

<sup>1</sup>Centro Médico Los Juncos,  
Vitacura, Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile. Santiago,  
Chile.

<sup>3</sup>Magíster en Bioquímica y  
Biología Molecular, Programa de  
Farmacología.

Recibido el 29 de julio de 2015,  
aceptado el 29 de junio de 2016.

Correspondencia a  
Leonardo Gaete G.  
Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile,  
Independencia 1027, Block E,  
tercer piso, Santiago, Chile.  
gaete.leonardo@gmail.com

## Elección del mejor antidepresivo en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno: revisión de la evidencia básica y clínica

MARÍA ELISA IRARRÁZAVAL O.<sup>1</sup>, LEONARDO GAETE G.<sup>2,a</sup>

### Antidepressants agents in breast cancer patients using tamoxifen: review of basic and clinical evidence

*Tamoxifen (Tmf), is a standard of care for women with estrogen receptor positive (ER+) breast cancer. Endoxifen is a Tmf metabolite generated by cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Antidepressive agents (AD) are often prescribed to women with breast cancer not only for depression, but also for anxiety and hot flashes. Some AD are substrates or inhibitors of the Tmf metabolic pathway. Therefore there may be interactions when Tmf and AD are prescribed simultaneously. Oncologic protection afforded by Tmf may become less effective or null when AD are indicated, especially in poor metabolizing patients. We performed an update of the literature about the criteria for choosing AD in women receiving Tmf. Tricyclic AD, paroxetine and fluoxetine should be avoided in patients receiving Tmf, because they are strong inhibitors of CYP2D6. Bupropion, duloxetine and sertraline are only moderate inhibitors of the cytochrome and are not contraindicated. Citalopram, desvenlafaxine, escitalopram, milnacipran and venlafaxine are recommended, because they do not influence the metabolism and clinical efficacy of Tmf and have fewer drug interactions. However, other additional pharmacological and clinical issues should be considered when choosing an antidepressant in women with breast cancer.*

(Rev Med Chile 2016; 144: 1326-1335)

**Key words:** Antidepressive Agents; Breast Neoplasms; Cytochrome P-450 CYP2D6; Tamoxifen.

Según datos de la OMS, 521.000 mujeres murieron por cáncer de mama (CaM) en 2012, siendo el cáncer más común en países desarrollados y subdesarrollados<sup>1</sup>. En la mayoría de los casos (60 a 70%), el CaM es receptor hormonal positivo (RE+)<sup>2</sup> y el tamoxifeno (Tmf) constituye el manejo hormonal estándar en estas pacientes.

#### Características generales del tamoxifeno

##### Uso clínico

Tmf es un modulador selectivo del receptor de estrógeno que interactúa con éste, gatillando

respuestas estrogénicas o antiestrogénicas. Su actividad antagonista en mama, explica el uso de Tmf en CaM<sup>4</sup>. Al unirse al RE, evita la unión de estrógeno inhibiendo su actividad transcripcional y la expresión de varios genes, evitando el crecimiento tumoral<sup>5</sup>, constituye así el manejo hormonal estándar en mujeres con CaM RE+<sup>3,6</sup>.

Como adyuvante, se ha demostrado que 5 años de tratamiento con Tmf reducen la tasa de recurrencia en casi 40% y la mortalidad en 30% durante los primeros 15 años<sup>2,3</sup>. La extensión de la terapia a 10 años es superior, con reducciones posteriores del riesgo de recurrencia de 25% y de

29% para la mortalidad<sup>7</sup>. En enfermedad metastásica, se ha observado reducción tumoral y aumento de la supervivencia<sup>8</sup>. Sin embargo, también hay ausencia de respuesta en casi 50% y recurrencia en 30% de las pacientes<sup>3,8</sup>. Los factores que influyen en una buena respuesta o la resistencia al Tmf se conocen parcialmente, y se postula que puede verse condicionada por factores individuales, ambientales (por ejemplo: tabaquismo, alimentación, comorbilidades) y tumorales<sup>9</sup>. Entre los mecanismos de resistencia, se reconocen la variación en la expresión y actividad del RE. Como factores individuales, los polimorfismos genéticos de las enzimas involucradas en la metabolización del Tmf pueden afectar su eficacia clínica, en la medida en que éstas condicionan la variabilidad de la exposición sistémica a su metabolito activo principal, el endoxifeno<sup>10</sup>. El conjunto de enzimas CYP2D6 cumple la función más importante para la conversión de Tmf a endoxifeno, por lo que varios estudios han tratado de establecer cómo el genotipo CYP2D6, puede ser un factor predictivo de respuesta clínica y de individualización de la terapia<sup>11</sup>. Después de diez años de investigación, examinando los efectos de las variantes genéticas CYP2D6 sobre la eficacia de Tmf, aún no existe consenso sobre la utilidad de dicho genotipo como biomarcador en la predicción del pronóstico de CaM, ya que los últimos estudios epidemiológicos indican que la inhibición por medicamentos y/o genética de la actividad de CYP2D6 es desde nula o a lo más moderada, en pacientes metabolizadoras lentas<sup>12</sup>. Recientemente, se ha sugerido que el monitoreo terapéutico de Tmf y endoxifeno mediante niveles plasmáticos, tendría un mejor valor pronóstico además de promover una mayor adhesión al tratamiento<sup>13,14</sup>.

