
Posible interacción exemestano con clopidogrel

Possible interaction between exemestane and clopidogrel

Sr. Director:

Los inhibidores de aromatasa se utilizan en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama de las pacientes posmenopáusicas cuyos tumores expresan receptor estró-

geno y/o progesterona. Actualmente disponemos de inhibidores de aromatasa no esteroideos como anastrozol y letrozol, así como los esteroideos entre los que destaca exemestano. Las guías clínicas internacionales y nacionales recomiendan su uso en este subgrupo de pacientes sin especificar uno en concreto, dado que los tres están aprobados en la adyuvancia por las agencias del medicamento.

Entre los efectos adversos de los inhibidores de aromatasa destaca una mayor pérdida de masa ósea, alopecia, artralgias, síndrome del túnel carpiano, dislipemias y alteraciones cognitivas como los más frecuentes. A diferencia del tamoxifeno, antiestrógeno indicado en pacientes premenopáusicas con tumores de mama hormonosensibles,

no está tan bien reportado con que fármacos interacciona el exemestano y su posible relevancia clínica.

Descripción del caso

Se trata de una paciente de 71 años diagnosticada en febrero del 2011 de un cáncer de mama. Como antecedentes presentaba: estenosis valvular aórtica-esclerosada y secundariamente un accidente isquémico transitorio (AIT) en 2007, tratada con clopidogrel 75 mg cada 24 horas. Otras patologías de interés eran hipertensión en tratamiento con hidroclorotiazida, hernia de hiato con lansoprazol, osteoporosis diagnosticada 10 años antes y en tratamiento con calcio y vitamina D. La paciente refería la toma de ciclobenzaprina y clomipramina desde hacía un año pautado por su médico de zona.

Fue intervenida en abril del presente año con cirugía conservadora y ganglio centinela de una neoplasia de mama derecha. El informe histopatológico reveló un carcinoma lobulillar infiltrante, tipo clásico de 0,9 cm y márgenes libres; pT1b pN0sn, receptor estrógeno (RE) 2+ 34-66%; receptor progesterona (RP) 1+ 1-10%, HER2 1+ y Ki 67: 16%. El servicio de oncología lo valoró como un tumor de mama estadio I en paciente posmenopáusica con osteoporosis y accidente vascular previo en tratamiento como comorbilidades y se le prescribió exemestano 25 mg al día como tratamiento adyuvante. La paciente además recibe radioterapia locoregional.

Inicia el tratamiento el 16 de junio del 2011 y acude a la primera revisión el 21 de julio, aportaba una densitometría ósea que informaba de una osteopenia (DE -1,4) en columna lumbar, ecografía abdominal y analítica (hemograma, perfil hepático, renal y lipídico) dentro de la normalidad. A la exploración física la paciente presentaba múltiples hematomas en tronco, miembros inferiores/superiores y abdomen. Refería su aparición tras el inicio del inhibidor. Negaba traumatismo previo ni toma de otros fármacos. Tras consulta con hematología y habiendo descartado patología hepática se le solicita estudio básico de hemostasia: tasa protrombina 90% [65-100], INR 1.08 [1-1,3], tiempo de cefalina (TTPA) 35.1 segundos [25-39], tiempo de cefalina (control) 30 segundos [29-31] y fibrinógeno 448 mg/dL [150-450]. Se le indica a la paciente el cese de clopidogrel y se cita en la consulta externa de hematología. La paciente a la semana de retirar el clopidogrel evoluciona favorablemente con disminución de los hematomas y el 27 de julio se inicia ácido acetilsalicílico 100 mg cada 24 horas.

