El abordaje y manejo del dolor en el paciente oncológico puede suponer un verdadero reto en la práctica habitual, más aún si está supeditado a interacciones farmacológicas. Por ello es necesario un análisis pormenorizado de los principales opioides empleados en la práctica clínica en pos de una mayor seguridad y eficacia, e impacto económico.

Para ello, en primer lugar es necesario detallar cada uno de los perfiles de metabolismo y transporte de opioides comunes, así como una breve esquematización de los mecanismos de interacción farmacocinética de los mismos.

El principal opioide sobre el que recaerá la discusión será la oxycodona, por su papel fundamental en el tratamiento del dolor neuropático como es nuestro caso. La oxycodona se metaboliza principalmente en el hígado por CYP3A4 / 5, que media la N-

desmetilación de la oxycodona a noroxycodona, la cual se considera inactiva. Alrededor del 45% de una dosis total de oxycodona se metaboliza a través de esta vía. Otro 19% de la dosis total de oxycodona se somete a la desmetilación de O en el hígado para formar el metabolito activo oximorfona, una reacción catalizada por CYP2D6. Posee efecto analgésico, aunque la potencia del mismo se encuentra en discusión (4) Como hemos visto, la rifampicina actúa como inductor enzimático de los citocromos que son sustrato de la oxycodona, tanto CYP3A como CYP2D6. Varios estudios han investigado el efecto de los inhibidores de CYP2D6 sobre los efectos farmacodinámicos de la oxycodona [5,6,7,8] e indican que la inhibición de CYP2D6 no influye en la eficacia analgésica de la oxycodona. En el caso de CYP3A, en un ensayo clínico aleatorizado se vio como la rifampicina disminuyó el área bajo la curva de concentración de tiempo de oxycodona intravenosa y oral en un 53% y 86%, respectivamente ($P < 0,001$). La biodisponibilidad oral de oxycodona se redujo del 69% al 21% ($P < 0,001$). Los efectos farmacológicos de la oxycodona fueron moderadamente atenuados (9)

En lo que respecta al empleo de morfina oral, 2 son los principales ensayos clínicos que han versado sobre su uso. La coadministración de rifampicina considerablemente redujo significativamente el AUC medio y C max de morfina por 27,7% y 40,7%, respectivamente, y, en consecuencia abolió el efecto analgésico de la morfina (10). De forma inesperada, se observó una reducción en los valores de AUC y las recuperaciones urinarias de sus metabolitos (morfina-3-glucurónido y morfina-6-glucurónido), lo que indica que la DDI de rifampicina-morfina no puede atribuirse a la inducción de UGT. Para dar explicación a esto se formuló la hipótesis en la que la inducción de P-gp por parte de la rifampicina conllevó una disminución en la absorción y disminución de la morfina libre en plasma y

metabolitos (11) Así, la Glicoproteína P actúa como un transportador de flujo de salida de membrana que se encuentra en la pared intestinal y el endotelio capilar cerebral. No obstante, a diferencia de la morfina, el papel de la glicoproteína P en la farmacocinética de la oxycodona parece ser de menor importancia.

Por otro lado, la concentración y efecto de fentanilo en su forma transdérmica, también se ve influida por inductores enzimáticos como la rifampicina, dado que es bien conocido como el aclaramiento del mismo se ve fuertemente incrementado tras la inducción de CYP3A por rifampicina (12,13)

Además de los inductores enzimáticos, se han de tener en cuenta aquellos fármacos que presentan una función opuesta, como es el caso de los -azoles en el tratamiento antifúngico, por ser también de uso común.

En el caso de fentanilo, se produjo un descenso del aclaramiento plasmático aproximadamente del 20% con el uso concomitante de voriconazol y ketoconazol. En nuestro caso, el empleo de fluconazol en ECA dio lugar a la disminución del aclaramiento plasmático medio del fentanilo un 16% ($p < 0.05$) después de la administración de fluconazol (400 mg una vez el primer día y 200 mg una vez el segundo día)(14) Esto no es así para itraconazol, el cual parece tener un efecto neutral.

