



## Interacciones farmacológicas de la quimioterapia y la anestesia

Dra. Norma Cuéllar-Garduño\*

\* Jefa de Anestesiología, Centro Oncológico Estatal ISSEMYM, Toluca.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial<sup>(1)</sup>, esto ha condicionado que durante las últimas décadas se hayan incrementado de manera importante el número de fármacos desarrollados para este fin, así como el número de pacientes que son sometidos a estos tratamientos. Además, existe un área relativamente nueva de tratamiento oncológico: la quimioperfusión, en la cual los fármacos de quimioterapia son utilizados durante los procedimientos quirúrgicos, como en la perfusión intraperitoneal (HIPEC) *Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy*, la perfusión aislada de extremidades (HILP) *Hypertermic Isolated Limb Perfusion*, o la perfusión aislada de órganos (por ejemplo: hígado).

Por lo tanto, resulta de gran importancia que como anestesiólogos tengamos conocimiento de los mecanismos de acción, toxicidad, interacciones farmacológicas y otros efectos adversos de este grupo de fármacos, ya que estos pacientes son sujetos frecuentemente a procedimientos quirúrgicos, diagnósticos y/o terapéuticos, tanto de manera electiva como de urgencias.

A pesar de que no existe suficiente evidencia publicada al respecto de las interacciones farmacológicas entre los antineoplásicos y los anestésicos, es probable que está escasa información pueda deberse más a una falta de conocimiento y no a la ausencia de interacciones entre los dos tipos de drogas<sup>(2)</sup>. Es por esto que debemos estar atentos en la vigilancia cuidadosa de estas interacciones, así como ampliar nuestro conocimiento de los hallazgos de investigaciones *en vivo* e *in vitro*, sin olvidar que las nuevas terapias contra el cáncer que interactúan estrechamente con las respuestas inmunológicas podrían ver modificada su eficacia clínica por los anestésicos que se utilizan actualmente.

La clasificación de los fármacos de quimioterapia está determinada por su especificidad en el ciclo celular, y de manera general se clasifican en agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides vegetales, antibióticos antitumorales y hormonales (Cuadro I). Algunos fármacos son clasificados como misceláneos porque su mecanismo de acción no se conoce por completo, o no se ajusta a alguna de las otras clasificaciones<sup>(3)</sup>.

El objetivo del tratamiento de los fármacos de quimioterapia es el del interferir con vías metabólicas de las células malignas para destruirlas, a través de mecanismos que no afecten a las células sanas, lo cual es difícil de lograr en vista de que los efectos citotóxicos de la quimioterapia son mediados por diversos mecanismos de inhibición enzimática<sup>(4)</sup>, actuando principalmente sobre la fase de división celular.

De manera resumida podríamos describir que los **agentes alquilantes** actúan formando enlaces químicos con las bases de los ácidos nucleicos y se unen a las dos cadenas de DNA impidiendo la separación previa a la división celular, produciendo desequilibrio intracelular y muerte celular; los **antimetabolitos o análogos estructurales** interfieren con la replicación celular bloqueando las enzimas esenciales para la síntesis de DNA o se incorporan dentro del DNA y RNA, transmitiendo un mensaje falso e impidiendo la replicación celular; los **antibióticos antineoplásicos** actúan inhibiendo la síntesis de DNA y RNA; los **alcaloides de la vinca** interactúan con las proteínas microtubulares necesarias para la división celular, de manera específica provocan un efecto citotóxico al fijarse con la proteínas durante la metafase, lo cual detiene la mitosis, por lo que la célula pierde la capacidad de reproducirse y muere<sup>(3)</sup>; los compuestos **hormonales** buscan controlar la dependencia hormonal de algunos tumores<sup>(5)</sup>.

