

Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina

en pacientes con déficit de dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado sobre las recomendaciones de uso de estos cuatro fármacos:

- Los pacientes tratados con dihidropirimidinas –como capecitabina, 5-fluorouracilo o tegafur– que tienen deficiencia completa o parcial de la actividad de dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD), tienen mayor riesgo de reacciones adversas, que pueden ser muy graves.

- Se recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo de deficiencia de DPD en pacientes candidatos al trata-

miento con estos fármacos, pues su administración está contraindicada en pacientes con deficiencia completa de DPD. En pacientes con deficiencia parcial de DPD en los que no haya otra alternativa de tratamiento, se recomienda administrar una dosis inicial reducida y monitorizar los niveles de fluorouracilo en la medida de lo posible.

- Para pacientes tratados con flucitosina, dado que puede no ser factible antes de iniciar el tratamiento, se recomienda hacer pruebas de deficiencia de DPD en caso de toxicidad o sospecha de la misma.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ del resultado de la evaluación llevada a cabo a nivel europeo en el marco del Comité europeo para la Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC). Simultáneamente se ha remitido una comunicación directamente a los profesionales sanitarios, mediante texto² redactado por las agencias reguladoras y enviado por los laboratorios farmacéuticos titulares de estos medicamentos.

La **dihidropirimidina-deshidrogenasa** (DPD) es la enzima fundamental en el metabolismo del fluorouracilo, con una actividad sujeta a variabilidad interindividual y polimorfismo genético. La deficiencia completa de la actividad de DPD es muy rara, estimada del 0,01% al 0,5% de individuos caucásicos; la deficiencia parcial se ha estimado entre el 3% y el 8% de la población caucásica.

El **5-fluorouracilo** (Fluorouracilo Accord[®]) es un análogo de pirimidina

de administración parenteral intravenosa, indicado en el tratamiento antineoplásico de diversos tipos de cáncer. También se encuentra comercializado en formulación de uso tópico (Actikerall[®] solución cutánea) para el tratamiento de queratosis actínica hiperqueratósica. Por su parte, **capecitabina** (Xeloda[®] y EFG) y **tegafur** (Utefos[®]) son profármacos de fluorouracilo, de administración oral, también indicados en diversos tipos de neoplasias (consultar las fichas técnicas de estos medicamentos para información detallada). **Flucitosina** (Ancotil[®]) es un antifúngico derivado de pirimidina no comercializado en España, disponible a través del programa de medicamentos en situaciones especiales; se metaboliza parcialmente a fluorouracilo.

El tratamiento con dihidropirimidinas supone un riesgo importante de reacciones adversas graves para los pacientes con deficiencia de DPD (tales como estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reaccio-

nes neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición a los fármacos citados puede desencadenar la muerte. Estos pacientes no deben ser tratados dihidropirimidinas.

Recientemente, se ha finalizado en la Unión Europea una revisión de la información disponible sobre los métodos para identificar a los pacientes con deficiencia de DPD, con objeto de establecer recomendaciones más concretas en las fichas técnicas europeas de las dihidropirimidinas existentes hasta ahora.

Las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

- Los pacientes con deficiencia completa de DPD no deben ser tratados con fluorouracilo, capecitabina o tegafur. En aquellos con deficiencia parcial de DPD debe iniciarse el tratamiento con una dosis reducida, y la monitorización de los niveles de

fluorouracilo durante el tratamiento puede mejorar el resultado clínico.

- La absorción sistémica tras la administración tópica de fluorouracilo (Actikerall®) es muy reducida y, por tanto, no se considera que este riesgo se asocie a esta vía de administración.
- Respecto a flucitosina, dado que habitualmente no se puede retrasar el tratamiento, la realización de pruebas de deficiencia de DPD antes del inicio del tratamiento no será posible en la mayoría de las ocasiones. Se recomienda hacer pruebas de deficiencia de DPD en caso de toxicidad por flucitosina.
- Test pre-tratamiento: a pesar de las incertidumbres existentes sobre los métodos para identificar la deficiencia de DPD, se recomienda realizar pruebas de genotipo y fenotipo antes de iniciar el tratamiento con estos medicamentos:

Pruebas de genotipo: existen cuatro variantes (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) del gen (DPYD) que codifica la DPD, cuya presencia causa una deficiencia completa o una reducción de la actividad de la DPD. Aunque existen otras variantes muy raras y otros factores que también pueden influir, este método es el más establecido y más sencillo de realizar en laboratorios de farmacogenómica-farmacogenética.