### *Tamoxifeno y citocromo P450*

El conjunto de enzimas hepáticas CYP450, es la principal ruta de metabolización vía fase I de la mayor parte de los medicamentos de uso clínico en humanos. El denominado gen CYP2D6, nomenclatura utilizada para referirse al "citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6", codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450<sup>15</sup>. Estas enzimas son mono-oxigenasas fuertemente involucradas en la activación metabólica de varios medicamentos y la existencia de polimorfismos genéticos da cuenta de una alta variabilidad interpersonal. De hecho,

se ha descrito más de 100 alelos y con frecuencias variables, asociadas a diferentes grupos étnicos; así por ejemplo, 7 a 10% de caucásicos, 2% de afroamericanos y 1% de asiáticos presentan un polimorfismo genético CYP2D6 asociado a metabolizadores pobres o lentos. De ellos, la variante alélica CYP2D6\*4 tiene una frecuencia cercana al 25% y es la más común en caucásicos, en tanto la variante CYP2D6\*10 es la más común en población asiática. A nivel nacional, datos preliminares con tamaños muestrales pequeños, indican que la frecuencia de polimorfismo de CYP2D6, es similar a la observada en caucásicos, en tanto que en población mapuche, esta frecuencia se asemejaría a la reportada en asiáticos<sup>16,17</sup>. De acuerdo a la variante alélica presente, los individuos pueden clasificarse en Metabolizadores Lentos (ML), Intermedios (MI), Extensos (ME) o Ultra-rápidos (MU)<sup>18</sup>. Como consecuencia, un paciente ML, biotransforma lentamente por lo cual estará expuesto por mayor tiempo al medicamento original y menor tiempo al metabolito activo que lo esperado. De esta forma, la dotación genética puede explicar una respuesta por sobre lo normal y/o la ausencia de respuesta.

### *Metabolismo de Tmf y eficacia clínica*

El Tmf es una pro-droga que se une débilmente al RE y debe ser convertido a endoxifeno para manifestar su actividad farmacológica; esto ocurre mediante biotransformación hepática e involucra a varias enzimas del CYP450. El endoxifeno tiene una afinidad 30 a 100 veces mayor que Tmf por el RE y su concentración plasmática se correlaciona con el número de alelos defectuosos CYP2D6<sup>19</sup>. El genotipo de los pacientes explica en gran medida la variabilidad en la concentración de endoxifeno<sup>20</sup>. En un estudio en 1.370 pacientes RE+, se reportó que la recurrencia de CaM fue notoriamente mayor en pacientes con pérdida de funcionalidad de los dos alelos (ML) en comparación a los que tenían actividad enzimática normal<sup>21</sup>. Otros resultados son controversiales: al analizar el genotipo CYP2D6 y la respuesta a Tmf en mujeres postmenopáusicas diagnosticadas con CaM RE+, se encontró que los fenotipos CYP2D6 de actividad enzimática reducida, no se asociaban con peor control de la enfermedad<sup>19</sup>. Por otra parte, alteraciones en el metabolismo de CYP2D6 no se asociaron con la eficacia de Tmf (o raloxifeno) en el estudio "National Surgical Adjuvant Breast

and Bowel Project P1 and P2<sup>22</sup>. En estos estudios se utilizó Tmf específicamente para la prevención del CaM, por lo que se requiere realizar estudios adicionales en esta área.

de CYP2D6. La FDA clasifica a los inhibidores como fuertes (IF), moderados (IM) y leves (IL) de acuerdo a los criterios descritos en la Tabla 1<sup>23</sup>. Otros AD no tienen efecto inhibitorio (Tabla 2).

**Interacción antidepresivos y Tmf**

**Aspectos farmacológicos**

Se ha descrito que varios medicamentos inhiben las enzimas CYP2D6, lo que puede conducir a niveles de endoxifeno menores que lo esperado y más aún, en los ML o moderados<sup>19</sup>. De particular interés es el uso concomitante de Tmf con ciertos AD que también son sustratos o inhibidores

