



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Fundación Alcorcón

TRABAJO FIN DE GRADO
INTERACCIONES ENTRE PRODUCTOS
DE HERBOLARIO Y ANTINEOPLÁSICOS
ORALES

Autor: Sara García González

Tutor: Patricia Sanmartín Fenollera

Convocatoria: Julio 2016

RESUMEN

El uso de hierbas medicinales ha ganado popularidad últimamente debido a que estos productos son considerados “naturales”, asumiendo erróneamente una ausencia de toxicidad. Cada día son más los pacientes que consumen medicamentos y medicina alternativa simultáneamente, pudiendo sufrir interacciones sin ser conscientes de ello.

En este estudio hemos analizado las interacciones entre fármacos antineoplásicos orales y plantas medicinales consumidos por pacientes oncohematológicos que comenzaban tratamiento atendidos en la consulta de Atención Farmacéutica del Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

Como resultado hemos obtenido que el 7,9% de los pacientes tratados con antineoplásicos orales consumían algún producto de herbolario y 78,6% de los cuales sufrían algún tipo de interacción. Las interacciones más frecuentes resultaron ser de tipo farmacocinético (72,7%), y el CYP3A4 el más afectado. En cuanto a las interacciones farmacodinámicas (63,6%), aquellas que afectan a la hemostasia resultaron ser las más frecuentes. En cuanto productos naturales, se encontró que 22 de los 38 (57,9%) totales interaccionaban con los fármacos con los que se administraban.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La utilización de terapias naturales en pacientes oncohematológicos con tratamiento antineoplásico ha sido siempre un tema controvertido. El uso de este tipo de tratamientos puede exponer al paciente a toxicidades consecuencia del efecto directo de la molécula alternativa o por interacción con los tratamientos convencionales. Por otra parte, la evidencia científica disponible sobre las terapias naturales, es escasa, el número de estudios publicados de suficiente calidad que proporcionen alto grado de evidencia sobre su efectividad en situaciones clínicas concretas mediante la aplicación de métodos científicos es bajo. Sin embargo, esta ausencia de demostración de su eficacia no debe ser considerada siempre como sinónimo de ineficacia. Muchos pacientes refieren cierto grado de satisfacción asociado a una percepción de mejoría de los síntomas o en su bienestar o en calidad de vida, aunque en muchas ocasiones no se dispone de estudios que permitan determinar si esta mejoría es debida al efecto específico causado por el tratamiento administrado o a un efecto placebo.^[1]

Las denominadas terapias naturales abarcan una gran variedad de técnicas. Esta variedad hace que existan dificultades para clasificar estas terapias. El grupo de expertos que

elaboró el primer documento de análisis de situación de las terapias naturales publicado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad pública, utilizó como base la clasificación en cinco áreas del National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) de los EEUU. Entre las cinco áreas encontramos a las denominadas Prácticas biológicas que agrupan a la Fitoterapia, Terapia nutricional, Tratamientos con suplementos nutricionales y vitaminas^[1].

De acuerdo con el artículo 224 Sección B de la reciente reforma a la Ley General de Salud publicada en el Diario Oficial el 30-12-2009 los medicamentos herbolarios se definen como “aquellos productos elaborados con material vegetal o algún derivado de éste, cuyo ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de una planta o extractos y tinturas, así como jugos, resinas, aceites grasos y esenciales, presentados en forma farmacéutica, cuya eficacia terapéutica y seguridad ha sido confirmada científicamente en la literatura nacional o internacional”.^[2] Según el artículo 215 de esta misma ley, se define suplemento alimenticio como “productos a base de hierbas, extractos vegetales, alimentos tradicionales, deshidratados o concentrados de frutas, adicionados o no, de vitaminas o minerales, que se puedan presentar en forma farmacéutica y cuya finalidad de uso sea incrementar la ingesta dietética total, complementarla o suplir alguno de sus componentes”.^[2] La medicina alternativa y complementaria ha sido definida como “cualquier producto incluyendo remedios herbolarios, vitaminas, minerales y productos naturales que pueden ser adquiridos sin prescripción tanto en supermercados y herbolarios como en catálogos de revistas de medicina alternativa para uso propio sin receta médica”.^[3]

Algunas terapias naturales representan un potencial problema para la salud cuando se toman simultáneamente con medicamentos, pues se trata de sustancias activas y por consiguiente pueden desencadenar interacciones. Concretamente las hierbas medicinales varían mucho tanto en composición como en cualidad, lo que puede afectar al perfil de interacciones. La mayoría de medicamentos involucrados son aquellos que ya de por sí son susceptibles a interactuar con otros medicamentos, como warfarina, inhibidores de la proteasa y citostáticos, medicamentos muchos de ellos con estrecho margen terapéutico con importantes repercusiones para la salud si sufren interacciones.^[4]

Una Interacción Farmacológica se produce cuando la actividad o el efecto de un fármaco se ven alterados por la presencia o por la acción de otro agente (fármaco, alimento, planta). Las interacciones pueden poner en peligro la vida del paciente, por fracaso terapéutico o por toxicidad. La frecuencia con que aparecen y la intensidad del efecto van a

determinar la importancia clínica de la interacción. Las interacciones farmacológicas se producen, en general, por dos mecanismos diferentes y, en base a ello, se clasifican en interacciones farmacodinámicas y en interacciones farmacocinéticas, aunque en ocasiones puede ocurrir que en una misma interacción confluyan mecanismos farmacodinámicos y farmacocinéticos^[5]. Las interacciones farmacocinéticas son aquellas que se producen sobre uno o varios de los procesos de absorción, distribución, metabolización y eliminación del fármaco, mientras que las farmacodinámicas son las que se producen sobre el mecanismo de acción de éste.^[6]

Este trabajo se centra en las interacciones entre antineoplásicos orales con productos de herbolario, complementos alimenticios u otros productos naturales medicina alternativa y complementaria). Por ello los pacientes con cáncer tienen un gran riesgo de sufrir fenómenos de interacción fármaco-fármaco o fármaco-hierba, y muchas de las interacciones en oncología se encuentran enmascaradas por algunos síntomas de la propia patología. Los factores que los predisponen a ello son el importante número de fármacos implicados en el tratamiento de esta patología, el empleo frecuente de medicinas alternativas sin control ni conocimiento médico responsable, y el deterioro orgánico, que repercute en los procesos de metabolización y excreción renal de los fármacos. Las características de los agentes antitumorales como el estrecho índice terapéutico y la fuerte pendiente de la curva dosis-respuesta hacen que pequeños cambios farmacocinéticos puedan tener consecuencias clínicas significativas.^[5] Por otra parte, el perfil de toxicidad hace que las interacciones farmacodinámicas puedan repercutir significativamente en el estado de salud del paciente.

OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es realizar un análisis descriptivo de las interacciones entre los fármacos antineoplásicos orales y las plantas medicinales además de otros productos de medicina alternativa consumidos por los pacientes oncohematológicos atendidos en la consulta de Atención Farmacéutica de Hospital de Día Oncohematológico del hospital.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo observacional sobre las interacciones fármaco-producto de medicina natural en pacientes que comienzan tratamiento con antineoplásicos orales en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón entre el 1 de enero de 2014 y el 30 de abril de 2016, y que a su vez consumían fitoterapia, complementos alimenticios u otras terapias naturales. El origen de la información son los registros efectuados en la consulta de

Atención Farmacéutica del Hospital de Día Oncohematológico, como parte de la práctica habitual. Durante las consultas farmacéuticas de inicio del tratamiento antitumoral y a lo largo del seguimiento, se les pregunta a todos los pacientes si consumen algún producto de medicina alternativa para a continuación analizar las posibles interacciones.

Se ha consultado la base de datos del sistema de información de farmacia hospitalaria, Farmatools®, para acceder a la información de pacientes enfermos de cáncer tratados con antineoplásicos orales, la fecha de comienzo del tratamiento, el medicamento empleado y la terapia natural que consumía, así como el resultado del análisis de las interacciones.

Además de recoger la información registrada por el farmacéutico en la consulta, para la realización de este trabajo se amplió la información mediante una búsqueda complementaria. Como principal fuente se consultó la página web About Herbs, una herramienta tanto para profesionales de la salud como para los consumidores de a pie, que puede ayudar a especificar el uso de hierbas comunes y otros complementos dietéticos, además de las bases de datos drugs.com, Medscape® y Lexicomp®. Cuando las bases de datos arriba detalladas no disponían de información, se realizó una búsqueda bibliográfica de estudios y revisiones bibliográficas, utilizando el buscador MEDLINE (PubMed), seleccionando los estudios más significativos en este área.. Además se consultaron las fichas técnicas de los fármacos antineoplásicos disponibles en la página web de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS).

Para el análisis de los datos se utilizó la hoja de cálculo Excel®. Se realizó un análisis descriptivo de toda la información recogida. Para las variables cualitativas se obtuvieron tablas de frecuencias absolutas y relativas, y para las cuantitativas continuas: medidas de tendencia central (media), medidas de posición y localización (mínimo y máximo). .

A lo largo del estudio se mantuvo el anonimato de los pacientes asignando a cada uno un código, cumpliendo con lo establecido en la ley de protección de datos de carácter personal 15/1999.^[7]

RESULTADOS

De los 353 pacientes que iniciaron tratamiento con antineoplásicos orales entre el 1 de enero de 2014 y el 30 de abril de 2016, 28 (7,9%) confesaron estar consumiendo algún tipo de producto de herbolario u otra terapia natural. 17 eran mujeres (61%) y 11 eran hombres (39%). El rango de edades comprende desde los 39 años hasta los 85 años, siendo 63 la edad media.

De los 28 pacientes, 22 (78,6%) estaban tomando algún producto natural que podía tener alguna interacción con la medicación para el cáncer con la que iban a empezar a tratarse y 6 (21,4%) tomaban productos de los que no se encontró posibles interacciones.

De los 28 pacientes que componen este estudio, 14 padecían cáncer gastrointestinal (50%), 5 cáncer de mama (18%), 3 cáncer de pulmón (11%), 2 cáncer renal (7%), 2 leucemia (7%) y 2 cáncer en SNC (7%).

Además, clasificamos el tratamiento según el tipo de quimioterapia: curativa o paliativa. La quimioterapia curativa puede ser adyuvante o neoadyuvante, la adyuvante es aquella que se administra generalmente después de la cirugía para disminuir la incidencia de diseminación del cáncer, mientras que la neoadyuvante es aquella que se inicia antes de cualquier tratamiento quirúrgico o de radioterapia con la finalidad de reducir el tumor para facilitar el tratamiento. La quimioterapia paliativa es aquella que se da en tumores que no se vayan a intervenir quirúrgicamente por existir metástasis a distancia, su finalidad es controlar los síntomas sin esperar que reduzca el cáncer de manera significativa. En este estudio, el 61% de los pacientes recibieron quimioterapia paliativa y el 39% curativa.^[8]

Los pacientes de este estudio iniciaron tratamiento con 10 antineoplásicos orales distintos: capecitabina (16), erlotinib (1), everolimus+exemestano (3), ibrutinib (1), nilotinib (1), nintedanib (1), sunitinib (2), temozolamida (2) y vinorelbina (1). Estos principios activos se clasifican en los siguientes grupos terapéuticos:

Citostáticos (capecitabina, temozolamida y vinorelbina): fármacos cuyo mecanismo de acción consiste en provocar una alteración celular ya sea en la síntesis de ácidos nucleicos, división celular o síntesis de proteínas. Debido a su inespecificidad afecta a células y tejidos normales del organismo, sobretodo si se encuentran en división activa.

Inhibidores de la tirosina kinasa (erlotinib, ibrutinib, nilotinib, nintedanib, sunitinib): moléculas dirigidas a bloquear los cambios químicos que ocurren en el dominio intracelular de los receptores de membrana desencadenando la cascada de transmisión de la señal de crecimiento hacia el núcleo.

Inhibidores de mTOR (everolimus): son aquellos nuevos fármacos que se dirigen a inhibir la activación de la proteína mTOR (mammalian target of rapamycin), proteína activada en múltiples tumores y cuya activación es capaz de generar proliferación y de evitar la muerte programada de las células, lo que conduce a su crecimiento desordenado.

Terapia hormonal (exemestano): utilizada en aquellos tumores cuyas células dependen de hormonas para crecer. Esto es característico de dos tumores muy frecuentes originados en órganos muy dependientes de hormonas como son la mama y la próstata.^[7]

Respecto al metabolismo de estos fármacos, todos a excepción de temozolomida sufren metabolismo hepático a través del complejo enzimático CYP450. Las enzimas implicadas se detallan en la tabla 1.

