

**Cómo citar este artículo/How to cite this article:**

- Romero Carreño E, Marcos Rodríguez JA, Santana Martínez S, de la Cruz Merino L. Toxicidad hepática en paciente con cáncer de mama metastásico
- HER-2(+) en tratamiento con capecitabina y lapatinib.
- Farm Hosp. 2016;40(2):134-136.



## Toxicidad hepática en paciente con cáncer de mama metastásico HER-2(+) en tratamiento con capecitabina y lapatinib

### *Hepatic toxicity in HER-2(+) breast cancer patient under treatment with capecitabine and lapatinib*

#### **Sr. Director:**

Lapatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de acción dual frente a receptores HER-1/2, cuya unión de tipo reversible evita su fosforilación y posterior activación. En el tratamiento del cáncer de mama avanzado/metastásico está autorizado su uso junto con capecitabina, letrozol y trastuzumab. Entre sus efectos adversos más comunes se encuentran diarrea, náuseas, astenia o rash cutáneo. De igual modo, se ha descrito un aumento en la incidencia de alteraciones hepáticas en pacientes en tratamiento con lapatinib, desde elevaciones en los niveles de transaminasas hasta toxicidad hepática grave en un porcentaje reducido de casos. Sin embargo, generalmente se trata de alteraciones transitorias, que revierten tras la suspensión del tratamiento<sup>1</sup>.

#### **Descripción del caso**

Paciente de 31 años, diagnosticada en diciembre de 2009 de carcinoma ductal infiltrante de mama derecha, estadio cT2N1M0, RE(+), RP(+), HER-2(+). Recibió seis ciclos de docetaxel-trastuzumab en neoadyuvancia, sometiéndose a mastectomía izquierda con vaciamiento axilar en junio de 2009. Completó un año de tratamiento con trastuzumab, seguido de hormonoterapia para paciente premenopáusica (tamoxifeno 20 mg/24 h). En octubre de 2011 es diagnosticada de metástasis a nivel óseo y hepático, recibiendo tratamiento con doxorubicina liposomal no pegilada-paclitaxel-trastuzumab. Completó seis ciclos con excelente respuesta y tolerancia, tras lo cual se decidió la continuación del trastuzumab en mantenimiento y maniobra hormonal (ooforectomía bilateral + letrozol). En febrero de 2013 acude a Urgencias por crisis comicial nocturna, que se repite mientras es atendida. Se realiza TC craneal que objetiva múltiples lesiones compatibles con metástasis cerebrales. Durante el ingre-

so se pauta tratamiento anticomicial consistente en ácido valproico 500 mg/ 8h y levetiracetam 1.000 mg/12 h, añadiéndose al alta dexametasona 8 mg/8 h (en pauta descendente) para el control de la sintomatología asociada al edema peritumoral. Se programan diez sesiones de radioterapia holocraneal, durante las cuales la paciente recibe una dosis total de 30 Gy. Posteriormente, se inicia tratamiento con lapatinib (1.250 mg/día) ininterrumpido junto con capecitabina (1.500 mg/12 h) durante los días 1-14 de cada ciclo. En este punto, los resultados del análisis hematológico/bioquímico se encuentran dentro de la normalidad, a excepción de una discreta leucocitosis relacionada con la terapia corticoide. La paciente interrumpe el tratamiento con el esquema lapatinib-capecitabina el día 18 del primer ciclo por mala tolerancia presentando toxicidad digestiva (diarrea grado 3), astenia en grado 2, mucositis y candidiasis orofaríngea, lo que motiva una reducción de la dosis de lapatinib del 20% (1.000 mg/día). La paciente refiere en revisiones posteriores temblor relacionado con actividades manuales finas, por lo que se reduce la dosis de valproico (500 mg/ 12h). Debido a la persistencia del temblor, se solicitan niveles plasmáticos de valproico, que resultan en rango (74,27 µg/mL, rango terapéutico 50-100 µg/mL). Se reduce un 15% la dosis de capecitabina (1.300 mg/12 h) por toxicidad digestiva y se continúa con dosis reducidas de lapatinib (1.000 mg/día). Tres semanas después, la paciente presenta dolor en hemiabdomen derecho y tinte subictérico de la piel. El análisis bioquímico revela alteraciones a nivel hepático: GOT 95 U/L, GPT 134 U/L, bilirrubina total (BT) de 3,1 mg/dL y directa (BD) de 2,2 mg/dL. Presenta además niveles de fosfatasa alcalina de 755 U/L, por lo que se decide interrumpir el tratamiento. Una semana después de la suspensión de lapatinib, se realiza ecografía abdominal, dentro de la normalidad, lo que unido al descenso en los niveles de bilirrubina total (2,32 mg/dL) y directa (1,73 mg/dL), plantea la posibilidad de interacción farmacológica entre alguno de los fármacos incluidos en el tratamiento de la paciente. Se reinicia tratamiento con lapatinib, reduciendo la dosis de valproico a 500 mg/día, desarrollándose toxicidad digestiva (náuseas, vómitos, deposiciones



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:  
Articles published in this journal are licensed with a:  
[Creative Commons Attribution 4.0.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

diarreicas) que motiva la interrupción inmediata del tratamiento por parte de la paciente. Se mantienen elevados los niveles de transaminasas séricas y bilirrubina, por lo cual se indica una nueva reducción de la dosis de lapatinib (750 mg/día) y se decide suspender el valproico, manteniendo levetiracetam (1.000 mg/12 h) como único tratamiento anticomercial. Una semana después de retirar el fármaco la paciente experimenta mejoría, aunque persisten el temblor y las alteraciones analíticas (GOT 52 U/L, GPT 71 U/L, BT 2 mg/dL y BD 1,59 mg/dL). En la consulta de Atención Farmacéutica Onco-Hematológica, el farmacéutico detecta que la toma de medicación se realiza acompañada de alimentos. Esto podría producir un incremento notable en la biodisponibilidad oral de lapatinib, por lo que se recomienda la administración en ayunas. Una semana después de modificar la pauta, la paciente presenta excelente tolerancia al tratamiento, así como niveles de transaminasas y BT en rango de normalidad, lo que permite reintroducir la capecitabina (1.300 mg/12 h) y aumentar la dosis de lapatinib (1.000 mg/24 h). En sucesivas revisiones la paciente mantiene buen estado general, sin alteraciones analíticas relevantes. Nuestra paciente completó un total de 13 meses de tratamiento combinado, hasta progresión de la enfermedad.