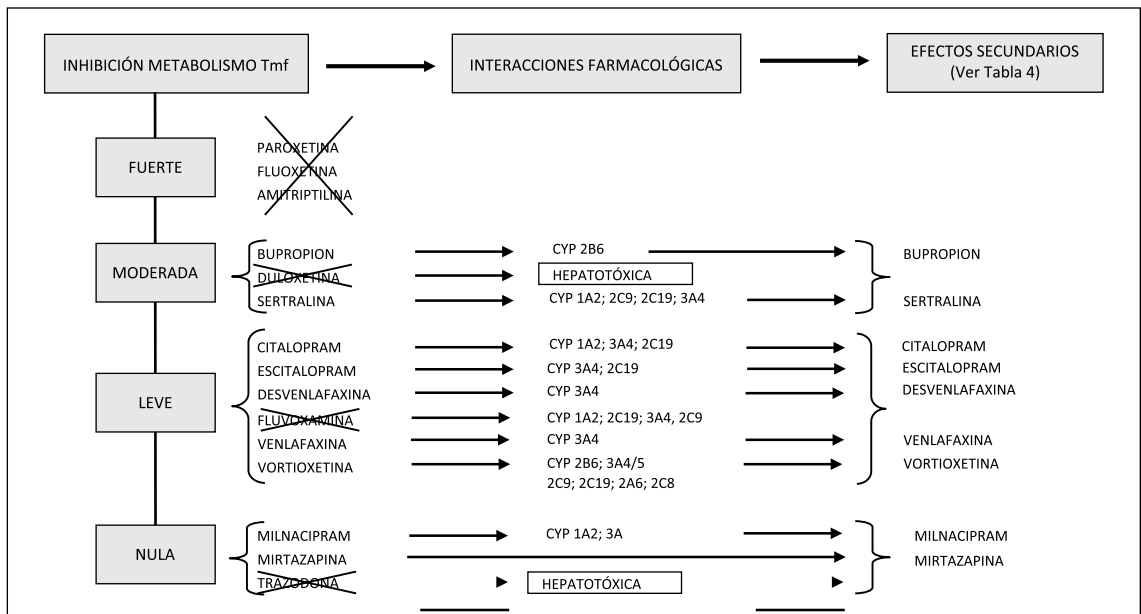
**Evidencia actual sobre la repercusión del uso de AD en el pronóstico oncológico**

Preskorn et al (2013), destacan que el uso concomitante de Tmf con medicamentos que son IF es tan significativo que se estima es equivalente a tener los dos alelos no funcionales o nulos ya que se provocaría un cambio en pacientes que

**Tabla 1. Clasificación de inhibidores de enzimas CYP *in vivo*<sup>1</sup>**

Fuertes	Moderados	Débiles
CYP1A2 CYP2B6 CYP2C8 CYP2D6 CYP3A, etc	Aumento del ABC $\geq 2$ pero $< 5$ veces o disminución del CI entre 50 y 80%	Aumento del ABC $\geq 1,25$ pero $< 2$ veces o Disminución del CI entre 20-50%

<sup>(1)</sup>Determinado con un sustrato para un CYP particular. <sup>(2)</sup>Área Bajo la Curva de concentraciones plasmáticas en el tiempo. <sup>(3)</sup>Clearance (L/h). Adaptado de <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#classinhibit>



**Figura 1.** Aspectos farmacocinéticos para la elección de antidepresivos en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno.

**Tabla 2. Riesgo de interacción de ADs con Tmf a nivel de CYP2D6<sup>24</sup>**  
**(Tomada de y modificada con permiso Dra. Irrázaval)**

Sin interacción Libre prescripción	Leve Libre prescripción	Moderada Prescripción con precaución	Fuerte Prescripción desaconsejada
Milnacipram	Citalopram	Bupropión	Amitriptilina
Mirtazapina	Desvenlafaxina*	Duloxetina	Fluoxetina*
Trazodona	Escitalopram	Sertralina *	Paroxetina*
Vortioxetina	Fluvoxamina		
	Venlafaxina*		

\* Estudios clínicos con tamoxifeno.

siendo ME, cambiarían su fenotipo a ML, proceso denominado fenotipo conversión<sup>25</sup>. Ellos evaluaron pacientes tratados con desvenlafaxina (IL) de liberación extendida en dosis 37,5-225 mg/día hasta 8 semanas, midieron O-desmetilvenlafaxina y venlafaxina en sangre entre 4 y 12 h después de la dosis; se definió el fenotipo ML cuando la razón Des/Ven era menor que 1, se determinó el genotipo CYP2D6 y se clasificó a los pacientes: ML, MI, ME y MU. Encontraron que 209 de 865 pacientes (24%) fueron fenotipo ML, sin tener ese genotipo. Se concluyó que pacientes que no tienen fenotipo de ML –de acuerdo al genotipo– se convierten en ML como resultado de la administración concomitante de medicamentos que se metabolizan vía CYP2D6, sean inhibidores o sustratos<sup>25</sup>. Actualmente se recomienda más bien evaluar el fenotipo, dado que predice la exposición con mayor precisión que el genotipo y se ha establecido que se requieren al menos 4 meses para que se alcance el estado estacionario de endoxifeno en sangre<sup>13</sup>. También se ha destacado la complejidad de las vías responsables de la metabolización de Tmf incluyendo a otras (CYP3A4 y CYP2C9/19) y a la co-medicación, como determinantes finales en la variabilidad de la respuesta a Tmf. Consecuentemente, el genotipo y la predicción de la actividad CYP2D6 parecen insuficientes para guiar las elecciones tanto de las dosis de Tmf como del medicamento más adecuado<sup>13,26</sup>. Este complejo panorama sólo deja en claro la falta de estudios dirigidos que permitan sacar conclusiones adaptadas a la clínica diaria<sup>14</sup>.

Actualmente, no hay cambios en las recomendaciones de las guías clínicas para la elección

de ADs en estos casos<sup>27</sup> y la genotipificación de CYP2D6 no se ha asumido de forma rutinaria por organizaciones como *American Society of Clinical Oncology* y *National Comprehensive Cancer Network*<sup>28</sup>, debido a la falta de evidencia que soporte su utilidad, pero sí recomiendan evitar AD inhibidores fuertes.