Tabla 1. Antineoplásicos orales y enzimas por los que se metabolizan ^[9]

Antineoplásico	Enzimas implicados en el metabolismo
Capecitabina	CYP1A2, 2C9, 3A4
Erlotinib	CYP1A1, 1A2, 1B1, 3A4
Everolimus	CYP3A4, GP-P
Exemestano	CYP3A4
Ibrutinib	CYP2D6, 3A4
Nilotinib	CYP2C8, 3A4, GP-P
Nintedanib	CYP3A4, GP-P, UGT
Sunitinib	CYP3A4
Temozolomida	No metab hepatico, metab renal
Vinorelbina	CYP3A4

En cuanto a los productos de medicina alternativa consumidos por los pacientes del estudio, el número de productos activos diferentes ascendió a 38, clasificados como fitoterapia (63,2%), suplementos nutricionales (28,9%) y otros (7,9%). Del total de productos, 12 (31,6%) formaban parte como componentes de 9 especialidades multingredientes comercializadas. En la siguiente tabla (tabla 2) se expone la relación de los mismos, sus características y aplicaciones terapéuticas.

Tabla 2. Información sobre los productos naturales

Producto natural	Especie botánica	Forma del producto	Uso clínico
Fitoterapia			
Alfalfa	Medicago sativa	Hojas y semillas	Colesterol, diabetes
Aloe vera	Aloe vera	Jugo	Colitis ulcerosa, diabetes
Azahar	Citrus sinensis	Extracto flor	Sedante, carminativo, digestivo
Castaño de indias	Aesculus hippocastanum	Extracto semilla	Insuficiencia venosa crónica
Cola de caballo	Equisetum arvense	Extracto parte aérea	Diurético
Cúrcuma	Curcuma longa	Extracto rizoma	Cáncer, digestivo, antiinflam, hepatoprot.
Diente de león	Taraxacum officinale	Extracto parte aérea	Diurético, cáncer, diabetes, antimicrobiano

Ginseng	Panax ginseng	Extracto raíz	Fatiga mental y psíquica
Hierbaluisa	Aloysia citrodora	Extracto hoja	Digestivo, carminativo
Hinojo	Foeniculum vulgare	Extracto hoja	Diurético, carminativo
Jengibre	Zingiber officinalis	Extracto rizoma	Antiemético, carminativo,
Luteína		Carotenoide	Cataratas, agudeza visual, cáncer
Melisa	Melissa officinalis	Extracto hoja	Sedante, antivírico
Menta	Mentha piperita	Extracto hoja, aceite	Carminativo, digestivo
Moringa	Moringa oleifera	Hojas	Antibact, antifúngico, antiinflam, cáncer
Psyllium (ispágula)	Plantago ovata	Semilla	Laxante
Raíz de ruibarbo	Rheum officinale	Raíz	Laxante, antibacteriano, antiinflamatorio
Sen	Senna alexandrina	Hojas	Laxante
Té rojo (Rooibos)	Aspalathus linearis	Extracto hoja	Cáncer, acné, eczemas
Té verde	Camellia sinensis	Extracto hoja	Antioxidante, cáncer, colesterol
Tila	Género tilia	Infusión del fruto	Sedante, ansiolítico
Trébol rojo	Trifolium pratense	Flor	Congestión, menopausia, espasmos
Valeriana	Valeriana officinalis	Extracto raíz	Sedante, estrés, ansiolítico
Suplemento nutricional			
Aceite de coco	Cocos nucifera	Aceite	Enfermedades CV, obesidad
Aceite de onagra	Oenothera biennis	Aceite	Síntomas menopausia, eczema, artritis
Algas kombu	género Laminaria.	Alga	Estimula el metabolismo, depurador GI
Colágeno con magnesio			Regeneración de tejidos
Guanábana	Annona muricata	Fruto	Cáncer, infecciones, herpes
Jalea real		Secreción glandular	Colesterol, hipertensión
Noni	Morinda citrifolia	Jugo del fruto	Antihipertensivo, cáncer, inmunoestimulante
Omega 3		Aceite	Enfermedades CV, antiinflamatorio
Propóleo		Mezcla resinosa	Infecciones, inflamaciones
Resveratrol	Vitis vinifera	Fruto	Ateroesclerosis, colesterol, cáncer
Semillas de calabaza	Cucurbita pepo	Semilla	HBP y pérdidas de orina
Otros			
Bromelina		Enzima obtenido de la piña	Cáncer, circulación, artritis
Cartilago de tiburón		Tejido	Artritis, artrosis, cáncer, dolores óseos
Lactobacillus plantarum			Probiótico intestinal

Tras la revisión de posibles interacciones en las fuentes de información detalladas previamente se encontró que 22 (57,9%) de los 38 productos naturales que estaban siendo consumidos por los pacientes, poseían una posible interacción con el fármaco administrado simultáneamente, mientras que de los otros 16 (42,1%) no se encontró información al respecto, no significando necesariamente que no hubiese interacción. Siempre que se sospechó de una interacción o en ausencia de información se recomendó retirar el consumo de la medicina alternativa.

De las 22 productos que interaccionan, 6 (27,27%) producen interacciones farmacodinámicas, 8 (36,36%) farmacocinéticas, 8 (36,36%) farmacocinéticas y farmacocinéticas.

Los productos naturales que presentaron interacciones farmacocinéticas fueron 16 (72,7%), de ellos, 14 (87,5%) a través del CYP3A4, el enzima el más frecuentemente implicado. 14 (87,5%) de estos productos de medicina alternativa son inhibidores enzimáticos. Los antineoplásicos implicados ascendieron a 6 (60%), y el total de pacientes afectados por interacciones farmacocinéticas, fue 17.