En lo que refiere a la morfina oral, se ha investigado el papel de itraconazol, produciendo un incremento de las concentraciones plasmáticas del 28% en voluntarios varones sanos, probablemente al mejorar su absorción al inhibir la P-gp de la pared intestinal. Sin embargo, el itraconazol no afectó significativamente las variables farmacocinéticas de M3G o M6G ni los efectos farmacodinámicos de la morfina.(15)

En el caso de oxycodona, varios azoles

pueden influir en su metabolismo, siendo el más empleado voriconazol. Su empleo aumentó drásticamente el AUC medio (0-infinito) de oxycodona en 3.6 veces, C max en 1.7 veces y la mitad de eliminación vida por 2.0 veces ($P < 0.001$). La proporción de AUC (0 – infinito) de noroxycodona a oxycodona disminuyó en un 92% ($P < 0.001$), y la de oximorfona aumentó en un 108% ($P < 0.01$), lo que indica que la inhibición de la oxycodona N mediada por CYP3A-demetilación por voriconazol resultó en derivación a la vía CYP2D6 del opioide (16)

También tener consideración fármacos de amplio uso como puede ser metoclopramida, paracetamol o corticoides. En el caso de la metoclopramida esta produjo T max de morfina significativamente más corto, un inicio más rápido y un mayor nivel de sedación. La tasa mejorada de absorción de morfina puede deberse al aumento del vaciamiento gástrico por metoclopramide (17)

Por otro lado, la rifampicina induce la glucuronidación del paracetamol (es decir, la vía de desintoxicación) sin evidencia de que se induzca oxidación. La eficacia del paracetamol podría así disminuir. Sin embargo, tanto el paracetamol como la rifampicina poseen potencial hepatotóxico, hecho que debe tenerse en cuenta durante la terapia concomitante (18) Tampoco se ha de olvidar el papel de los glucocorticoides como inductores de CYP3A5 y de la dexametasona sobre CYP3A4

Derivado de todo lo expuesto anteriormente es preciso resaltar que la gran mayoría de las publicaciones sobre estudios con opioides mayores recaen en la forma de administración oral, por lo que puede no ser del todo extrapolable al tratamiento intravenoso como es el caso de nuestro paciente, ya que de este modo se evita el fenómeno de “primer paso” tanto a nivel hepático como intestinal, consiguiéndose una biodisponibilidad del 100%. Otro interesante a destacar sería las diferentes alternativas

que se podrían plantear para una mejora en la optimización del tratamiento y control del dolor.

En el caso de la oxycodona puede ser necesario un aumento de dosis a emplear, prefiriéndose la administración intravenosa por verse disminuida en menor medida la curva de concentración de tiempo respecto a la vía oral. En el caso de empleo de fentanilo, una opción plausible sería el empleo de citrato de fentanilo oral transmucoso (OTF) en lugar de su forma transdérmica, pues parece ser que el metabolismo de primer paso influye de forma mínima en su concentración y efectos clínicos (19) Por otro lado, como alternativa también puede plantearse buprenorfina en sistema transdérmico, pues su metabolismo parece poco probable que se vea afectado por la administración conjunta de inhibidores de CYP3A4 (20) Por último, también es interesante el empleo de agentes antiepilépticos como es el caso de pregabalina, ya que carece de metabolismo hepático y capacidad de interacción con citocromo p450 (21) Duloxetina también se podría contemplar, aunque se ha de tener especial cuidado con aquellos fármacos medicamentos que inhiben el CYP1A2 (al aumentar los niveles de duloxetina) o los medicamentos que son metabolizados por las enzimas CYP2D6 (por aumentar los niveles de dichos fármacos)(22)