No se evaluó la imputabilidad de la reacción con ningún algoritmo y esta fue comunicada al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Discusión

Son conocidos los efectos adversos del exemestano siendo los más frecuentes: alopecia (hasta un 15,1%), hi-

perensión (5-15,1%), diaforesis (6-17,8%), sofocos (13-32,9%), mayor apetito (3%), náuseas (8,5-18%), elevación de la fosfatasa alcalina (13,7-15%), artralgiás (14,6-28,8%), cefaleas (6,9-13,1%), insomnio (11%-13,7%), ansiedad (4,1-10%), depresión (6,2-13%) y fatiga (11-22%). Los estudios que han llevado a su aprobación tanto en cáncer de mama adyuvante¹, como en el escenario metastático² han descrito una mayor incidencia de osteoporosis y de fracturas y menores efectos trombóticos y cáncer endometrial; ello parece ser debido a que los inhibidores de aromatasa reducen la concentración de estrógeno a diferencia de tamoxifeno que inhibe el receptor de estrógeno en el tejido mamario. Mientras que este último posee una acción agonista en el corazón, hueso y endometrio (de ahí la mayor tasa de eventos trombóticos y una mayor incidencia de cáncer endometrial) los inhibidores de aromatasa no poseen dicho efecto.

Exemestano se metaboliza por la isoenzima CYP3A4 en su mayor parte. En ficha técnica se indica que debe ser utilizado con precaución con fármacos metabolizados por la vía del CYP3A4 como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y con plantas medicinales que contengan *hypericum perforatum* (Hierba de San Juan). Clopidogrel es un profármaco que requiere la oxidación para su activación dando lugar a su metabolito activo, 2-oxoclopidogrel a través de múltiples citocromos P450. In vitro está mediado por CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito activo se une a los receptores plaquetarios de forma irreversible inhibiendo la agregación plaquetaria³.

El caso que presentamos podría sugerir una interacción entre ambos compuestos. Se descartó la implicación de otros fármacos, ya que no se encontraron referencias que avalasen su relación con tal sintomatología. Se han publicado diversos estudios en los que se pone de manifiesto que los inhibidores de la bomba de protones (en nuestro caso el lansoprazol) podrían reducir la actividad antiagregante de clopidogrel y que esta interacción conllevaría un mayor riesgo de sufrir acontecimientos cardiovasculares de tipo aterotrombótico, en particular de reinfarto o recurrencia de un síndrome coronario agudo, por eso, se descartó que este fuera el caso en nuestra paciente, puesto su interacción presentaba un efecto contrario³. Está descrito que existe una variabilidad en la respuesta a clopidogrel que dista de un 4 a un 30%. Se han sugerido como posibles mecanismos de estas diferencias fármacos inhibidores y/o sustratos del CYP3A4. Dentro de esta hipótesis no podemos olvidar las diferencias interindividuales como algún polimorfismo genético relacionado con la metabolización de ambos fármacos^{5,6}.

En el caso que presentamos consideramos que, dada la clínica, se debía suspender el antiagregante y dejamos a criterio de su oncólogo bien cambiar el inhibidor de aromatasa o buscar otra alternativa antiagregante. En este caso se decantó por la segunda opción.

Bibliografía

1. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As First-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(30):4883-90.
 2. Van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, Putter H, Hasenburger A, Vannetzel JM, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2011;377(9762):321-31.
 3. Fichas técnicas de medicamentos. Centro de información Online de Medicamentos [consultado 27/07/2011]. Disponible en: <http://www.aemps.es>
 4. Beitelshes AL, McLeod HL. Clopidogrel Pharmacogenetics Promising Steps Towards Patient Care? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1681-3.
 5. Clarke T, Waskell L. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3a and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metabolism and Disposition*. 2002;31(1):53-9.
- S. del Barco¹, N. Quer^{2*}, S. Guerra², A. Bustins³, Y. González³
- ¹ *Servicio de Oncología Médica, Institut Català d'Oncologia, Girona, España.*
² *Servicio de Farmacia, Institut Català d'Oncologia, Girona, España.*
³ *Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia, Girona, España.*
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: nquer@iconcologia.net (N. Quer).
- Recibido el 29 de julio de 2011; aceptado el 28 de febrero de 2012.
DOI: 10.7399/FH.2012.36.6.41