Las interacciones farmacocinéticas encontradas se detallan en la siguiente tabla (tabla 3):

Tabla 3. Interacciones farmacocinéticas entre antineoplásicos orales y productos de medicina alternativa

Antineoplásico oral	Producto de herbolario	Interacción farmacocinética
Capecitabina	Aloe vera	CYP3A4 inhibidor
Capecitabina	Hinojo	CYP3A4 inhibidor
Capecitabina	Propóleo	CYP2C9 inhibidor
Capecitabina	Castaño de indias	CYP1A2/2C9/3A4 inhibidor o inductor
Capecitabina	Resveratrol	CYP2C9/3A4 inhibidor, CYP1A2 inductor
Capecitabina	Bromelina	CYP2C9 inhibidor
Capecitabina	Cúrcuma	CYP1A2/3A4 inhibidor
Capecitabina	Valeriana	CYP3A4 inhibidor
Capecitabina	Noni	CYP2C9/3A4 inductor
Capecitabina	Raíz de ruibarbo	CYP3A4 inductor
Capecitabina	Trébol rojo	CYP1A2/2C9/3A4 inhibidor
Everolimus+Exemestano	Té verde	CYP3A4 inhibidor
Ibrutinib	Noni	CYP2D6/3A4 inductor
Nilotinib	Té verde	CYP3A4 inhibidor
Nilotinib	Menta	CYP2C8/P3A4 inhibidor
Nilotinib	Cola de caballo	CYP3A4 inhibidor
Nintedanib	Ginseng	CYP3A4 inhibidor
Sunitinib	Moringa	CYP3A4 inhibidor

La cabecitabina se metaboliza por CYP1A2, CYP2C9 y CYP3A4, por lo que se recomendó dejar el consumo de aloe vera, hinojo, noni, propóleo, resveratrol, castaño de indias, cúrcuma, bromelina, valeriana, raíz de ruibarbo y trébol rojo, inductores o inhibidores de estas enzimas. El exemestano se metaboliza por CYP3A4, se recomendó retirar el consumo de té verde, inhibidor del mismo. El ibrutinib es metabolizado por CYP2D6 y CYP3A4, por lo que se desaconsejó continuar tomando noni, inductor de ambas enzimas. El

nilotinib se metaboliza por CYP2C8 y CYP3A4 y es transportado por la glicoproteína P, así que se desaconsejó el uso de té verde, menta y cola de caballo, inhibidores de los citocromos. El nintedanib se metaboliza por CYP3A4, UGT y se transporta por la GP-P, por lo que recomendó retirar el consumo de ginseng, inhibidor de este citocromo. El sunitinib se metaboliza por el CYP3A4, así que se recomendó la retirada de moringa, inhibidor del mismo. La temozolomida no experimenta metabolismo hepático y muestra una baja unión a proteínas, por lo que no sufre interacciones farmacocinéticas.

En cuanto a productos naturales que presentaron interacciones farmacodinámicas, 14 (63,6%) productos naturales presentaron esta clase de interacción. El efecto más frecuente afectó a la hemostasia (efecto anticoagulante y antiplaquetario) y lo presentaron 8 (57,1%) de estos productos tal y como se detalla en la tabla 4. Los antineoplásicos implicados ascendieron a 5 (50%), y el total de pacientes afectados por interacciones farmacodinámicas fueron 15.

Tabla 4. Interacciones farmacodinámicas entre antineoplásicos orales y productos de herbolario

Antineoplásico oral	Producto de herbolario	Interacción farmacodinámica
Capecitabina	Aloe vera	Efectos antiplaquetarios
Capecitabina	Colágeno con magnesio	Modifica la absorción de fármacos pH dep.
Capecitabina	Propóleo	Incrementa INR
Capecitabina	Resveratrol	Antiplaquetario
Capecitabina	Castaño de indias	Anticoagulante/antiplaquetario
Capecitabina	Cartílago de tiburón	Hepatotóxico
Capecitabina	Bromelina	Anticoagulante
Capecitabina	Cúrcuma	Anticoagulante, antiplaquetario
Capecitabina	Trébol rojo	Antiagregante, antiplaquetario
Capecitabina	Luteína	Modula apoptosis e inhibe angiogénesis, posible solapamiento de toxic. desconocida
Everolimus+exemestano	Alfalfa	Elevada actividad estrogénica
Everolimus+exemestano	Té verde	Puede antagonizar efectos anticoagulantes
Nilotinib	Té verde	Puede antagonizar efectos anticoagulantes
Sunitinib	Sen	Laxante
Temozolamida	Jengibre	Anticoagulante, antiplaquetario
Temozolomida	Aloe vera	Efectos antiplaquetarios

La capecitabina presenta toxicidad hematológica como efecto adverso relevante, por esto el riesgo de plaquetopenia hace probable la interacción farmacodinámica con productos con efectos antiplaquetarios o anticoagulantes como se muestra en la tabla 4. Los mismo ocurre con la temozolamida. Everolimus es un inhibidor del m-TOR que asociado a inhibidores de la

aromatasa muestra efectividad en el tratamiento del cancer de mama hormonosensible metastásico, en nuestro estudio una paciente con cancer de mama tomaba alfalfa que presenta actividad estrogénica, contraindicada en este tipo de pacientes. Un paciente en tratamiento con Sunitinib que puede provocar diarrea con frecuencia elevada, confesó tomar sen con actividad laxante.

A continuación analizamos en profundidad los productos de medicina alternativa consumidos por los pacientes de nuestro estudio. La rutas metabólicas de dichos productos naturales, reponsables de las posibles interacciones farmacocinéticas, así como los efectos clínicos responsables de posibles interacciones farmacodinámicas, se detallan en la tabla 5.

Tabla 5. Productos naturales y sus interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas

Producto natural	Interacciones farmacocinéticas	Interacciones farmacodinámicas
Fitoterapia		
Alfalfa	No datos	Elevada actividad estrogénica
Aloe vera	CYP2D6/3A4 inhibidor	Efectos antiplaquetarios
Azahar	No datos	No datos
Castaño de indias	CYP1A2/2C9/3A4 inhibidor o inductor	Anticoagulante/antiplaquetario
Cola de caballo	CYP3A4 inhibidor	Diurético
Cúrcuma	CYP1A2/3A4 inhibidor, CYP2A6 inductor.	Anticoagulante, antiplaquetario
Diente de león	No datos	Diurético, hipoglucemiante
Ginseng	CYP3A4 inhibidor	Hipoglucemiante, síntomas psicosis maníaca, puede antagonizar efectos anticoagulantes
Hierbaluisa	No datos	No datos
Hinojo	CYP3A4 inhibidor	Elevada actividad estrogénica
Jengibre	No datos	Anticoagulante, antiplaquetario
Luteína	No datos	Modula apoptosis e inhibe angiogénesis, posible solapamiento de toxicidad desconocida
Magnesio	No datos	Modifica la absorción de fármacos pH dependientes.
Melisa	No datos	No datos
Menta	CYP2C8/3A4 inhibidor	No datos
Moringa	CYP3A4 inhibidor	No datos
Psyllium (ispágula)	No datos	Efecto laxante
Raíz de ruibarbo	CYP2D6/3A4 inductor	Riesgo hipokalemia (riesgo digoxina)
Sen	No datos	Efecto laxante, depleción K
Té rojo (Rooibos)	No datos	Hepatotoxicidad, actividad estrogénica
Té verde	CYP3A4 inhibidor, UGT modulador, GP-P y OATP1A2 inhibidor	Puede antagonizar efectos anticoagulantes
Tila	No datos	No datos
Trébol rojo	CYP1A2/2C8/2C9/2C19/2D6/3A4 inh.	Antiagregante, antiplaquetario
Valeriana	CYP2D6/3A4 y GP-P inhibidor, UGT modulador	Ansiolítico

Suplemento nutricional		
Aceite de coco	No datos	No datos
Aceite de onagra	No datos	Antiagregante, antiplaquetario, hipertensivo
Algas kombu	No datos	Contiene niveles altos de yodo, no aconsejadas para personas con hipertiroidismo
Guanábana	GP-P inhibidor	Hipoglucemiante, antihipertensivo
Jalea real	No datos	Hipocolesteromiente, act. Estrogénica
Noni	UGT modulador, CYP2C8/2C9/2D6/3A4 inductor	Elevado contenido en K (contraindicado en enf. renal), efecto aditivo a los fármacos procinéticos)
Omega 3	No datos	Efecto aditivo anticoagulante/antiplaquetario, potencia atrofia muscular
Propóleo	CYP2C9 inhibidor	Incrementa INR
Resveratrol	CYP2C9/2D6/3A4 inhibidor y CYP1A2 inductor	Antiplaquetario
Semillas de calabaza	No datos	No datos
Otros		
Bromelina	CYP2C9 inhibidor	Anticoagulante
Cartílago de tiburón	No datos	Hepatotóxico
Lactobacillus plantarum	No datos	No datos

No datos: información no encontrada

Los dos productos de medicina alternativa más consumidos resultaron ser el aloe vera y la jalea real, seguidos por la guanábana y el noni. El aloe vera es una planta de la que se aprovecha el jugo de forma oral como tratamiento de colitis ulcerosa o para disminuir niveles e glucosa en sangre, beneficioso para personas diabéticas. Es inhibidor de los enzimas CYP2D6 y CYP3A4 y un posible antiagregante plaquetario. La jalea real es una sustancia viscosa secretada por las abejas utilizada como soporte energético o para disminuir la presión arterial y niveles de colesterol en sangre. Tiene una leve actividad estrogénica, no debería usarse en pacientes con cáncer hormonosensible. La guanábana o graviola es la fruta del árbol *Annona muricata*, parece ser efectiva contra numerosas bacterias, virus y parásitos y contra algunos tipos de cáncer. Contiene acetogeninas que son conocidas inhibidoras de la GP-P y puede tener efectos aditivos a los fármacos antihipertensivos e hipoglucemiantes. El noni, jugo del fruto *Morinda citrifolia*, ha sido usado tradicionalmente como agente anticancerígeno y cuenta también con propiedades antihipertensivas e inmunoestimulantes. Es inductor de los enzimas CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y modulador de la UGT, tiene efecto aditivo a los fármacos procinéticos y está contraindicado en enfermedades renales por su elevado contenido en potasio.

El té es un producto tan ampliamente utilizado que no se sospecha que pueda interactuar con medicamentos, pero esto acontece. En este estudio aparecen dos tipos de té: el té verde, extracto de la hoja de *Camellia sinensis*, y el té rojo (rooibos), extracto de la hoja

de *Aspalathus linearis*. El té verde parece tener propiedades anticancerosas, además de ser un demostrado antioxidante y tratar la hipercolesterolemia. El té rojo es un rico antioxidante que posee componentes que podrían prevenir el crecimiento de los tumores, aunque los mecanismos específicos son desconocidos, además de utilizarse para tratar algunas infecciones de la piel. El té verde, sin embargo, es modulador de la UGT e inhibidor de CYP3A4, GP-P y el transportador GP-P y OATP1A2, por lo que puede tener múltiples interacciones. Además, un paciente confesó tomar un té que hacía con plantas recogidas en su pueblo. Debido a la falta de información se recomendó que lo dejase de tomar para prevenir posibles interacciones.

Otras infusiones consumidas en este estudio y con actividad sedante y ansiolítica son la melisa, extracto de la hoja *Melissa officinalis*, la tila, extracto del fruto de algunas de las especies del género *tilia*, el azahar, extracto de flor de *Citrus sinensis*, y la valeriana, extracto de la raíz de *Valeriana officinalis*. Esta última es inhibidora de CYP2D6, CYP3A4 y GP-P y moduladora de la UGT. La infusión de flor de azahar tiene también propiedades digestivas y carminativas, como la hierbaluisa, extracto de hoja de *Aloysia citrodora* y la menta, extracto de la hoja de *Mentha piperita*, conocido inhibidor de los enzimas CYP2C8 y CYP3A4.

Dos laxantes también consumidos fueron el psyllium o ispágula, semillas de la planta *Plantago ovata*, y el sen, hojas de la especie *Senna alexandrina*, producto que puede producir depleción de K y por lo tanto no se debe ingerir con algunos fármacos como la digoxina.

En cuanto a diuréticos tenemos la cola de caballo y el diente de león. La cola de caballo es el extracto de la parte aérea de *Equisetum arvense*, y parece ser un inhibidor del enzima CYP3A4. El diente de león, extracto de la parte aérea de *Taraxacum officinale* tiene propiedades efectivas contra algunos tipos de cáncer, propiedades antimicrobianas e hipoglucémicas.

