

# Tamoxifeno y antidepresivos: ¿Antagonistas en la prevención del cáncer de mama?

MARÍA ELISA IRARRÁZAVAL O.

## Antagonism of tamoxifen and antidepressants among women with breast cancer

*Tamoxifen is used as an adjuvant therapy to reduce breast cancer recurrence among women with estrogenreceptor positive tumors. Antidepressants are also commonly used in such women, to treat depression or to manage hot flushes, a frequent tamoxifen secondary effect. Some antidepressants could potentially inhibit cytochrome P450 2D6, required to activate tamoxifen, interfering with its action. Although there is not a clear cut directive on the subject, it is nowadays recommended to treat women with antidepressants with the lower cytochrome P450 2D6 inhibition potential to avoid a possible antagonism that may reduce tamoxifen's prevention of breast cancer recurrence at least in some patients with CYP2D6 genetic variation. The recommended antidepressants are desvenlafaxine, milnacipran, venlafaxin, escitalopram and citalopram.*

(Rev Med Chile 2011; 139: 89-99).

**Key words:** Antidepressive agents; Breast neoplasms; Tamoxifen.

Unidad Salud Mental y Enlace,  
Clínica Oncológica Fundación  
Arturo López Pérez, Santiago,  
Chile.

Recibido el 11 de junio de  
2010, aceptado el 4 de  
octubre de 2010.

Correspondencia a:  
Dra María Elisa Irarrázaval O.  
Instituto Clínico Fundación  
Arturo López Pérez  
Rancagua 878, Providencia,  
Santiago, Chile  
Fax: 2336685  
E-mail: marielirrazaval@  
yahoo.fr

El tamoxifeno (TAM) es un anti estrógeno no esterooidal cuyo uso más frecuente es el tratamiento adyuvante de prevención de recidiva para pacientes pre y post menopáusicas tratadas por cáncer (ca) de mama con receptores estrogénicos (RE) positivos. Ha sido el anti cancerígeno de mayor uso en ca de mama en los últimos 30 años. El endoxifeno es considerado hoy como el metabolito más activo del TAM y existe una gran controversia en relación a las interacciones farmacológicas que puedan existir a nivel de la CYP 2D6, principal enzima responsable de su activación<sup>1-7</sup>.

### Mecanismo de acción del tamoxifeno

Tamoxifeno posee propiedades principalmente antagonistas sobre los RE. Se fija a ellos induciendo un cambio conformacional. Bloquean o alteran así la expresión de los genes que dependen de estos. La mayor parte de la actividad del TAM se observa cuando la célula tumoral se encuentra

en la fase G-2 del ciclo, comportándose así como citostático. Además, muestra otros efectos: reduce los niveles del factor de crecimiento insulina similar tipo 1, un factor que estimula la proliferación de las células tumorales e induce la secreción de un factor de transformación del crecimiento que actúa como inhibidor del crecimiento de las células tumorales<sup>1,2</sup>.

### Uso clínico y efectividad

Reduce 45%-50% el riesgo de recurrencia del ca de mama. La efectividad del TAM es variable. Se sabe que la expresión de los receptores tumorales estrogénicos y de progesterona influyen en la respuesta clínica. También dependería de los niveles de los diversos metabolitos activos del TAM<sup>6,7</sup>.

### Metabolismo

El tamoxifeno es una prodroga que es transformada en el hígado en varios metabolitos activos. El hidroxitamoxifeno (4-OH tamoxifeno) posee una

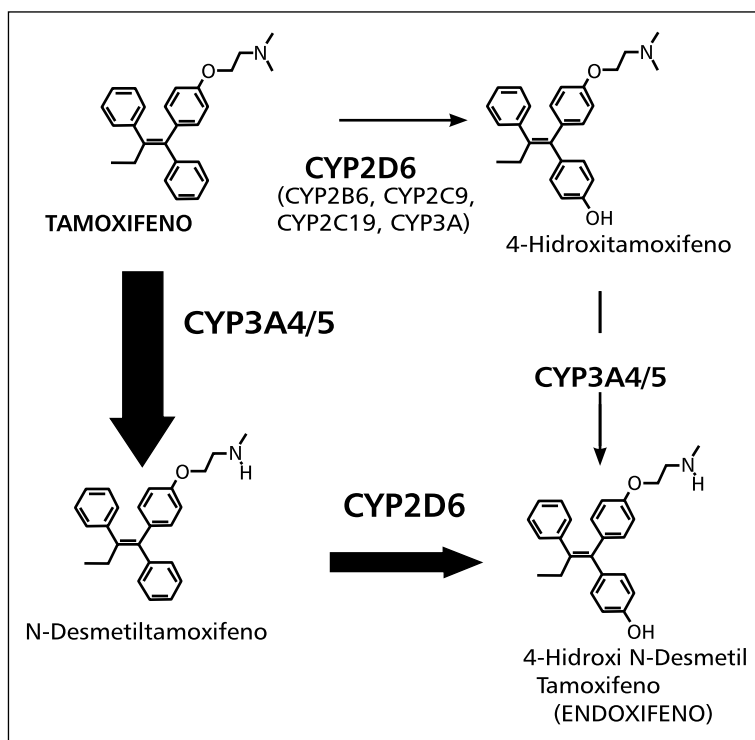
afinidad cien veces mayor por RE que TAM. Ha demostrado mayor potencia pero constituye menos de 10% de la oxidación primaria de éste. Otro metabolito, el endoxifeno (4 hidroxil-N-desmetil tamoxifeno), posee estas mismas características pero con mayores concentraciones. Se considera hoy el metabolito más activo y algunos estudios han demostrado correlación entre sus niveles séricos y la respuesta clínica. Los principales citocromos involucrados en su metabolismo en estudios *in vitro* son: CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y CYP1A2 (Figura 1). En estudios *in vivo* destaca la CYP2D6<sup>3-8</sup>.