### Elección de AD en pacientes con CaM

Se estima que hasta 30% de pacientes con CaM presentan un trastorno depresivo mayor (TDM), que contempla cuadros presentes antes de recibir el diagnóstico oncológico, como reacción depresiva al mismo, en el curso del tratamiento, o no infrecuentemente, al reiniciar la vida normal<sup>29-34</sup>. La depresión en oncología es subdiagnosticada y por lo tanto subtratada. Las razones más relevantes para esto son: la dificultad de hacer el diagnóstico diferencial entre: la reacción de dolor y ansiedad normal frente al cáncer y un trastorno adaptativo o un cuadro depresivo propiamente tal y la dificultad para su reconocimiento, por la alta frecuencia de la manifestación de la depresión a través de quejas somáticas<sup>35,36</sup>. Finalmente, los criterios diagnósticos para el TDM según DSM V (2013) incluyen varios síntomas que se superponen con aquellos propios del cáncer o de efectos secundarios al tratamiento tales como: pérdida del apetito, disminución de peso, trastornos del sueño, fatiga, falta de energía, dificultad para concentrarse y enlentecimiento psicomotor lo que puede generar confusión a la hora de diagnosticar<sup>37</sup>. Otras razones que interfieren en el diagnóstico de TDM

son: estigmatización tanto desde el paciente como del profesional en relación a cuadros “psiquiátricos” y cierto temor a efectos secundarios de los AD<sup>38-40</sup>. Las consecuencias de una depresión no diagnosticada y/o no tratada en este contexto, son importantes y van desde mayores dificultades para seguir el tratamiento oncológico, a complicaciones tales como más dolor, dificultades en la cicatrización y movilización, desnutrición y peor calidad de vida. Un metaanálisis de estudios prospectivos sobre depresión y mortalidad en pacientes oncológicos, encontró que la presencia de TDM o mayor frecuencia de síntomas depresivos, predecían una mayor mortalidad<sup>41</sup>. En CaM, Vodermaier et al (2014) encontraron mayor mortalidad en las pacientes más jóvenes con TDM<sup>42</sup>. La recomendación del tratamiento de TDM en pacientes con cáncer en las guías clínicas internacionales es con AD cuidando las interacciones con Tmf en las mujeres que lo reciben<sup>26</sup>. La guía del Minsal no hace mención a este tema<sup>43</sup>. Algunos autores destacan además que el tratamiento psicológico, el apoyo con talleres y las terapias complementarias tales como yoga y acupuntura, han demostrado ser eficaces en el tratamiento de cuadros depresivos y ansiosos leves a moderados<sup>44</sup>.

En el contexto oncológico, los AD se indican también en el abordaje de trastornos ansiosos como en el tratamiento –o coterapia– de síntomas como dolor neuropático, anorexia-caquexia, insomnio, y cansancio-fatiga<sup>45,46</sup>. Finalmente, el uso de antiestrógenos en pacientes con CaM, además de exacerbar síntomas depresivos y ansiosos, provoca bochornos hasta en 60%-70% de las pacientes<sup>14</sup>. Algunos AD –inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)– tales como escitalopram, citalopram, paroxetina han demostrado eficacia en el alivio de estos síntomas y también sertralina aunque con menor eficacia. Entre los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), han destacado venlafaxina y desvenlafaxina<sup>47-51</sup>.

Los escasos estudios clínicos de AD en pacientes con CaM no han aportado evidencia sobre la superioridad de un AD sobre otro<sup>24</sup>. En pacientes con Tmf, se recomienda el uso de AD que no sean IF de la vía de metabolización de Tmf (Tabla 1). Además, se deben considerar otros criterios como interacciones farmacocinéticas, efectos secundarios y características clínicas de cada paciente (Tabla 2).

### Recomendaciones específicas de AD en CaM con uso concomitante de Tmf

#### *Aspectos farmacológicos a considerar en el paciente oncológico (Tabla 3 y Figura 1)*

En su mayoría, los AD han demostrado tener eficacia similar por lo que, para no empeorar la calidad de vida ya muy deteriorada en pacientes del ámbito oncológico, es importante elegir un AD con el menor potencial de interacciones farmacológicas y los menores efectos secundarios adversos. Es así como se eligen de primera línea antidepresivos ISRS como citalopram, escitalopram, y sertralina; vortioxetina (modulador serotoninérgico e inhibidor del transportador de serotonina) y AD duales como desvenlafaxina, milnacipran, mirtazapina y venlafaxina. Los AD de mayor potencia demostrada: amitriptilina y clomipramina (tricíclicos) se reservan para casos de mayor gravedad y riesgo suicida ya que tienen más interacciones farmacológicas, son IF y presentan más efectos secundarios<sup>25</sup>.