Dos aceites que aparecen en los datos de este estudio son los de coco y onagra. El aceite de coco es un aceite vegetal obtenido mediante prensado de la pulpa de *Cocos nucifera*, usado principalmente en alimentación y cosmética pero también por vía oral para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares. El aceite de onagra, procedente de la planta *Oenothera biennis*, se usa para tratar artritis reumatoide, dolores premenstruales, síntomas de la menopausia y eczema. Puede tener efecto anticoagulante y antiplaquetario, incrementando el riesgo de sangrado, y, aunque no se han encontrado interacciones con medicamentos hipotensores, el aceite de onagra puede aumentar la presión arterial. También es consumido el aceite de pescado, rico en ácidos grasos omega 3, usado para prevenir enfermedades

cardiovasculares y como antiinflamatorio en enfermedades como asma, colitis y fibrosis quística.

Otros productos naturales que se consumen tanto en la alimentación por su agradable sabor o como complemento alimenticio son los siguientes: semillas de calabaza, de la planta *Cucurbita pepo*, usadas en alimentación por su riqueza en nutrientes esenciales, y como complemento natural para tratar la hiperplasia benigna de próstata y pérdidas de orina; algas kombu, muy utilizadas en la cocina china y japonesa y con elevado contenido en yodo que las hace desaconsejables para personas con hipertiroidismo, son utilizadas como depuradoras gastrointestinales y estimulantes del metabolismo; y propóleo, mezcla resinosa extraída de los árboles y modificada por las abejas con propiedades antiinflamatorias y antiinfecciosas, que es inhibidor del CYP2C9 y puede aumentar el riesgo de sangrado.

Otros productos con actividad estrogénica son la alfalfa, hojas y semilla de *Medicago sativa*, con propiedades hipocolesteromiantes e hipoglucemiantes, y el hinojo, extracto de la hoja de *Foeniculum vulgare*, con propiedades diuréticas y carminativas, además de ser un inhibidor del CYP3A4.

Los últimos productos que aparecen en nuestro estudio son los siguientes: el jengibre, raíz de la planta *Zingiber officinalis*, ha demostrado tener unos componentes con propiedades antieméticas que además aumentan la secreción de saliva y jugos gástricos, calmando al estómago y al intestino. Además estudios han demostrado que ingerir jengibre fresco en altas dosis puede tener efecto antiplaquetario. La moringa, obtenida de *Moringa oleifera*, es usada para tratar algunas enfermedades como la diabetes, las infecciones bacterianas y fúngicas, o el cáncer, pero son necesarios más estudios para demostrar su verdadera eficacia. En cuanto a farmacocinética, es un inhibidor del citocromo CYP3A4. El colágeno con magnesio es usado en aquellas dolencias relacionadas con el desgaste de huesos, músculos, articulaciones y ligamentos. El colágeno es una proteína que regenera estos tejidos, sobretodo en casos de artrosis, osteoporosis rotura de ligamentos, uñas frágiles y caída de cabello, y el magnesio, en este caso, contribuye a la síntesis de colágeno. Este elemento es usado también en antiácidos ya que tiene la característica de elevar el pH del estómago.

Otros pacientes no consumían un producto natural individual, si no que toman cápsulas, comprimidos o ampollas que contienen varios ingredientes. Entre estos productos se encuentran:

Pharmaton®, contiene ginseng, extracto de la raíz de la planta *Panax ginseng*, que se utiliza para la fatiga mental y psíquica y como inmunoestimulante. Este compuesto es un inductor del CYP3A4, y tiene contraindicaciones al administrarse con hipoglucemiantes y anticoagulantes debido a que potencia su efecto.

Fluyen® contiene resveratrol, un inhibidor de CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 e inductor de CYP1A2, además de tener propiedades antiplaquetarias.

Varifin® contiene castaño de indias, (extracto de la semilla del árbol *Aesculus hippocastanum*) que, al tener flavonoides, tiene un efecto antiedematoso de varios días. Este compuesto puede inhibir o inducir los enzimas CYP1A2, CYP2C9 y CYP3A4 .

Coralcart® contiene cartílago de tiburón que presenta una potente acción analgésica y además posee un componente (U-995) que impide la formación de nuevos vasos sanguíneos, acción antiangiogénica, lo que es fundamental en el tratamiento de tumores. Es también un agente antiinflamatorio y su contenido en glucágeno y glucosaminoglicanos lo convierte en un eficaz remedio para la osteoporosis y dolores óseos. En cuanto a contraindicaciones, pacientes con enfermedades hepáticas deben usarlo con precaución.

Fitoplus HB® contiene cúrcuma, extracto del rizoma de la planta *Curcuma longa* que cuenta con propiedades digestivas, hepatoprotectoras, antitumorales, antiinflamatorias y anticoagulantes entre otras. Es inhibidora de los citocromos CYP3A4 y CYP1A2, e inductora del CYP2A6. Immunocell® también contiene cúrcuma.

Wobenzym vital® contiene bromelina, un enzima con acción proteolítica que se obtiene de la piña, inhibidora del CYP2C9 y con un efecto antitrombótico que puede aumentar el riesgo de sangrado.

Flor-Essence® contiene raíz de ruibarbo, obtenida de la planta *Rheum officinale*, que se usa como laxante, antibacteriano, antiinflamatorio y para tratar úlceras duodenales principalmente. Es inductor de CYP3A4 y CYP2D6 y la pérdida de potasio debido al efecto laxante puede aumentar el riesgo de sufrir hipopotasemia. También contiene trébol rojo, flor de la planta *Trifolium pratense*, es beneficioso para los síntomas de la menopausia, espasmos y congestión, es inhibidor de CYP1A2/2C8/2C9/2C19/2D6 y 3A4, y tiene un posible efecto anticoagulante y antiplaquetario.

Por último, Multicentrum® contiene luteína, que tiene actividad anticancerígena, modula la apoptosis e inhibe angiogénesis, efectos que pueden solaparse con los de un

fármaco antineoplásico, con una toxicidad que no se puede predecir, por lo que se desaconseja su uso en caso de uso concomitante.