### Polimorfismo Genético

La CYP2D6 se sitúa en el cromosoma 22q13.1. Se han encontrado aproximadamente cien alelos variables, casi todos ellos de actividad reducida o nula comparado con el tipo salvaje o "wild" (wt) (ver actualizaciones en <http://www.cypalleles.ki.se>). La dotación genética determinará cuatro fenotipos con diversa actividad enzimática, que van desde metabolizadores ultra rápidos (MU), metabolizadores extensos (ME), metabolizadores

intermedios (MI), y metabolizadores lentos (ML). Existen numerosos alelos nulos: el más común en caucásicos es el CYP2D6\*4, con una frecuencia de 70% a 90%. Los ML tendrán mayor probabilidad de experimentar efectos adversos, menores concentraciones de droga activa con potencialmente menos efecto terapéutico y mayor propensión a interacciones con otros fármacos. Diez a quince por ciento de los europeos son MI, y se caracterizan por la alteración de la expresión de la CYP2D6 por los alelos \*9, \*10 y \*41. Los ME a su vez constituyen el fenotipo más frecuente de la población europea (60%-70%), son el resultado de la presencia de uno o dos alelos con expresión normal (por ej. los alelos \*1 y \*2), el funcionamiento de la CYP es adecuado. Los MU constituyen 10% a 15% de la población caucásica y se caracterizan por presentar duplicaciones genéticas de los alelos normales<sup>10-12</sup>.

En los hispanos estudiados en EEUU se describe una prevalencia de 2,2% a 6,6% de ML. Los amerindios tienen una menor incidencia del alelo CYP2D6\*4, pero los hispanos de origen caucásico tienen una prevalencia de ML similar a la población europea<sup>12</sup>.



**Figura 1.** Metabolismo del Tamoxifeno<sup>6</sup>.

### Polimorfismo genético, interacciones farmacológicas y efectividad del TAM

Goetz et al, estudiaron cambios entre respuesta terapéutica al TAM y variantes de la CYP2D6. En una muestra de un estudio prospectivo fase III de mujeres postmenopáusicas con ca de mama RE (+) en tratamiento con 20 mg/d de TAM, que investigaba el impacto de la adición del andrógeno fluoximestron por un año, estudió el genotipo de 223 pacientes (alelos \*4 y \*6 de las CYP2D6). De las 190 pacientes en que se logró determinar el genotipo del alelo \*4, 137 (72,1%) eran ME (wt/wt), cuarenta (21,1%) MI (wt/\*4) y trece (6,8%) ML (\*4/\*4). Luego de un seguimiento de una media de 11,4 años, los ML se asociaron a un peor pronóstico oncológico. Tuvieron una sobrevida libre de recaída (SLR) y sobrevida libre de enfermedad (SLE) menor. No encontró impacto en la sobrevida global (SG). Dichos resultados fueron confirmados por los mismos autores en una muestra ampliada de 256 pacientes (Tabla 1). Schroth et al, estudiaron de forma retrospectiva una cohorte no randomizada de 206 mujeres con ca de mama postmenopáusicas en tratamiento con TAM, y 280 sin éste. Evaluaron los alelos \*4, \*5, \*10 y \*41 para cubrir la mayoría de los ML y MI. A una media de seguimiento de 71 meses, las pacientes ML y MI presentaron mayor recurrencia de enfermedad, con una SLE y una SLR menores. Esta asociación no se observó en las pacientes sin tamoxifeno<sup>7,13,14</sup>.

En la población asiática existe una mayor prevalencia de MI por una gran presencia del alelo \*10. Lim et al, incluyeron 202 pacientes con ca de mama primario o metastásico tratadas con 20mg/d de TAM por más de ocho semanas. La población estaba constituida por 31,6% de ME, 44% de MI (wt/\*10) y 24,2% de ML (\*10/\*10). Estas últimas presentaban concentraciones significativamente menores tanto de endoxifeno como de 4-OH-tamoxifeno. En aquellas pacientes con metástasis (n = 21), las seis cuya enfermedad progresó o se mantuvo estable menos de 24 semanas eran ML. Su promedio de tiempo libre de progresión fue significativamente menor (5,0 versus 21,8 meses p = 0,0032). Kiyotani et al, investigaron a 67 pacientes tratadas con 20 mg/d de TAM por cinco años con una media de seguimiento de diez años. Encontraron frecuencias del 29,9% de ME (\*1/\*1), 34,3% de MI (\*1/\*10) y 22,4% de ML (\*10/\*10). Estas últimas tuvieron una mayor incidencia de

recurrencia que las ME (p = 0,0057) o MI (p = 0,0031). Estos estudios confirman los hallazgos de la relación entre el genotipo de la CYP2D6 y los resultados del tratamiento del TAM realizados en EEUU y Europa previamente descritos<sup>15,16</sup>.