Es de especial relevancia revisar las potenciales interacciones entre AD y otros fármacos, más aún en pacientes que van a iniciar o ya están en quimioterapia. En un estudio en pacientes oncológicos, se encontraron prescripciones de AD con potenciales interacciones hasta en 50% de los casos. Pese a lo anterior, éstas sólo se manifestaron clínicamente, en alrededor de 5%<sup>52</sup>. En pacientes bajo tratamiento con fármacos potencialmente hepatotóxicos (muchas quimioterapias lo son) o frente a la polifarmacia, deben evitarse los AD de mayor hepatotoxicidad<sup>53,54</sup>. El tramadol, ampliamente usado en pacientes oncológicos, es metabolizado sólo por CYP2D6, por lo que puede afectar la vía metabólica del Tmf y además, indicado con un AD serotoninérgico, puede potenciar la aparición de un síndrome serotoninérgico, especialmente en pacientes de mayor edad. Esta misma interacción puede observarse con analgésicos opioides como los derivados de oxicodona y fentanyl y con otros fármacos como antieméticos (metoclopramida, ondansetrón) y antiparkinsonianos<sup>55,56</sup>. La administración de ISRS y otros AD como venlafaxina junto con diuréticos puede incrementar el riesgo de hiponatremia. Los AD serotoninérgicos disminuyen la agregación plaquetaria aumentando el tiempo de sangrado y pueden potenciar el efecto de tratamientos anticoagulantes. Puede haber

**Tabla 3. Interacciones farmacocinéticas de ADs a nivel de CYP450**

Fármaco	CYP2D6	Otros CYP involucrados	Interacciones farmacocinéticas	Hepatotoxicidad*
Vortioxetina	No inhibe	CYP 3A4/5, 2C9, 2C19, 2A6, 2C8, 2B6	-	Sin datos
Citalopram	Inhibidor leve	1A2, 3A4, 2C19	+	++
Escitalopram	Inhibidor leve	3A4, 2C19	+	+
Desvenlafaxina	Inhibidor leve	3A4	+	Sin datos
Sertralina	Inhibidor moderado	1A2, 2C9, 2C19, 3A4	+	++
Milnacipram	No inhibe	1A2, 3A4	+	Sin datos
Mirtazapina	No inhibe	1A2, 3A4	++	++
Trazodona	No inhibe	3A4	++	+++
Venlafaxina	Inhibidor leve	3A4	++	++
Duloxetina	Inhibidor moderado	1A2	++	+++
Bupropión	Inhibidor moderado	2B6	+++	+++
Fluvoxamina	Inhibidor leve	1A2, 3A4, 2C19, 2C9	++++	++
Fluoxetina	Inhibidor fuerte	1A2, 2C9, 2C19, 3A4	++++	++
Paroxetina	Inhibidor fuerte	3A4, 1A2, 2C9, 2C19	++++	+++
Amitriptilina	Inhibidor fuerte	3A4, 2C19	++++	+++

CYP: citocromo P450. \*Muy infrecuente, mayor riesgo en pacientes ańosas, y en polifarmacia (durante la quimioterapia).

tambi3n un aumento del riesgo de prolongaci3n del intervalo Q-T en pacientes que adem3s usan antiarrítmicos<sup>52</sup>.

#### *Aspectos clínicos en pacientes con CaM y Tmf (Tabla 4)*

Uno de los efectos adversos m3s importantes a evitar en pacientes con CaM es el **aumento de peso**, ya que se asocia a un peor pron3stico oncol3gico<sup>57,58</sup>. En este sentido, mirtazapina, no inhibidor de CYP2D6, puede inducir sobrepeso<sup>59,60</sup>. El que menos provoca aumento de peso es bupropi3n (IM). Otro efecto secundario frecuente de los ISRS (m3s acentuado con sertralina) como tambi3n de vortioxetina y venlafaxina, son los **v3mitos**, por lo que se deber3 evitar su uso en pacientes en quimioterapia. Otro problema muy frecuente, aunque poco investigado en nuestro pa3s, es el deterioro de la **vida sexual** en mujeres con CaM, debido a la alteraci3n de la autoimagen y los efectos menop3usicos del Tmf entre otros, tambi3n potenciada por la misma depresi3n. Los AD suelen provocar alteraciones en este 3mbito por lo que las mejores opciones son bupropi3n y

mirtazapina, y luego desvenlafaxina y vortioxetina ya que afectan menos la sexualidad que otros fármacos<sup>61,62</sup>.

En relaci3n a otros efectos secundarios, la venlafaxina y bupropi3n pueden aumentar la **presi3n arterial** por lo que no se recomienda de primera l3nea en pacientes con hipertensi3n<sup>60</sup>. En **pacientes mayores**, desvenlafaxina presenta menos interacciones con otros fármacos y ning3n efecto anticolinérgico. Ser3a aqu3 un fármaco de elecci3n junto con escitalopram y vortioxetina.