Los efectos tóxicos están relacionados con el tipo de fármaco, las dosis acumulativas y el tiempo de administración<sup>(6,7)</sup>.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

**Cuadro I.** Clasificación de los agentes de quimioterapia.

Clase	Agentes	Clase	Agentes
Agentes alquilantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mostazas Nitrogenadas:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciclofosfamida</li> <li>• Ifosfamida</li> <li>• Clorambucilo</li> <li>• Melfalán</li> </ul> </li> <li>Compuestos de platino:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatino</li> <li>• Cisplatino</li> <li>• Iproplatino</li> <li>• Oxaliplatino</li> </ul> </li> <li>Otros:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Busulfán</li> <li>• Carmustina</li> <li>• Mitomicina C</li> </ul> </li> </ul>	Antibióticos antitumorales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doxorrubicina</li> <li>Daunorrubicina</li> <li>Mitomicina</li> <li>Mitoxantrona</li> <li>Bleomicina</li> <li>Actinomicina D</li> <li>Adriamicina</li> </ul>
Antimetabolitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antagonistas de pirimidinas:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcitabina</li> <li>• Citrabina</li> <li>• Capecitabina</li> <li>• Fluorouracilo</li> </ul> </li> <li>Antagonistas de purinas:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tioguanina</li> <li>• Dacarbazine</li> <li>• Fludarabina</li> <li>• Mercapturina</li> </ul> </li> <li>Antagonistas de ácido fólico:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metotrexato</li> </ul> </li> </ul>	Hormonales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antagonistas estrogénicos:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifeno</li> <li>• Toremifeno</li> <li>• Aminoglutetimida</li> <li>• Anastrozol</li> <li>• Letrozol</li> <li>• Formestrano</li> </ul> </li> <li>Antagonistas androgénicos           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Flutamida</li> <li>• Fosfestrol</li> </ul> </li> <li>Progestágenos:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gestonorona caproato</li> <li>• Medroxiprogesterona</li> <li>• Megestrol</li> </ul> </li> <li>Análogos de LHRH:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Buserelina</li> <li>• Goserelina</li> <li>• Leuprorelina</li> <li>• Triptorelina</li> </ul> </li> <li>Interleucinas:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aldesleukina</li> </ul> </li> <li>Anticuerpos monoclonales:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab</li> </ul> </li> <li>Vacuna BCG</li> </ul>
Productos naturales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alcaloides de la Vinca           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vinblastina</li> <li>• Vincristina</li> </ul> </li> <li>Epipodofilatixinas:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etopósido</li> </ul> </li> <li>Taxanos           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel</li> <li>• Docetaxel</li> </ul> </li> </ul>	Otros	

Es importante recalcar que la mayoría de los estudios publicados con relación a las interacciones entre anestésicos y agentes de quimioterapia han sido realizados *in vitro* o en modelos animales<sup>(8-10)</sup> y han reportado interacciones de los anestésicos en el metabolismo de los fármacos de quimioterapia y sobre el crecimiento neoplásico.

Al igual que la mayoría de los anestésicos intravenosos, como benzodiacepinas, opioides y anestésicos locales, los fármacos citostáticos se inactivan a través del sistema enzimático P450<sup>(9)</sup>. Una cantidad importante de enzimas del citocromo P450 son inducidas selectivamente por la quimioterapia e incrementan la velocidad de síntesis o favorecen la disminución en su degradación, por lo tanto, la inducción enzimática puede resultar en la aceleración de metabolismo y disminuir el efecto farmacológico de la drogas<sup>(11)</sup>. Algunos agentes antineoplásicos (docetaxel, ciclofosfamida, ifosfa-

mida, vinblastina, teniposide) pueden causar interacciones clínicas debido a la inhibición del citocromo P450, de igual manera fármacos como la amiodarona y cimetidina causan inhibición de este grupo enzimático, mientras que otros como los barbitúricos y la dexametasona, son potentes inductores del mismo<sup>(9,10)</sup>. Esta inducción enzimática por agentes citotóxicos es dosis-dependiente y reversible, y conduce a intolerancia e interacciones farmacológicas clínicamente significativas<sup>(11)</sup>.