En pacientes que usan TAM de forma preventiva, se han encontrado resultados similares. En Italia, se evaluó a 5.408 mujeres histerectomizadas entre 35 y 70 años, que fueron aleatoriamente randomizadas para recibir 20 mg/d de TAM o placebo para prevención de ca de mama. Se estudió a un subgrupo de 46 pacientes que desarrollaron ca de mama y a 136 que no lo hicieron. La frecuencia de CYP2D6 \*4/\*4 era significativamente más alta en las mujeres que desarrollaron cáncer en el subgrupo asignado a TAM (p = 0,015).

Sin embargo, tres estudios publicados a la fecha no avalan estos hallazgos. Nowell et al estudiaron a 165 pacientes y no encontraron diferencia en la respuesta a TAM entre pacientes con o sin el alelo \*4. En Suecia, se realizó un estudio de 112 pacientes con 40 mg/d de TAM con una media de 10,7 años de seguimiento. Paradójicamente se encontró una disminución en la recurrencia de la enfermedad en pacientes ML con el alelo CYP2D6 \*4 (p = 0,0089). Este grupo extendió su estudio a 677 mujeres de las cuales 238 fueron randomizadas a dos *versus* cinco años de tratamiento con TAM. Las mujeres ML (\*4/\*4) tuvieron una SLE significativamente mayor a aquellas ME (\*1/\*1) (p = 0,05) o MI (p = 0,04)<sup>17-20</sup>. Algunos reparos hechos a estos resultados son: Esta relación no es significativa en un análisis multivariable de Cox (p = 0,055) y las pacientes no estuvieron todas expuestas al mismo tiempo ni dosis de TAM<sup>6</sup>.

### Sustratos, inhibidores e inductores de la CYP2D6

La CYP 450 2D6 participa en el metabolismo de alrededor de 25 % de los fármacos, incluyendo betabloqueadores, antiarrítmicos, antipsicóticos, antieméticos, opioides, antidepresivos (AD) y la ya mencionada TAM. En la Tabla 2 se muestran sus principales sustratos. La CYP es inducible por rifampicina y dexametasona. Algunos de sus inhibidores son: bupropion, fluoxetina, paroxetina, quinidina, duloxetina, amiodarona, cimetidina, sertralina, clorfenamina, clorpromazina, citalopram, cocaína, doxorrubicina, metoclopramida, metadona, moclobemida, y ranitidina<sup>10,11,21</sup>.

**Tabla 1. Resumen de los principales estudios que evalúan el polimorfismo genético de los metabolizadores del TAM y recurrencia oncológica a largo plazo**

Referencia	Datos más relevantes	Inhibidores CYP2D6	Principales resultados
Goetz et al <sup>7</sup> , año 2005	Prospectivo 223 pacientes con TAM por 5 años. Compara ML (*4/*4), n = 13; con MI (*4/wt), n = 40, y ME (wt/wt), n = 137.	No evalúa	1. Menor tiempo libre de recidiva (p = 0,023) y sobrevida libre de enfermedad (p = 0,012) en ML que los otros genotipos 2. No observa diferencia en sobrevida global (p = 0,169) comparado con los otros dos grupos
Goetz et al <sup>13</sup> , año 2007	Prospectivo 256 pacientes con TAM por 5 años. Compara: Grupo I: al menos un alelo *4 o/y uso de inhibidor potente de la CYP (n = 16) contra Grupo II: ML o MI sin inhibidores de la CYP o/y uso de inhibidores moderados (n = 155)	Sí evalúa	1. Sobrevida libre de recidiva menor en Grupo I (p = 0,034) y tendencia a menor sobrevida global (p = 0,083) en relación al Grupo II
Schroth et al <sup>14</sup> , año 2007	Retrospectivo 206 pacientes con TAM Compara ML+MI: portadores de *4, *5, *10, *41 (n = 30) con ME (n = 167)	No evalúa	1. Mayor riesgo de recurrencia (p = 0,02) en MI+MI comparados con ME 2. Tendencia a menor sobrevida global en ML+MI (p = 0,11) que en ME
Lim et al <sup>15</sup> , año 2007	Prospectivo 202 pacientes con TAM por al menos 8 semanas. Compara ML(*10/*10), n = 49, con otros genotipos (n = 153)	No evalúa	1. Menor concentración de endoxifeno, e hidroxi-tamoxifeno en sangre. 2. Sobrevida libre de progresión de la enfermedad menor en ML: 5 meses versus 21,8 meses con otros genotipos (p = 0,0032).
Kiyotani et al <sup>16</sup> , año 2008	Retrospectivo 67 pacientes con TAM. Compara ML (*10/*10); n = 15, versus ME (*1/*1), n = 20 o MI (*1/*10), n = 23.	Descarta uso de IRSS	1. Mayor riesgo de recurrencia en ML (p = 0,0057) a los 10 años que ME o MI (p = 0,0079)
Bonanni et al <sup>17</sup> , año 2006	Prospectivo 46 mujeres de alto riesgo de Ca de Mama con TAM preventivo 20 mg/d, compara ML (*4/*4), n = 3, con ME (wt/wt), n = 13, y MI ( wt/*4), n = 4	No evalúa	Mayor riesgo de cáncer en ML versus otros genotipos (8,7% versus 0,7%)
Nowell et al <sup>18</sup> , año 2005	Retrospectivo 166 pacientes con TAM adjuvante, compara ME (wt/wt), n = 114, con ML (*4/*4)+ MI (*4/wt), n = 48	No evalúa	No encuentra asociación entre recurrencia de enfermedad (p = 0,67) o sobrevida libre de enfermedad (p = 0,19) y genotipo CYP2D6.
Wegman et al <sup>19</sup> , año 2004	Retrospectivo 112 pacientes con TAM por 2 años,. Compara ML o MI (*4/*4 o *4/*1), n=24, con ME (*1/*1); n=52.	No evalúa	Sobrevida libre de enfermedad MAYOR en ML o MI versus ME (p = 0,14)
Wegman et al <sup>20</sup> , año 2005	Retrospectivo 238 pacientes con TAM, 20 o 40 mg/d por 2 ó 5 años Compara ME (*1/*1), n = 151, con MI o ML (*1/*4 o *4/*4), n = 63	No evalúa	Mayor sobrevida libre de enfermedad en ML y MI versus ME (p = 0,05)

ML: metabolizadores lentos, MI: metabolizadores intermedios, ME: metabolizadores extensos; TAM: tamoxifeno; wt: wild type o alelo salvaje.