Además, dos pacientes de este estudio consumen también probióticos, microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, del orden de 100 a 1000 millones de células por dosis, confiere un beneficio a la salud del consumidor.^[10] Uno de ellos no especifica que probiótico consume, mientras el otro utiliza Floragen Ifigen®, probiótico formado por la cepa *Lactobacillus plantarum F2004* con vitamina B6, B12 y selenio, específico para fortalecer el sistema inmunitario y equilibrar la microbiota intestinal. No se ha demostrado que los probióticos tengan ningún tipo de interacción con antineoplásicos orales ni ningún otro medicamento, pero están contraindicados en pacientes inmunodeprimidos o con enfermedades críticas y en niños de corta edad.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, hemos encontrado una prevalencia del 7,9% de consumo de productos de medicina alternativa natural. Esta cifra es menor que la encontrada en la literatura publicada que oscila entre el 30 y 70% , así autores como Gan et al^[11] en cuyo estudio realizado sobre pacientes con cánceres hematológicos, encuentran que el 68,6% toman productos de medicina alternativa y complementaria. Otros como Molassiotis et al^[12] estiman tras una encuesta a nivel europeo a 953 pacientes oncológicos, una prevalencia del 35,9%. Posiblemente estas cifras tan dispares encontradas en la bibliografía se deban principalmente a motivos culturales, pues el estudio de Gan se realizó en Malasia con un 60% de población china, cultura con gran tradición en el uso de hierbas medicinales. En cuanto a las diferencias con nuestro estudio, probablemente pueda deberse a que se ha centrado en pacientes tratados con antineoplásicos orales, mientras los trabajos publicados se ocupan de pacientes en tratamiento antineoplásico tanto oral como parenteral.

La terapia alternativa más frecuentemente utilizadas por los pacientes del estudio fue la fitoterapia, al igual que el estudio de Molassiotis et al^[12] y a diferencia de otros estudios como el de Gan et al^[11], donde los suplementos nutricionales resultaron ser mayoritarios.

Las interacciones farmacocinéticas pueden producir un fracaso terapéutico o toxicidad, suponiendo un riesgo vital para el paciente sobretodo si el intervalo terapéutico es estrecho.

El metabolismo enzimático es el principal protagonista de las interacciones farmacocinéticas. Los enzimas metabólicos son responsables de transformar los fármacos

presentes en el organismo ayudando así a su eliminación. La transformación de fármacos suele darse en dos fases, reacciones de fase 1 consistentes en oxidación, reducción e hidrólisis y reacciones de fase 2 basadas en la conjugación donde los grupos funcionales de los metabolitos obtenidos en la fase 1 son enmascarados. Entre los enzimas de fase 1 destacan los del citocromo P450, familia de hemoproteínas que se encuentran principalmente en hígado e intestino, metabolizadoras de sustratos tanto exógenos como endógenos y con capacidad de ser inhibidas o inducidas. Los enzimas de fase 2 más conocidos son glucuronosiltransferasas (UGT), la N-acetiltransferasa (NAT), las sulfotransferasas (ST) y las metiltransferasas (MT).

La inhibición enzimática es la pérdida de capacidad metabólica que presenta un enzima ante la presencia de inhibidores enzimáticos. Cuando el fármaco sustrato de este enzima se encuentra ante esta situación, se metaboliza en menor cantidad o más lentamente, aumentando la concentración del fármaco y el riesgo de toxicidad. Si se trata de un profármaco o medicamento con metabolitos activos puede producirse pérdida de eficacia.

La inducción es el efecto contrario, y es un suceso selectivo, los agentes xenobióticos inductores provocan la inducción de CYP específicos. Cuando esto ocurre se obtienen concentraciones menores del fármaco sustrato del enzima afectado, que se metaboliza más rápidamente con una posible pérdida de efectividad. Si se trata de un profármaco o medicamento con metabolitos activos, puede darse toxicidad.

Cabe destacar también en las interacciones farmacocinéticas el papel de la glicoproteína P, proteína transportadora de membrana que se encuentra en los órganos vitales y en las zonas de entrada y salida del organismo, con capacidad de expulsar fuera de la célula fármacos y metabolitos endógenos, modificando así su distribución en el organismo.

En nuestro estudio las interacciones farmacocinéticas fueron las más frecuentes, fundamentalmente de tipo inhibitorio, es decir con posibilidad de incremento de toxicidad por disminución del metabolismo de las antineoplásicos afectados. Como hemos podido observar, el citocromo 3A4 es el más frecuentemente implicados en las interacciones farmacocinéticas de nuestro estudio, lo cuál era previsible ya que representa el 30-40% de todos los enzimas y es el más importante puesto que es responsable del 50% de los procesos oxidativos hepáticos. Como se desprende de la revisión de Haefeli et al, las interacciones a nivel del citocromo P450 pueden ser relevantes cuando se trata de medicamentos antineoplásicos. Es difícil establecer la relevancia clínica de la interacciones, las interacciones farmacocinéticas suponen cambios en la exposición de fármacos que son relevantes si superan los límites de

bioequivalencia. Por ser los antineoplásicos medicamentos de estrecho margen terapéutico, pequeños cambios pueden ser relevantes^[13].

Los medicamentos administrados por vía oral deben absorberse en el sistema gastrointestinal. Las interacciones relacionadas con la absorción suelen modificar la biodisponibilidad del fármaco, por la cantidad total de medicamento absorbido o por la variación de velocidad con que lo hace. Esto puede deberse a cambios en el pH gastrointestinal, como es el caso en nuestro trabajo del magnesio que al aumentar el pH aumenta la absorción de capecitabina, aumentando así los niveles de este fármaco en sangre.

La alteración de la motilidad gastrointestinal puede modificar también la absorción de fármacos administrados por vía oral, alterando el tiempo en que puede ser absorbido. Es el caso del sen, que además en este caso era consumido por un paciente en tratamiento con sunitinib, fármaco que tiene diarrea como RAM frecuente.

Las interacciones farmacodinámicas son aquellas debidas a la influencia que tiene un principio activo sobre el efecto de otro en los receptores u órganos en los que actúa.

Algunos productos, como la luteína que posee capacidad para modular la apoptosis e inhibir la angiogénesis, tienen efectos que pueden solaparse con fármacos antineoplásicos, dando lugar a una toxicidad impredecible.

Otros suplementos, como el cartílago de tiburón, deben usarse con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas, por lo que se recomienda suspender el consumo de estos suplementos en pacientes con cáncer en tratamiento por el riesgo de potenciación de la hepatotoxicidad de los fármacos antirretrovirales.

Las pacientes con cáncer de mama hormonosensible no deben consumir productos con actividad estrogénica, como la alfalfa, porque estarían estimulando sus células tumorales.