## Comentario

Puesto que nuestra paciente estaba siendo tratada de forma simultánea con dos fármacos potencialmente hepatotóxicos (valproico-lapatinib), inicialmente se plantearon dos posibles mecanismos que pudieran explicar las alteraciones analíticas observadas: toxicidad directa de uno de los fármacos, o bien potenciación del efecto adverso como consecuencia de una interacción farmacológica. Para descartar esta última posibilidad se analizaron las principales vías de metabolización de los fármacos implicados. La biotransformación del valproico se lleva a cabo por tres vías, de las cuales la metabolización hepática supone apenas un 10%. Participan las isoenzimas CYP2C9, 2A6 y 2B6, ninguna de las cuales está implicada en el metabolismo de lapatinib o capecitabina<sup>2</sup>. Lapatinib sufre metabolización hepática, mediada por CYP3A4/5 de forma mayoritaria, con menor participación de CYP2C19 y 2C8. Ninguna de las isoenzimas o transportadores inhibidos por lapatinib desempeña un papel relevante en la farmacocinética de valproico o capecitabina<sup>3</sup>. Puesto que la participación de los microsomas hepáticos en el metabolismo del valproico es reducida, parece poco probable que la inhibición de CYP2C9 por capecitabina afecte de manera relevante a los niveles del fármaco<sup>4</sup>. Sin embargo, la elevada unión a proteínas plasmáticas (UPP) de lapatinib y valproico podría dar lugar a una interacción por desplazamiento mutuo<sup>3</sup>. Esto provocaría un aumento en la fracción del fármaco libre, lo que podría explicar tanto la persistencia del temblor

en nuestra paciente como la toxicidad hepática observada. Debido al posible efecto de desplazamiento de la UPP, el dato de valproico en plasma no permite descartar la existencia de niveles supratrapéuticos del fármaco. En este caso, hubiera resultado más útil la determinación en plasma de la fracción de fármaco libre<sup>5</sup>.

Por otra parte, la bibliografía consultada describe incrementos notables en la biodisponibilidad de lapatinib (de 2 a 4 veces) en presencia de alimentos, siendo este efecto más marcado cuando se trata de alimentos con alto contenido en grasas<sup>6</sup>. Este fenómeno, frecuente en fármacos con baja solubilidad/permeabilidad, podría estar relacionado con el retraso del vaciamiento gástrico provocado por los alimentos. Por otra parte, el incremento en la liberación de sales biliares en estas condiciones y la formación de micelas podrían explicar el efecto sobre la absorción de moléculas liposolubles como lapatinib<sup>7</sup>. La exposición a niveles supratrapéuticos de lapatinib por un incremento en la absorción podría explicar la toxicidad hepática en nuestra paciente. Esta hipótesis adquiere más relevancia si tenemos en cuenta que, una vez corregida la pauta de administración, el estado de la paciente mejoró notablemente, recuperando valores normales de bilirrubina y enzimas hepáticas.

En conclusión, se presenta el caso de una paciente que desarrolló toxicidad al tratamiento como consecuencia de un error en la administración. Esto confirma la importancia de una atención farmacéutica especializada en Oncología, donde se apliquen conocimientos sobre interacciones farmacológicas y administración de quimioterapia oral, realizando un trabajo de conciliación de la medicación que permita dar respuesta a las necesidades individualizadas del paciente onco-hematológico, así como el abordaje multidisciplinar del mismo, con objeto de evitar problemas relacionados con los fármacos antineoplásicos y garantizar la máxima efectividad y seguridad.

## Bibliografía

1. Duckett DR, Cameron MD. Metabolism considerations for kinase inhibitors in cancer treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010; 6: 1175-1193.
2. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS drugs.* 2002; 16(10): 695-714.
3. Scheffler M, Di Gion P, Doroshenko O, Wolf J, Fuhr U. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: focus on 4-anilinoquinazolines. *Clin. Pharmacokinet.* 2011; 50: 371-403.
4. European Medicines Agency. European Public Assessment Report, Xeloda®. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000316/WC500058151.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf). Accessed June 2015.
5. Dasgupta, A. Usefulness of monitoring free (unbound) concentrations of therapeutic drugs in patient management. *Clin. Chim. Acta.* 2007; 377: 1-13.
6. Koch, K. M. *et al.* Effects of food on the relative bioavailability of lapatinib in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1191-6.
7. Van Erp, N. P., Gelderblom, H. & Guchelaar, H.-J. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat. Rev.* 2009; 35: 692-706.

Elia Romero Carreño<sup>1</sup>, José Antonio Marcos Rodríguez<sup>1</sup>,  
Sara Santana Martínez<sup>1</sup> y Luis de la Cruz Merino<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla). <sup>2</sup>Unidad de Gestión Clínica de Oncología Médica, Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eliaromercarreno@gmail.com  
(Elia Romero Carreño).

Recibido el 13 de junio de 2015; aceptado el 25 de enero de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.9360