Tabla 2. Sustratos de la CYP450 2D6

Beta bloqueadores	Antidepresivos	Neurolépticos	Otros
S-metoprolol	Tricíclicos	Haloperidol	Anfetamina
Propafenona	Paroxetina	Perfenazina	Atomoxetina
Timolol	Fluoxetina	Risperidona	Metoxianfetamina
Propranolol	Sertralina	Tioridacina	Tramadol
	Mirtazapina	aripiprazol	Amiodarona
	Fluvoxamina	Zuclopentixol	Codeina
	Escitalopram	Clorpromacina	Cimetidina
	Duloxetina		Lidocaina
	Venlafaxina		Tamoxifeno

### Efectos adversos del tamoxifeno

El TAM presenta varios efectos adversos. Los más frecuentes son los síntomas de tipo menopáusicos (bochornos, síntomas menstruales, sudores, náusea, etc) que se presentan hasta en un 60%-70% de los casos. Estos los llevan con frecuencia a discontinuar su tratamiento<sup>22,23</sup>.

### Depresión y uso de antidepresivos en Ca de mama

La depresión en pacientes con ca de mama es más frecuente que en la población general. La prevalencia encontrada es de 25% a 50%. El diagnóstico en ellas debe centrarse en los síntomas psíquicos como tristeza, anhedonia, desesperanza, sentimientos de culpa, pensamientos de muerte o ideación suicida recurrentes, irritabilidad, agresividad y aislamiento social. Los síntomas físicos o cognitivos como la disminución de peso, la anergia, la lentitud física o cognitiva, el insomnio, etc, suelen ser consecuencia de la misma enfermedad o efectos secundarios de los diversos tratamientos. Existen varios casos publicados que destacan al TAM como desencadenante de depresión lo cual no se ha podido demostrar en estudios más grandes<sup>24-26</sup>.

En relación al tratamiento, los AD más frecuentemente indicados en estas pacientes son los inhibidores de la recaptación de serotonina, tricíclicos (especialmente la amitriptilina) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina<sup>24</sup>.

Los AD también se han demostrado útiles en el tratamiento de los bochornos. La paroxetina y la venlafaxina se han usado extensamente para este tratamiento primero en paciente postmenopáusicas y luego en pacientes oncológicas con excelentes resultados. Otros estudios se han realizado con citalopram, sertralina y fluoxetina con menores resultados clínicos<sup>28-33</sup>.

### Antidepresivos y tamoxifeno

La gran mayoría de los AD son metabolizados, al menos parcialmente, por la CYP2D6 y muchos inhiben su actividad enzimática. Esto ha sido estudiado extensamente *in vitro* pero *in vivo*, al igual que para el TAM, influye además el polimorfismo genético de cada paciente lo cual ha dificultado su estudio<sup>10,11,34</sup>.

En estudios *in vitro*, se ha demostrado que los AD tricíclicos tienen rutas farmacológicas similares y complejas con participación variable de la CYP2D6 tanto en la formación de metabolitos activos como en su *clearance*. En cambio, paroxetina, fluoxetina y sus metabolitos son potentes inhibidores de la CYP2D6. Fluvoxamina, citalopram y sertralina son inhibidores intermedios, y venlafaxina y mirtazapina lo son menos. Desvenlafaxina y milnacipran no interactúan. Pese a que bupropión no es un fuerte inhibidor, sí lo son sus principales metabolitos. Estudios *in vivo* en relación a interacciones con otros fármacos que también se metabolizan en la CYP 2D6, han demostrado que fluoxetina, paroxetina y bupropión

interfieren en el metabolismo de otras drogas, lo cual no se demostró con venlafaxina, desvenlafaxina ni mirtazapina. Con citalopram, escitalopram, sertralina y duloxetina, se demostró aumento de los sustratos de la CYP, demostrándose cierto grado de inhibición de ésta<sup>11</sup>.

La muy frecuente combinación farmacológica TAM-AD y sus interacciones farmacológicas potencialmente antagónicas a nivel de la CYP 2D6 han impulsado el diseño de diversos estudios para evaluarla.

### **Polimorfismo genético, interacciones farmacológicas y niveles de endoxifeno en sangre**

Los primeros estudios demostraron en su mayoría, que el metabolismo de TAM se veía francamente afectado por el polimorfismo genético y la administración de fármacos inhibidores de la CYP2D6 (Tabla 3). Jin et al encontraron que mujeres con uno o dos alelos nulos de la CYP2D6 (ML o MI) tenían concentraciones menores de endoxifeno que las pacientes ME. Además, en todas las pacientes que tomaban fármacos que inhibían fuertemente dicha CYP (paroxetina, fluoxetina, sertralina, citalopram, amiodarona y metoclopramida), se encontró una menor concentración de endoxifeno en sangre que sus pares que no tomaban inhibidores. Por ejemplo, en mujeres ME con uso de inhibidores, la concentración de endoxifeno fue 58% más baja que las que no tomaban dicha medicación. Compararon además el uso de venlafaxina, sertralina y paroxetina y encontraron que venlafaxina bajaba menos los niveles de endoxifeno que los otros dos AD. Este estudio se amplió a 130 pacientes y se estudiaron 27 alelos de la CYP encontrándose los mismos resultados<sup>35-39</sup>.