Por lo tanto, los pacientes con quimioterapia previa o en curso, pueden producir una amplia gama de interacciones, que pueden aumentar tanto el efecto clínico y la toxicidad de los fármacos de quimioterapia como el de los anestésicos<sup>(8)</sup>.

Las principales interacciones farmacológicas entre la quimioterapia y los fármacos anestésicos han sido reporta-

**Cuadro II.** Efectos tóxicos de los agentes de quimioterapia.

Tipo de toxicidad	Agentes
Cardíaca	Busulfán, cisplatino, ciclofosfamida, daunorubicina, 5-Fluorouracilo
Pulmonar	Metotrexato, bleomicina, busulfán, ciclofosfamida, citarabina, carmustina
Renal	Metotrexato, L-asparaginasa, carboplatino, ifosfamida, mitomicina-C
Hepática	Actinomicina D, metotrexato, andrógenos, L-asparaginasa, procarbazina, vincristina
SNC	Metotrexato, cisplatino, interferón, hidroxiurea, procarbazina, vincristina
SIDAH	Ciclofosfamida, vincristina

SNC = Sistema nervioso central; SIDAH: Secreción inapropiada de hormona antidiurética.

dos desde hace ya algunos años, como las presentadas por Chlebowksi y cols, y por Kennedy y cols., quienes reportaron que la procainamida y la lidocaína mejoran el efecto de la doxorubicina y la toxicidad de la bleomicina<sup>(12,13)</sup>.

De igual manera Ermens y cols., demostraron en un modelo animal con ratas que el efecto citotóxico del metotrexato fue favorecido por el N<sub>2</sub>O<sup>(14)</sup>.

En relación al halotano, Rosenow y cols. demostraron que este agente conduce a un aumento de la citotoxicidad de la ciclofosfamida en ratones<sup>(15)</sup> y Rudnick y cols. demostraron que potencia la actividad del interferón-g<sup>(16)</sup>.

De manera particular se ha descrito que las benzodiacepinas promueven efectos inmunomoduladores mediados por vía del sistema nervioso central<sup>(17)</sup>. En un estudio fase II publicado por Oudard y cols. en 2003, en el cual se estudiaron 16 pacientes con glioblastoma multiforme recurrente, se concluyó que la asociación de lordinamida y diazepam, puede ejercer un efecto cistostático celular en el crecimiento tumoral, debido a que actúan en dos sitios distintos de metabolismo energético celular a nivel mitocondrial<sup>(18)</sup>.

La ciclofosfamida produce una reducción significativa de la actividad de la pseudocolonesterasa, y puede tomar varias semanas para que las concentraciones plasmáticas de colinesterasa vuelvan a la normalidad, afectando la duración de fármacos como la succinilcolina<sup>(19)</sup>.

Son bien conocidas las interacciones entre el metotrexato y los antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs). Aunque el mecanismo de esta interacción no es completamente conocido, se ha demostrado de los NSAIDs reducen la excreción de metotrexato, para lo cual se ha planteado un mecanismo

de competencia por los sitios de excreción a nivel tubular renal<sup>(20,21)</sup>.

Además de las posibles interacciones farmacológicas los diferentes tratamientos de quimioterapia pueden causar toxicidades orgánicas específicas o generalizadas y pueden dar lugar a diversas complicaciones perioperatorias imprevisibles y que pueden incluso amenazar la vida, lo que hace obligatoria una evaluación detallada de los pacientes con quimioterapia previa<sup>(21)</sup>.

Aunque no es un aspecto concerniente al presente tema, un aspecto de gran relevancia a tomar en cuenta cuando manejamos a un paciente que ha sido sometido a tratamientos de quimioterapia, o que será sometido a la misma en el transoperatorio, son los efectos tóxicos directos de estos fármacos sobre diferentes sistemas, ya que pueden producir alteraciones fisiológicas clínicamente relevantes que pueden afectar el manejo anestésico perioperatorio, estas alteraciones pueden incluir disfunción importante en la función renal, pulmonar, hepática, cardíaca, inmunológica y de la médula ósea (Cuadro II).