El cáncer y el tratamiento con quimioterapia son importantes factores de riesgo de aparición de tromboembolismo venoso. Se han descrito interacciones en pacientes tratados con anticoagulantes de manera concomitante con antineoplásicos que han presentado como consecuencia alteraciones en la coagulación con elevación de los valores de INR y episodios hemorrágicos. Un efecto secundario frecuente entre los antineoplásicos orales es la plaquetopenia y algunos productos naturales como el aloe vera, propóleo, resveratrol, castaño de indias, cúrcuma, bromelina, trébol rojo y jengibre tienen efectos antiplaquetarios, y otros como el té verde son antagonistas de efectos antiplaquetarios, por lo que se desaconseja su uso en pacientes tratados con antineoplásicos orales.

En el presente trabajo las interacciones farmacodinámicas se presentaron en menor frecuencia que las farmacocinéticas, siendo las más habituales aquellas que afectan a la hemostasia, concretamente efectos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.

A los pacientes de nuestro estudio se desaconsejó el uso de productos naturales inductores o inhibidores de los citocromos por los que se metaboliza el fármaco con el que estaban siendo tratados. El motivo es el estrecho margen terapéutico de los antineoplásicos orales que hace que variaciones en el metabolismo provoquen gran toxicidad o pérdida de efecto. De igual forma se actuó en los casos en que existía riesgo de potenciación de efectos adversos debido a las interacciones farmacodinámicas.

Los datos de prevalencia de nuestro estudio son el resultado de la entrevista farmacéutico-paciente, y se basan en la información proporcionada voluntariamente por el paciente. Existe por lo tanto la posibilidad de que dicha prevalencia sea mayor, pues se conoce que hay pacientes que ocultan a los profesionales sanitarios este tipo de información por temor a que se les aconseje el abandono de estas terapias entre otras causas identificadas^[14]. También hay que tener en cuenta que es un estudio retrospectivo, con las debilidades de este tipo de estudios como son la pérdida de información por deficiencias en los registros.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, atendiendo a nuestros resultados, la población de pacientes en tratamiento antineoplásico oral consumidores de productos de medicina alternativa es mayoritariamente mujer, en la década de los sesenta años de edad, predominantemente afectados de cáncer gastrointestinal, y en tratamiento antineoplásico paliativo. El tratamiento antineoplásico mayoritario fue capecitabina.

Las interacciones más frecuentemente encontradas resultaron ser de tipo farmacocinético, y el CYP3A4 el más afectado. En cuanto a las interacciones farmacodinámicas, aquellas que afectan a la hemostasia resultaron ser las más frecuentes. La naturaleza de las posibles interacciones detectadas, tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas, demuestran la importancia clínica que podrían representar en esta clase de pacientes pudiendo afectar negativamente a la efectividad y a la toxicidad.

Nuestros resultados arrojan una prevalencia baja comparada con otros trabajos publicados, probablemente por habernos centrado exclusivamente en pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales y porque la información se obtuvo de la comunicación voluntaria

durante la entrevista farmacéutico-paciente. Los profesionales de la salud deben preguntar siempre a los pacientes si consumen estos productos y advertirles que el uso con medicamentos puede provocar interacciones con efectos adversos o pérdida de efectividad como resultado.

De una importante proporción de productos de medicina alternativa no existe información con alto grado de evidencia. La información sobre interacciones frecuentemente se obtiene a partir de estudios in vitro o en animales o informes de casos aislados. Por ello es difícil de evaluar el impacto clínico en el paciente. Es necesario promover estudios robustos que proporcionen evidencia sobre la eficacia y seguridad de las terapias alternativas comercializadas, dada la posibilidad de interacciones con repercusiones negativas en la salud de los pacientes oncohematológicos en tratamiento con antineoplásicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gobierno de España. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad (2011). Análisis de la situación de las terapias naturales. Grupo de trabajo de Terapias Naturales Consultado el 20 de junio de 2016 en: <http://www.msssi.gob.es/novedades/docs/analisisSituacionTNatu.pdf>
2. Verónica Rodríguez López ¿Qué sabe Ud. acerca de ... los medicamentos y remedios herbolarios, nutracéuticos y alimentos funcionales? Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 2009, 40: 47-48. Consultado el 20 de junio de 2016 en: <http://www.redalyc.org/pdf/579/57912962007.pdf>
3. Anderson DL, Shane-McWhorter L, Crouch BI, Andersen SJ. Prevalence and patterns of alternative medicine use in a university hospital outpatient clinic serving rheumatology and geriatric patients. Pharmacotherapy 2000; 20:958-66.
4. Elizabeth M Williamson. Interactions between herbal and conventional medicines, Expert Opinion on Drug Safety 2005, 4:2, 355-378.
5. Introducción a las interacciones farmacológicas, coordinadora Lourdes Girona Brumós, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Consultado el 20 de junio de 2016: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/interacc2014/InteraccionesFarmacoloigicas_pr.pdf
6. Honorato J, Sádaba B, Zubiri F. Interacciones Medicamentosas. Consultado el 3 de junio de 2016 en: <http://2011.elmedicointeractivo.com/farmacia/>

7. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Consultado el 30 de junio de 2016 en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-%201999-23750>
8. Sociedad Española de Oncología Médica. Qué es, cómo funciona y tipos de quimioterapia. Consultado el 2 de junio de 2016 en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/guia-actualizada/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia?showall=1>
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fichas técnicas de los medicamentos. Consultado el 15 de mayo de 2016 en <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
10. Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos. Documento de consenso sobre probióticos. Consultado el 2 de junio de 2016 en: <http://www.sepyb.es/pdf/Documento-de-Consenso-sobre-Probioticos.pdf>
11. Gan GG, Leong YC, Bee PC, Chin E, Teh AKH. Complementary and alternative medicine use in patients with hematological cancers in Malaysia. Support Care Cancer 2015 Aug;23(8):2399-406.
12. Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO 2005; 16: 655-63.
13. Haefeli WE, Carls A. Drug interactions with phytotherapeutics in oncology. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2014 Mar;10(3):359-77.
14. Roter DL, Yost KJ, O'Byrne T, Branda M, Leppin A, Kimball B, Fernandez C, Jatoi A, Kumbamu A, Montori V, Koenig B, Geller G, Larson S, Tilburt J. Communication predictors and consequences of Complementary and Alternative Medicine (CAM) discussions in oncology visits. Patient Educ Couns. 2016 Jun 4. pii: S0738-3991(16)30250-6