Desde entonces se hace necesario evaluar no sólo el genotipo de las pacientes, sino también su modulación por otros fármacos para considerar el fenotipo final como se muestra en la Tabla 4<sup>13</sup>.

### **Polimorfismo genético, interacciones farmacológicas con AD y efectividad del tamoxifeno**

Existen a la fecha pocos estudios sobre polimorfismo genético, uso de inhibidores de la CYP2D6 y efectividad clínica del TAM. Lehmann

et al realizaron un estudio caso control (n = 28) para evaluar la exposición a inhibidores de la CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina y sertralina) en pacientes con recurrencia de ca de mama y sin ella y no encontraron diferencias entre pacientes que usaron o no dichos inhibidores, pero el polimorfismo genético no fue evaluado y la muestra fue pequeña. Chubak et al, realizaron un estudio retrospectivo de una cohorte de 1306 pacientes con o sin TAM, revisando en las fichas clínicas el uso de AD. Un tercio de las pacientes usó AD (Inhibidor de recaptación de serotonina o tricíclico), pero no encontraron asociación entre riesgo de recurrencia y uso de AD en general ni por tipo específico de AD. En pacientes en tratamiento con TAM y uso de fluoxetina o paroxetina encontraron un leve aumento del riesgo de recurrencia pero el tamaño de la muestra no permitió concluir. Tampoco evaluaron el polimorfismo genético. Lash et al realizaron un estudio retrospectivo de 184 pacientes con ca de mama recidivado versus 184 sin recidiva, 9% del primer grupo y 11 % del segundo usaron citalopram. No hallaron diferencias en el riesgo de recurrencia entre ambos grupos<sup>40-42</sup>.

Un estudio retrospectivo de Goetz et al<sup>13</sup>, evaluó la respuesta clínica en pacientes menopáusicas tratadas por ca de mama con TAM según su polimorfismo y la presencia de inhibidores de la CYP2D6. Estos fueron: inhibidores potentes: fluoxetina y paroxetina; y moderados: sertralina, cimetidina, amiodarona, doxepina, ticlopidina y haloperidol. Se comparó tres grupos de pacientes divididos en: Grupo 1: ME sin ningún inhibidor de la CYP2D6; Grupo 2: ME con algún inhibidor o MI sin Inhibidor y Grupo 3: MI con inhibidor o ML. Se midió: Tiempo estimado de progresión, sobrevida libre de recurrencia, SLE y SG. Se encontró una diferencia significativa en los tres primeros indicadores pero no se encontró diferencia significativa en SG. Se concluyó que el metabolismo de la CYP2D6 pareciera ser un predictor pronóstico independiente en las mujeres con ca de mama que reciben TAM, y que los inhibidores de las CYP2D6 debieran evitarse en dichas pacientes. Algunas críticas a dicho trabajo son: muestra pequeña, población homogénea y una determinación muy reducida de alelos de la CYP2D6<sup>6,13</sup>. Finalmente, dos "abstracts" fueron presentados a la ASCO el 2009 en relación a uso de inhibidores de la TAM y resultados clínicos en mujeres en tratamiento con dicho fármaco. El primero, un estudio fármaco



**Tabla 3. Resumen de los principales estudios que evalúan el polimorfismo genético de los metabolizadores del tamoxifeno y uso de antidepresivos**