#### *Aprovechar los efectos secundarios de los AD para s3ntomas frecuentes en pacientes con CaM y Tmf (Tabla 4)*

El prescribir un AD que, adem3s de tratar la depresi3n, permita disminuir otros s3ntomas secundarios al tratamiento oncol3gico, es un aliciente para la paciente a seguir su tratamiento y mejora la adherencia<sup>46</sup>. Por ejemplo, la elecci3n de un AD de mayor **potencial ansiol3tico** permitir3 evitar la polifarmacia ya que se podr3 obviar el uso concomitante de ansiol3ticos o hipn3ticos. Los trastornos del sueño son muy frecuentes en



**Tabla 4. Efectos secundarios más relevantes de AD prescribibles en pacientes con CaM tratadas con Tmf**

Efectos secundarios	No inhibidores CYP2D6			Inhibidores leves CYP2D6				Inhibidores moderados CYP2D6	
	Milnacipran	Mirtazapina	Vortioxetina	Citalopram	Desvenlafaxina	Escitalopram	Venlafaxina	Bupropión	Sertralina
<b>ES no deseados:</b>									
Aumento de peso		XXXX		XX		XX	XX		
Náuseas y vómitos		XXXX	XXXX				XXX		XXXX
Trastornos sexuales	XXX		X	XX	X	XX	XX		XX
Hipertensión				X		X	XXXX	XXX	
Constipación		XXXX							
<b>ES deseados:</b>									
Efecto ansiolítico		++++	++	+++	+++	+++	++++		++++
Inductor sueño		++++							
Disminución bochornos				++++	++	++++	++++		+++
Disminución dolor		#					#		
Disminución deterioro cognitivo			##					###	
Efecto antitabáquico								++++	

ES: Efectos Secundarios; **XXXX** = mayor contraindicación ; **++++** = mayor indicación; **#**En evaluación efectividad en dolor neuropático; **##**Útil para deterioro cognitivo por depresión, a demostrar para deterioro por quimioterapia; **###**Útil en déficit atencional y concentración, a demostrar para "chemobrain".

pacientes tanto en quimioterapia como con cáncer metastásico por lo que se puede elegir un AD que no altere u optimice la calidad del sueño<sup>46,60</sup>. En pacientes con bochornos, los fármacos de elección serían: citalopram, desvenlafaxina, escitalopram y venlafaxina, por su eficacia demostrada en la disminución de estos<sup>47-51</sup>.

Por otra parte, el efecto analgésico de algunos AD en la polineuropatía secundaria a quimioterapia, está demostrado con duloxetina, y existen algunos estudios no concluyentes para venlafaxina y mirtazapina<sup>63-65</sup>. Finalmente, la quimioterapia puede inducir alteraciones cognitivas, principalmente dificultades de concentración, memoria, velocidad de pensamiento y resolución de problemas. Este cuadro, llamado trastorno cognitivo asociado a quimioterapia, y conocido en inglés como "chemobrain" o "chemofog" podría verse agravado por un cuadro depresivo<sup>66</sup>. En este caso, el uso de vortioxetina o bupropión podría ser de ayuda aunque no hay estudios en esta población<sup>67</sup>.

## Conclusiones

La utilidad de la genotipificación de CYP2D6 como biomarcador de eficacia clínica, en pacientes que van a iniciar terapia con Tmf, sigue siendo un aspecto controversial y no resuelto. Por otra parte, en las guías clínicas, se recomienda no utilizar inhibidores fuertes de CYP2D6, especialmente por la mayor vulnerabilidad de los metabolizadores lentos. Cabe destacar que no existe evidencia clínica que favorezca la prescripción de un AD sobre otro ni en relación a su eficacia ni en relación a su seguridad, por lo que considerar las posibles interacciones farmacocinéticas es un buen punto de partida a la hora de prescribir racionalmente. En pacientes bajo terapia con Tmf, además de las características clínicas y personales de la paciente, se deben tomar en cuenta los siguientes aspectos: a) No interferir en el tratamiento oncológico: elegir a lo más un IM (control de niveles plasmáticos de tamoxifeno y endoxifeno pre y post AD); b) Tener las menores interacciones farmacológicas

(pacientes habitualmente polimedicados) y c) Poser el mejor perfil de efectos secundarios: evitar los ES no deseados y utilizar efectos colaterales deseados, como por ejemplo, el tratamiento de bochornos.

Los AD con menores ES y mejor perfil general son: citalopram, desvenlafaxina, escitalopram, milnacipran y vortioxetina. Bupropión, sertralina, y venlafaxina pueden ser de elección en ciertos casos.

## Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. Nota descriptiva N° 297, febrero de 2015. En: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es>. (Consultado el 6 de junio de 2015).
2. Bauerschlag DO, Maass N, Schem C. Standard of care and controversies in the adjuvant endocrine treatment of hormone-responsive early breast cancer. *Breast Care* 2014; 9 (4): 283-6.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 771-84.
4. McDonnell DP, Wardell SE. The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of ER modulators: implications for new drug discovery in breast cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: 620-8.
5. Massarweh S, Schiff R. Unraveling the mechanisms of endocrine resistance in breast cancer: new therapeutic opportunities. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1950-4.
6. Burstein HJ, Griggs JJ, Prestrud AA, Temin S. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Oncol Pract* 2010; 6: 243-6.
7. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805-16.
8. Schiavon G, Smith IE. Endocrine therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013; 27: 715-36.
9. Sai K, Saito Y. Ethnic differences in the metabolism, toxicology and efficacy of three anticancer drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011, 7:(8) 967-88.
10. Bardia A, Stearns V. Personalized tamoxifen: a step closer but miles to go. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 4308-10.
11. Hoskins JM, Carey LA, McLeod HL. CYP2D6 and tamoxifen: DNA matters in breast cancer. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 576-86.
12. Cronin-Fenton DP, Damkier P and Lash TL. Metabolism and transport of tamoxifen in relation to its effectiveness, *New Perspectives on an Ongoing Controversy*. *Future Oncol* 2014; 10 (1): 107-22.
13. Binkhorst L, Mathijssen RH, Jager A, van Gelder T. Individualization of tamoxifen therapy: much more than just CYP2D6 genotyping. *Cancer Treat Rev* 2015; 41 (3): 289-99.
14. Del Rea M, Citia V, Crucitta S, Rofia E, Belcaria F, van Schaikb RH, et al. Pharmacogenetics of CYP2D6 and tamoxifen therapy: Light at the end of the tunnel? *Pharmacol Res* 2016; 107: 398-406.
15. Genetics Home Reference. En: [www.ghr.nlm.nih.gov](http://www.ghr.nlm.nih.gov). (Consultado en abril de 2015).
16. Muñoz S, Vollrath V, Vallejos MP, Miquel JF, Covarrubias C, Raddatz A, et al. Genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP1A1 and CYP2E1 in the South-American population of Chile. *Pharmacogenetics* 1998; 8 (4): 343-51.
17. Varela N, Quiñones LA, Stojanova J, Garay J, Cáceres D, Cespedes S, et al. *Pharmacol Res*. Characterization of the CYP2D6 drug metabolizing phenotypes of the Chilean mestizo population through polymorphism analyses 2015; 101: 124-9.
18. Desmarais JE, Looper KJ. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:1688-97.
19. Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, Pagani O, Tang W, Kammler R, et al. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: The Breast International Group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 441-51.
20. Cavallari LH, Jeong H, Bress A. Role of cytochrome p450 genotype in the steps toward personalized drug therapy. *Pharmacogenomics Pers Med* 2011; 4: 123-36.
21. Madlensky L, Natarajan L, Tchu S, Pu M, Mortimer J, Flatt S, et al. Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype and breast cancer outcomes. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 718-25.
22. Goetz MP, Schaid DJ, Wickerham DL, Safgren S, Musshiroda T, Kubo M, et al. Evaluation of CYP2D6 and efficacy of tamoxifen and raloxifene in women treated for breast cancer chemoprevention: Results from the NSABP P1 and P2 clinical trials. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 6944-51.
23. Tomado y adaptado de: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/>



- DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#classInhibit (Consultado el 6 de junio de 2015).
24. Irrázaval ME. Tamoxifeno y antidepresivos: ¿Antagonistas en la prevención del cáncer de mama? *Rev Med Chile* 2011; 139: 89-99.
  25. Preskorn SH, Kane CP, Lobello K, Nichols AI, Fayyad R, Buckley G, et al. Cytochrome P4502D6 phenocconversion is common in patients being treated for depression: implications for personalized medicine. *J Clin Psychiatry* 2013; 74 (6): 614-21.
  26. Kaplan M, Mahon SM. Tamoxifen benefits and CYP2D6 testing in women with hormone receptor-positive breast cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2013; 17: 174-9.
  27. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J and Möller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14 (5): 334-85.
  28. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast cancer [version 3. 2013]. En: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). (Consultado en junio de 2015).
  29. Nikbaksh N, Moudi S, Abbasian S, Khafri S. Prevalence of depression and anxiety among cancer patients. *Caspian J Intern Med* 2014; 5 (3): 167-70.
  30. Suppli NP, Johansen C, Christensen J, Kessing LV, Kroman N, Dalton SO. Increased risk for depression after breast cancer: a nationwide population-based cohort study of associated factors in Denmark, 1998-2011. *J Clin Oncol* 2014; 32 (34): 3831-9.
  31. Qiu J, Yang M, Chen W, Gao X, Liu S, Shi S, et al. Prevalence and correlates of major depressive disorder in breast cancer survivors in Shanghai, China. *Psycho-oncology* 2012; 21 (12): 1331-7.
  32. Singer S, Das-Munshi J, Brähler E. Prevalence of mental health conditions in cancer patients in acute care: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2010; 21 (5): 925-30.
  33. Stafford L, Judd F, Gibson P, Komiti A, Mann GB, Quinn M. Anxiety and depression symptoms in the 2 years following diagnosis of breast or gynaecological cancer: prevalence, course and determinants of outcome. *Support Care Cancer* 2015 Jan 6. DOI 10.1007/s00520-014-2571-y.
  34. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol* 2011; 12: 160-74.
  35. Passik SD, Lowery AE. Recognition and screening of depression in people with cancer. En: *Depression and Cancer*. Kissane D, Maj M, Sartorius N (eds). Chichester: Wiley, 2010. p. 81-100.
  36. Lieb R, Meinlschmidt G, Araya R. Epidemiology of the association between somatoform disorders and anxiety and depressive disorders: an update. *Psychosom Med* 2007; 69 (9): 860-3.
  37. Asociación Americana de Psiquiatría, Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2013.p. 104-6.
  38. Holch P, Absolom KL, Pini S, Hill KM, Liu A, Sharpe M, et al. Oncology professionals' views on the use of antidepressants in cancer patients: a qualitative interview study. *BMJ Support Palliat Care* 2011; 1: 301-5.
  39. Reich M. Les antidépresseurs en oncologie: spécificités et particularités. *Psycho-Oncol* 2010; 4: 51-64.
  40. Pinquart M, Dubeirstein PR. Depression and cancer mortality: a meta-analysis. *Psychol Med* 2010; 40: 1797-810.
  41. Satin JR, Linden W, Phillips MJ. Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients. *Cancer* 2009; 115: 5349-61.
  42. Vodermaier A, Linden W, Rnic K, Young SN, Ng A, Ditsch N, et al. Prospective associations of depression with survival: a population-based cohort study in patients with newly diagnosed breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 143 (2): 373-84.
  43. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile, Guía Clínica Auge. Depresión en personas de 15 años y más. Serie Guías Clínicas Minsal. 2013. En: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/7222754637c08646e04001011f014e64.pdf> (Consultado el 14 de junio de 2015).
  44. Spiegel D, Riba MB. Managing Anxiety and Depression During Treatment. *Breast J* 2015; 21 (1): 97-103.
  45. Carvalho AF, Hyphantis T, Sales PM, Soeiro-de-Souza MG, Macêdo DS, Cha DS, et al. Major depressive disorder in breast cancer: a critical systematic review of pharmacological and psychotherapeutic clinical trials. *Cancer Treat Rev* 2014; 40 (3): 349-55.
  46. Thekdi SM, Irrázaval ME and Dunn LB. Psychopharmacologic Interventions. En: *Clinical Psycho-oncology: An International Perspective*, Editores: Luigi Grassi, and Michelle Riba, 2012, John Wiley and Sons, Oxford, UK. pp. 109-26.
  47. 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.
  48. Shams T, Firwana B, Habib F, Alshahrani A, Alnough B, Murad MH, et al. SSRIs for hot flashes: a systematic