Bibliografía

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Manual SEOM de cuidados continuos. 2019
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL), la Sociedad Española del Dolor (SED) y Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR). Guía GADO para el abordaje interdisciplinar del dolor oncológico. 2017
3. Sasu-Tenkoramaa J, Fudin J. Drug interactions in cancer patients requiring concomitant chemotherapy and analgesics. *Pract Pain Manag.* 2013;13(4):50-64. practicalpainmanagement.com/pain/cancer/chemotherapy-neuropathy/drug-interactions-cancer-patients-requiring-concomitant.
4. PharmGKB summary: oxycodone pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenetics and genomics.* 2018. Huddart Rachel, Clarke Melissa, Altman Russ B, and Klein Teri E.
5. Gronlund J, Saari TI, Hagelberg NM, et al. Effect of inhibition of cytochrome P450 enzymes 2D6 and 3A4 on the pharmacokinetics of intravenous oxycodone: a randomized, three-phase, crossover, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig.* 2011;31(3):143–53.
6. Gronlund J, Saari TI, Hagelberg NM, et al. Exposure to oral oxycodone is increased by concomitant inhibition of CYP2D6 and 3A4 pathways, but not by inhibition of CYP2D6 alone. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(1):78–87.
7. Kummer O, Hammann F, Moser C, et al. Effect of the inhibition of CYP3A4 or CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(1):63–71.
8. Samer CF, Daali Y, Wagner M, et al. Genetic polymorphisms and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety. *Br J Pharmacol.* 2010;160(4):919–30.
9. Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, et al, "Rifampin Greatly Reduces the Plasma Concentrations of Intravenous and Oral Oxycodone," *Anesthesiology*, 2009, 110(6):1371-8. [PubMed 19417618]
10. Fromm MF, Eckhardt K, Li S, et al, Loss of analgesic effect of morphine due to coadministration of rifampin. *Pain.* 1997;72(1-

2):261-267. [PubMed 9272811]

11. Fudin I, Fontenelle DV, Payne A. Rifampin reduces oral morphine absorption: a case of transdermal buprenorphine selection based on morphine pharmacokinetics. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2012;26(4): 362-367. [PubMed 23216174]

12. Takane H, Nosaka A, Wakushima H, Hosokawa K, Ieiri I. Rifampin reduces the analgesic effect of transdermal fentanyl. *Ann Pharmacother.* 2005;39(12):2139-2140. [PubMed 16288064]

13. Morii H, Chiba M, Konishi H, Endo Y, Yamaji A. Failure of pain control using transdermal fentanyl during rifampicin treatment. *J Pain Symptom Manage.* 2007;33(1):5-6. [PubMed 17196900]

14. Saari TI, Laine K, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(1):25–30. [PubMed]

15. Heiskanen T, Backman JT, Neuvonen M, Kontinen VK, Neuvonen PJ, Kalso E. Itraconazole, a potent inhibitor of P-glycoprotein, moderately increases plasma concentrations of oral morphine. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52(10):1319–1326. [PubMed]

16. Hagelberg NM, Nieminen TH, Saari TI, et al. Voriconazole drastically increases exposure to oral oxycodone. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(3):263–271. [PubMed]

17. Manara AR, Shelly MP, Quinn K, Park GR. The effect of metoclopramide on the absorption of oral controlled release morphine. *Br J Clin Pharmacol.* 1988;25(4):518–521.

18. Prescott LF, Critchley JA, Balali-Mood M, et al, "Effects of Microsomal Enzyme

Induction on Paracetamol Metabolism in Man," *Br J Clin Pharmacol*, 1981, 12(2):149-53.

19. Kharasch, E.D., Whittington, D., and Hoffer, C. Influence of hepatic and intestinal cytochrome P4503A activity on the acute disposition and effects of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology.* 2004; 101: 729–737

20. Opioid analgesics-related pharmacokinetic drug interactions: from the perspectives of evidence based on randomized controlled trials and clinical risk management Xiu-qin Feng, Ling-ling Zhu, Quan Zhou *J Pain Res.* 2017; 10: 1225–1239. Published online 2017 May 24. doi: 10.2147/JPR.S138698

21. Matthew L. Blommel, Amy L. Blommel, Pregabalin: An antiepileptic agent useful for neuropathic pain, *American Journal of Health-System Pharmacy*, Volume 64, Issue 14, 15 July 2007, Pages 1475–1482, <https://doi.org/10.2146/ajhp060371>

22. Knadler, M.P., Lobo, E., Chappell, J. et al. *Clin Pharmacokinet* (2011) 50: 281. <https://doi.org/10.2165/11539240-000000000-00000>