Referencia	Datos más relevantes	Niveles de TAM	Uso de AD	Principales resultados
Sterns et al <sup>35</sup> , año 2003	Prospectivo, abierto, observacional. Mujeres con TAM adyuvante, n = 12: 7 ME y 5 MI	Niveles de TAM y metabolitos pre y 4 semanas post 10 mg/d de paroxetina	SI, paroxetina.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Niveles de E en plasma más bajos en MI que en ME (p = 0,002) pre paroxetina</li> <li>2. Disminución de niveles de E en todas las pacientes desde 2,4 a 5,5 ng/mL (promedio) post paroxetina (p = 0,004)</li> <li>3. En ME, mayor disminución de la concentración de E (de 64%) que en MI (24%) (p = 0,03)</li> </ol>
Jin et al <sup>36</sup> , año 2005	Prospectivo: 78 Mujeres con TAM, Compara 47 ME, con 28 MI y 3 ML	Niveles de TAM y metabolitos antes y 4 meses post administración de AD	SI, paroxetina, sertralina, y venlafaxina	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Concentraciones de E significativamente menores en ML (p = 0,003) y MI (p = 0,003) comparados con ME</li> <li>2. Concentraciones de TAM, y H no significativamente diferentes entre los grupos (p = 0,92; p = 0,86 respectivamente)</li> <li>3. Con paroxetina: Concentración de E promedio menor en 6 ME con paroxetina, comparada con 34 controles ME sin paroxetina</li> <li>4. Con sertralina: Concentración de E intermedio, en 4 ME con sertralina, comparado con los pacientes con paroxetina y los con venlafaxina</li> <li>5. Con venlafaxina: Prácticamente sin cambio en la concentración de E (2 ME y 1 MI)</li> </ol>
Borges et al <sup>39</sup> , año 2006	Prospectivo, 158 pacientes con TAM, pre y postmenopáusicas, n = 60 con genotipo, 53 ME y 7 ML	Niveles de TAM y metabolitos a los 4 meses.	10 ME con citalopram o sertralina 5 ME con fluoxetina o paroxetina 3 ME con venlafaxina n = 6	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No encuentra diferencia en las concentraciones de TAM ni de H entre pacientes con o sin AD</li> <li>2. Disminución de las concentraciones de E en pacientes con AD (p &lt; 0,01)</li> <li>3. Con citalopram o sertralina: tendencia hacia menores concentraciones de E comparadas con ME sin inhibidores</li> <li>4. Con fluoextina o paroxetina: Marcada disminución de niveles de endoxifeno (23,5 ± 9,5 nmol/L) comparadas con ME sin inhibidores (84,1 ± 39,4 nmol/L; p &lt; 0,0001)</li> <li>5. Con venlafaxina: Sin cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de endoxifeno</li> </ol>
Goetz et al <sup>13</sup> , año 2007	Prospectivo, 256 pacientes con TAM por 5 años. Compara: Grupo I: al menos un alelo *4 y/o uso de inhibidor potente de la CYP (n = 16) contra Grupo II: ML o MI sin inhibidores de la CYP o/y uso de inhibidores moderados (n=155)	NO	SI	Grupo I menor sobrevida libre de recurrencia (p = 0,005) y tendencia a menor sobrevida global (p = 0,077) que el Grupo II

E: Endoxifeno, TAM: Tamoxifeno, H: Hidroxitamoxifeno, AD: antidepresivos, ME: metabolizadores extensos, MI: metabolizadores intermedios; ML: metabolizadores lentos.

**Tabla 4. Clasificación de los fenotipos de la CYP 2D6 y su modulación<sup>3</sup>**

Tipo de metabolizador	Actividad CYP enzimática	Fenotipo uso concomitante de inhibidores de la CYP2D6:
Metabolizador lento	Sin actividad	Dos alelos nulos (CYP2D6*3, *4, *5, *6, *11), o un alelo nulo con inhibidor potente
Metabolizador intermedio	Actividad reducida	Un alelo nulo (CYP2D6*3, *4, *5, *6, *11) o uno o dos variantes de los alelos: *9, *10, *17, *37, *41; y/o un inhibidor moderado
Metabolizador extenso	Actividad normal	Dos alelos salvajes (CYP2D6*1, *2, *35) y sin inhibidor
Metabolizador ultra rápido	Actividad Excesiva	Alelos salvajes (CYP2D6*1, *2, *35) duplicados y sin inhibidor

**Tabla 5. Riesgo de interacción con TAM de antidepresivos según metabolismo en CYP2D6<sup>11,36</sup>**

Interacción mínima	Leve	Moderada	Desaconsejados
Desvenlafaxina	Escitalopram	Sertralina*	Paroxetina*
Venlafaxina*	Citalopram	Duloxetina	Fluoxetina*
Milnacipram		Fluvoxamina	Bupropión
Mirtazapina			

\*Con estudios clínicos con Tamoxifeno.

epidemiológico retrospectivo en 1990 mujeres en tratamiento con TAM, no encontró correlación entre uso de inhibidores de la TAM y recurrencia de la enfermedad. El segundo revisó bases de datos de centros médicos y expendios de farmacias de inhibidores del TAM e investigó el riesgo de recurrencia de ca de mama en pacientes que además usaron inhibidores moderados o potentes de la CYP2D6. Encontraron un riesgo 1,9 veces mayor de recurrencia de ca de mama en pacientes que usaron inhibidores<sup>44,45</sup>.

Un resumen de la evidencia de interacciones TAM-AD se encuentra en la Tabla 5.

Se ha planteado estudiar el genotipo de las pacientes antes de indicar tratamiento AD a pacientes con TAM. Sin embargo, la ASCO 2007, decidió no implementar aún esta medida por falta de evidencias concluyentes sobre la interacción TAM-AD<sup>46-48</sup>.

### Otras interrogantes

La CYP2D6 podría no ser el único factor responsable en la relación TAM-AD-respuesta clínica. Algunos autores plantean que otras enzimas pudiesen cobrar importancia en los niveles de

endoxifeno en sangre una vez inhibida la CYP2D6, como la CYP3A u otras que participan en el *clearance* del endoxifeno. La respuesta clínica al TAM pudiese también relacionarse con otras enzimas que participan de la farmacodinamia del TAM, como por ejemplo las relacionadas a los genes del tumor mismo responsables de la resistencia a estrógenos y aquellos asociados a la proliferación celular mediada por los RE. Estos factores no han sido tomados en cuenta en los estudios publicados sobre este tema. Más conocimiento al respecto, permitiría entender mejor la variabilidad interindividual de la respuesta a TAM y su interacción con los AD<sup>39,46-48</sup>.

### Conclusiones

La elección del AD a indicar en pacientes con ca de mama debe tomar en cuenta, según la clínica: su perfil ya sea activante, ya sea sedante; sus efectos secundarios y el menor potencial de interacción medicamentoso posible<sup>26</sup>.