- review and meta-analysis of randomized trials. *J Gen Intern Med* 2014; 29 (1): 204-13.
49. Speroff L, Gass M, Constantine G, Olivier S. Efficacy and Tolerability of Desvenlafaxine Succinate Treatment for Menopausal Vasomotor Symptoms: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111 (1): 77-87.
  50. Tella SH, Gallagher JC. Efficacy of desvenlafaxine succinate for menopausal hot flashes. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15 (16): 2407-18.
  51. Lal LS, Zhuang A, Hung F, Feng C, Arbuckle R, Fisch MJ. Evaluation of drug interactions in patients treated with antidepressants at a tertiary care cancer center. *Support Care Cancer* 2012; 20 (5): 983-9.
  52. Schellander R and Donnerer J. Antidepressants: Clinically relevant drug interactions to be considered. *Pharmacology* 2010; 86: 203-15.
  53. De Santy KP, Amabile CM. Antidepressant-induced liver injury. *Ann Pharmacother* 2007; 41 (7): 1201-11.
  54. Voican CS, Corruble E, Naveau S, Perlemuter G. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry* 2014; 171 (4): 404-15.
  55. Park SH, Wackernah RC, Stimmel GL. Serotonin syndrome: is it a reason to avoid the use of tramadol with antidepressants? *J Pharm Pract* 2014; 27 (1): 71-8.
  56. Samer CF, Daali Y, Wagner M, Hopfgartner G, Eap CB, Rebsamen MC, 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.
  57. McTiernan A, Irwin M, Vongruenigen V. Weight, physical activity, diet, and prognosis in breast and gynecologic cancers. *J Clin Oncol* 2010; 28 (26): 4074-80.
  58. Ghose A, Kundu R, Toumeh A, Hornbeck C, Mohamed I. A review of obesity, insulin resistance, and the role of exercise in breast cancer patients. *Nutr Cancer* 2015; 67 (2): 197-202.
  59. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010; 71 (10): 1259-72.
  60. Heerlein A. Tratamientos farmacológicos antidepresivos. *Rev chil neuro-psiquiatr* 2002; 40 (1): 21-45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272002000500003>. (Consultado el 6 de junio de 2015).
  61. Clayton AH, Reddy S, Focht K, Musgnung J, Fayyad R. An evaluation of sexual functioning in employed outpatients with major depressive disorder treated with desvenlafaxine 50 mg or placebo. *J Sex Med* 2013; 10 (3): 768-76.
  62. Boulenger J-P, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine, 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2014; 29 (3): 138-49.
  63. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96 (6): 399-409.
  64. Aziz MT, Good BL, Lowe DK. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Pharmacother* 2014; 48 (5): 626-32.
  65. Pachman DR, Watson JC, Loprinzi CL. Therapeutic strategies for cancer treatment related peripheral neuropathies. *Curr Treat Options Oncol* 2014; 15 (4): 567-80.
  66. Mitchell T, Turton P. 'Chemobrain': concentration and memory effects in people receiving chemotherapy-a descriptive phenomenological study. *Eur J Cancer Care* 2011; 20: 539-48.
  67. Sánchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther* 2015; 145: 43-57.