## CONCLUSIÓN

Un número cada vez mayor de pacientes se someten a procedimientos quirúrgicos con anestesia general o regional en períodos breves después haber recibido tratamientos de quimioterapia, y en algunas ocasiones dicho tratamiento se realiza durante la cirugía (quimioperfusión). Por lo tanto es prudente entender la fisiopatología del cáncer, los efectos tóxicos de la quimioterapia y las posibles interacciones entre estos fármacos y los anestésicos.

## REFERENCIAS

- 1. www.who.int/
- 2. Zaniboni A, Prabhu S, Audisio RA. Chemotherapy and anaesthetic drugs: too little is known. Lancet Oncol. 2005;6:176-181.
- 3. Holmes S. Making sense of cancer chemotherapy. Nurs Times. 1996;92:42-43.
- 4. Kiyomiya K, Matsuo S, Kurebe M. Differences in intracellular sites of action of Adriamycin in neoplastic and normal differentiated cells. Cancer Chemother Pharmacol. 2001;47:51-56.
- 5. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. Cap. 61 y 62: Quimioterapia antineoplásica I y II. 4a. edición, Ed. Masson, 2004. pp. 1039-1078.
- 6. Lefort AT. Perioperative management of the patient with cancer. Chest. 1999;115:165S-171S.
- 7. Huettermann E, Junker T, Chatzinkolaou KP. The influence of anthracycline therapy on cardiac function during anesthesia. Anesth Analg. 2004;98:941-947.

8. Huettemann E, Sakka SG. Anaesthesia and anti-cancer chemotherapeutic drugs. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005;18:307-314.
9. Baumhakel M, Kasel D, Rao-Schymanski RA, et al. Screening for inhibitory effects of antineoplastic agents on CYP3A4 in human liver microsomes. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2001;39:517-528.
10. Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol.* 2004;5:489-496.
11. Kvolik S, Glavas-Obrovac L, Sakic L, Margaretic D, Karner I. Anesthetic implications of anticancer chemotherapy. *Eur J Anaesthesiol.* 2003;20:859-871.
12. Chlebowski RT, Block JB, Cundiff D, et al. Doxorubicin cytotoxicity enhanced by local anesthetics in a human melanoma cell line. *Cancer Treat Rep.* 1982;66:121-125.
13. Kennedy KA, Hait WN, Lazo JS. Chemical modulation of bleomycin induced toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12:1367-1370.
14. Ermens AA, Schoester M, Spijkers LJ, et al. Toxicity of methotrexate in rats preexposed to nitrous oxide. *Cancer Res.* 1989;49:6337-6341.
15. Rosenow S, Kooistra KL, Powis G, et al. Increased toxicity of the antitumor drug cyclophosphamide in mice in the presence of the volatile anesthetic agent halothane. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1986;16:35-42.
16. Rudnick S, Stevenson GW, Hall SC, et al. Halothane potentiates the anti-tumor activity of gamma-interferon and mimics calmodulin-blocking agents. *Anesthesiology.* 1991;74:115-119.
17. Arian MR, Buggy DJ. Anaesthesia for cancer patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007;20:247-253.
18. Oudard S, Carpentier A, Banu E, Fauchon F, Celerier D, Poupon MF, et al. Phase II study of Ionidamine and diazepam in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2003;63:81-86.
19. Walker IR, Zapf PW, Mackay IR. Cyclophosphamide, cholinesterase and anesthesia. *Aust N Z J Med.* 1972;2:247-251.
20. Frenia ML, Long KS. Methotrexate and NSAID interactions. *Ann Pharmacother.* 1992;26:234-237.
21. Gehdoo RP. Anticancer chemotherapy and it's anaesthetic implications (Current Concepts). *Indian J Anaesth.* 2009;53:18-29.