No podemos concluir aún que exista una interacción peligrosa entre antidepresivos y TAM. No obstante, hay bastante evidencia científica que apoya esta tesis especialmente en pacientes



MI y ML. Se ha demostrado que en ellos se produce una inhibición de la CYP2D6 con menores niveles de metabolitos activos de TAM en sangre. Hay poca evidencia aún en relación a una menor protección a una recidiva del ca de mama. Hasta tener más información, recomendamos evitar el uso de fluoxetina, paroxetina y bupropión, ya sea como tratamiento antidepresivo, ya sea para el tratamiento de bochornos. Los fármacos recomendados son: desvenlafaxina y milnacipran, venlafaxina, escitalopram, y citalopram. Mirtazapina es un excelente antidepresivo que no interactúa con el CYP pero el aumento de peso que suele provocar, representa otro factor de riesgo de recidiva a evitar en esta población<sup>49,50</sup>. Sertralina, disponible en el Sistema Nacional de Salud chileno, puede ser utilizada de no contarse con los fármacos anteriormente descritos ya que posee cierto potencial inhibitorio de la CYP.

Finalmente, faltan estudios con un número de pacientes adecuados que correlacionen polimorfismo genético, niveles de endoxifeno (y otros metabolitos activos), uso de antidepresivos (y de otros inhibidores de la CYP2D6), y resultados clínicos oncológicos para una orientación definitiva en el uso de AD en pacientes con TAM.

## Referencias

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351 (9114): 1451-67.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365 (9472): 1687-717.
3. Johnson MD, Zuo H, Lee KH, Trebley JP, Rae JM, Weatherman RV, et al. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 85: 151-9.
4. Desta Z, Ward BA, Soukhova NV, Flockhart DA. Bio-transformation by the Human Cytochrome P450 System in Vitro: Prominent Roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004; 310: 1062-75.
5. Lim Yc, Desta Z, Flockhart DA, Skaar TC. Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxytamoxifen. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 55: 471-8.
6. Stearns V, Rae JM. Pharmacogenetics and breast cancer endocrine therapy: CYP2D6 as a predictive factor for tamoxifen metabolism and drug response?. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 2008; Cambridge University Press 2008, disponible en <http://www.expertreviews.org/> (consultado en noviembre 2009).
7. Goetz MB, Rae JM, Suman VJ, Safgren SL, Ames M, Visscher DW, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3708-9.
8. Beverage JN, Sissung TM, Sion AM, Danesi R, Figg WD. CYP2D6 polymorphisms and the impact on tamoxifen therapy. *J Pharm Sci* 2007; 96: 2224-31.
9. Allele Nomenclature Committee. Home Page of the Human Cytochrome P450 (CYP) en <http://www.cypalleles.ki.se>. (consultado en marzo 2010).
10. Shu-Feng Zhou P. Polymorphism of Human Cytochrome P450 2D6 and Its Clinical Significance Part I. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 689-723.
11. Shu-Feng Zhou P. Polymorphism of Human Cytochrome P450 2D6 and Its Clinical Significance Part II. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 761-804.
12. Bernard S, Neville KA, Nguyen AT, Flockhart DA. Interethnic Differences in Genetic Polymorphisms of CYP2D6 in the U.S. Population: Clinical Implications. *Oncologist* 2006; 11: 126-35.
13. Goetz M, Knox S, Suman VJ, Rae JM, Safgren S, Ames M, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101: 113-21.
14. Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, Schwab M, Muerdter T, Zanger UM, et al. Breast Cancer Treatment Outcome With Adjuvant Tamoxifen Relative to Patient CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5187-93.
15. Lim HS, Ju Lee H, Seok Lee K, Sook Lee E, Jang IJ, Ro J. Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3837-45.
16. Kiyotani K, Mushiroda T, Sasa M, Bando Y, Sumitomo I, Hosono N, et al. Impact of CYP2D6\*10 on recurrence-free survival in breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Sci* 2008; 99: 995-9.
17. Bonanni B, Macis D, Maisonneuve P, Johansson HA, Gucciardo G, Oliviero P, et al. Polymorphism in the CYP2D6 Tamoxifen-Metabolizing Gene Influences Clinical Effect but Not Hot Flashes: Data From the Italian Tamoxifen Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3708-9.
18. Nowell SA, Ahn J, Rae JM, Scheys JO, Trovato A, Sweeney C, et al. Association of genetic variation in

- tamoxifen-metabolising enzyme with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 91: 249-58.
19. Wegman P, Vainikka L, Stål O, Nordenskjöld B, Skoog L, Rutqvist L-E, et al. Genotype of metabolic enzymes and the benefit of tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2005; 7: R284-90. Disponible en <http://breast-cancer-research.com/content/7/3/R284> (Consultado en noviembre 2009).
  20. Wegman P, Elingarami S, Carstensen J, Stål O, Nordenskjöld B, Wingren S. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SULT1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007; 9: R7. Disponible en <http://breast-cancer-research.com/content/9/1/R7> (Consultado en noviembre 2009).
  21. Indiana University School of Medicine, Division of clinical pharmacology. Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Updated Nov,11, 2009 Disponible en [www.drug-interactions.com](http://www.drug-interactions.com) (Consultado en diciembre de 2009).
  22. BC Cancer Agency. Cancer Drug Manual, Tamoxifen Developed: September 1994. Revised: 1 October 2006, Limited Revision: 1 September 2008 en: [http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/DB835CE5-AEFA-454E-9988-AA3A239DFF2D/30169/Tamoxifenmonograph\\_1August08.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/DB835CE5-AEFA-454E-9988-AA3A239DFF2D/30169/Tamoxifenmonograph_1August08.pdf) (consultado en mayo 2010).
  23. Brauch H, Jordan VC. Targeting of tamoxifen to enhance antitumour action for the treatment and prevention of breast cancer: The personalised approach?. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2274-83.
  24. Fann JR, Thomas-Rich AM, Katon WJ, Cowley D, Pepping M, Mc Gregor BA, et al. Major Depression After Breast Cancer: A Review Of Epidemiology And Treatment. *Gen Hosp Psych* 2008; 30: 112-26.
  25. Bourque F, Karama S, Looper K, Cohen V. Acute Tamoxifen-Induced Depression and Its Prevention With Venlafaxine. *Psychosomatics* 2009; 50: 162-5.
  26. Irrazával ME. La depresión en el paciente oncológico. En: *Repensando lo psicossomático: desde lo clínico a lo psicossocial*. Ediciones de la Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile. Santiago: Editorial IKU; agosto 2010. p. 73-84.
  27. Massie MJ, Popkin MK. Depressive Disorders. En: Holland JC editor. *Psycho-oncology*, New York, Oxford University Press; 1998. p. 518-40.
  28. Weitzner MA, Moncello J, Jacobsen PB, Minton S. A pilot trial of paroxetine for the treatment of hot flashes and associated symptoms in women with breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 337-45.
  29. Stearns V, Isaacs C, Rowland J, Crawford J, Ellis Mj, Kramer R, et al. A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxil) in controlling hot flashes in breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2000; 11: 17-22.
  30. Loprinzi CL, Pisaniky TM, Fonseca R, Sloan JA, Zahasky KM, Quella SK, et al. Pilot Evaluation Of Venlafaxine Hydrochloride For The Therapy Of Hot Flashes In Cancer Survivors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2377-81.
  31. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Maillard JA, La Vas-seur BI, Barton D, et al. Venlafaxine In Management Of Hot Flashes In Survivors Of Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Lancet* 2000; 356: 2059-63.
  32. Barton D, La Vas-seur B, Loprinzi C, Novotny P, Wilwerding Mb, Sloan J. Venlafaxine for the control of hot flashes: results of a longitudinal continuation study. *Oncol Nurs Forum* 2002; 29: 33-40.
  33. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, Slack R, Iyengar M, Diekmann B, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009; 10; 27: 2831-7.
  34. Ereshefsky L, Riesenman C, Lam YW. Antidepressant drug interactions and the cytochrome P450 system. The role of cytochrome P450 2D6. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29 Suppl 1: 10-8.
  35. Stearns V, Johnson Md, Rae Jm, Morocho A, Novielli A, Bhargava P, et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1758-64.
  36. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 30-9.
  37. Henry L, Stearns V, Flockhart Da, Hayes D, Riba M. Drug Interactions and Pharmacogenomics in the Treatment of Breast Cancer and Depression. *Am J Psychiatr* 2008; 165: 10, 1251-55.
  38. Desmarais Je, Looper KJ. Interactions Between Tamoxifen and Antidepressants via Cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1688-97.
  39. Borges S, Desta Z, Li L, Skaar Tc, Ward Ba, Nguyen A, Jin Y. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 61-74.
  40. Lehmann D, Nelsen J, Ramanath V, Newman N, Duggan D, Smith A. Lack of attenuation in the Antitumor Effect of Tamoxifen by Chronic CYP Isoform inhibition. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 861-5.
  41. Chubak J, Buist DS, Boudreau DM, Rossing MA, Lumley T, Weiss NS. Breast cancer recurrence risk in relation to

- antidepressant use after diagnosis. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112: 123-32.
42. Lash TL, Pedersen L, Cronin-Fenton D, Ahern TP, Rosenberg CL, Lunetta KL, et al. Tamoxifen's protection against breast cancer recurrence is not reduced by concurrent use of the SSRI citalopram. *Br J Cancer* 2008; 19: 99: 616-21.
  43. Dezentje V, Van Blijderveen NJ, Gelderblom H, Putter H, Van Herk-Sukel MP, Casparie MK, et al. Concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence in early-stage breast cancer: A pharmacoepidemiologic study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 18s (suppl; abstr CRA509).
  44. Aubert RE, Stanek EJ, Yao J, Teagarden JR, Subar M, Epstein RS, et al. Comprehensive Evaluation of Tamoxifen Sequential Risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors. *J Clin Oncol* 2009; 27: 18S (suppl; abstr CRA508).
  45. Brauch H, Murdter TH, Eichelbaum M, Schwab M. Pharmacogenomics of Tamoxifen Therapy. *C Clin Chem* 2009; 55: 1770-82.
  46. Higgins MJ, Rae JM, Flockhart DA, Hayes DF, Stearns V. Pharmacogenetics of tamoxifen: who should undergo CYP2D6 genetic testing?. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 203-13.
  47. Hoskins JM, Carey LA, McLeod HL. CYP2D6 and tamoxifen: DNA matters in breast cancer. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 576-86.
  48. Goetz MP, Kamal A, Ames MM. Tamoxifen pharmacogenomics: the role of CYP2D6 as a predictor of drug response. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 160-6.
  49. Rock CL, Demark-Wahnefried W. Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer: A review of the evidence. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3302-16.
  50. McTiernan A, Irwin M, Von Gruenigen V. Weight, Physical Activity, Diet, and Prognosis in Breast and Gynecologic Cancers. *J Clin Oncol* 2010; Jul 19 en: <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2010.27.9752> (consultado en agosto 2010).