Pruebas de fenotipo: se pueden identificar pacientes con riesgo alto mediante la determinación de uracilo endógeno (substrato de la DPD) en plasma antes de iniciar el tratamiento. Aunque existen ciertas incertidumbres para establecer los umbrales de los niveles que determinarían una deficiencia completa o parcial de la actividad DPD, se considera que un nivel de uracilo entre 16 ng/ml y 150 ng/ml es indicativo de deficiencia parcial de DPD y un nivel igual o superior a 150 ng/ml se considera indicativo de una deficiencia completa.

- Se aconseja la monitorización farmacoterapéutica durante el tratamiento, pues la monitorización de los niveles de fluorouracilo cuando se administra en infusión continua puede mejorar los resultados clínicos reduciendo la toxicidad. Se recomienda un área bajo la curva (AUC) entre 20 y 30 mg-h/l. Para capecitabina, no existe buena correlación entre sus niveles plasmáticos y la toxicidad.

Los prospectos y las fichas técnicas de los medicamentos con fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina se actualizarán a nivel europeo con nueva información sobre este tema de seguridad.

RECOMENDACIONES PARA PROFESIONALES SANITARIOS

- Realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo, siempre que sea posible, en los pacientes candidatos a tratamiento con 5-fluorouracilo, capecitabina o tegafur antes de iniciar el tratamiento.
- La administración de estos fármacos está contraindicada en pacientes con deficiencia completa de DPD. En pacientes con deficiencia parcial de DPD, se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis menor. No se ha establecido una dosis reducida concreta para estos casos.
- En pacientes con deficiencia parcial de DPD en los que no haya otra alternativa de tratamiento, se debe monitorizar los niveles de fluorouracilo en la medida de lo posible. Esta recomendación no es aplicable a capecitabina ya que no se ha confirmado una buena correlación entre los niveles plasmáticos y la toxicidad.
- Para pacientes tratados con flucitosina, se recomienda hacer pruebas de deficiencia de DPD en casos de toxicidad o sospecha de la misma, ya que en la mayoría de las ocasiones estas pruebas no son posibles antes de iniciar el tratamiento.

Referencias

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina-deshidrogenasa. Nota MUH (FV) 8/2020, 11 de mayo de 2020. Disponible en la web de la AEMPS: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NI_MUH_FV-8-2020-Fluorouracilo.pdf?x57200 (consultado a 26 de junio de 2020).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 5-Fluorouracilo (i.v.), capecitabina y tegafur: identificación de pacientes con riesgo de toxicidad grave por déficit de DPD. Comunicación Directa a Profesionales Sanitarios. 4 de junio de 2020. Disponible en la web de la AEMPS: <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2020/DHPC-Capecitabina-derivados.pdf> (consultado a 26 de junio de 2020).

Información importante

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) se basa en el programa de notificación espontánea de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, enfermero, otros) o de un ciudadano, de una sospecha de relación entre un medicamento (incluidos vacunas, sueros, gases medicinales, fórmulas magistrales, plantas medicinales) y un síntoma o signo adverso (reacción adversa, RAM) que manifieste el paciente o familiar (programa de **tarjeta amarilla**). El Real Decreto 577/2013

de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013) entró en vigor el 28 de julio de 2013. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H. A su vez se integra en el Sistema Europeo de Farmacovigilancia que desde 1995 coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y participa desde 1984 en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, junto con más de 130 países.

¿Qué notificar? Se deben notificar las sospechas de RAM:

Con medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS.

Principalmente las RAM 'graves' (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean médicamente importantes y las transmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o RAM 'inesperadas' de cualquier medicamento

Con medicamentos de 'seguimiento adicional' (durante sus primeros 5 años desde la autorización, identificados con un triángulo negro invertido (▼) a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica); ver la lista mensual de los medicamentos con "triángulo negro" en la web de la AEMPS: https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm#lista_europea

Las que sean consecuencia de 'errores de medicación', que ocasionen daño en el paciente,

Las originadas por 'interacciones' con medicamentos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumo de pomelo, ahumados, crucíferas, etc).

¿Cómo notificar?

No olvide notificar cualquier **sospecha de RAM** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las 'tarjetas amarillas'. Consulte en este directorio su Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

MÉTODO electrónico: desde el 15 de enero de 2013 se puede notificar a través del sitio web <https://www.notificaRAM.es/>, y el sistema electrónico hace llegar a su centro correspondiente la notificación de sospecha de RAM. Sirve para profesionales sanitarios y para ciudadanos, en formularios diferentes. La nueva legislación europea de farmacovigilancia establece esta posibilidad para facilitar la notificación de las sospechas de RAM por la población en general.

¿Dónde conseguir tarjetas amarillas?

Consultando a su Centro correspondiente del SEFV-H. Podrá encontrar el directorio de Centros en las primeras páginas del "Catálogo de Medicamentos" y en las páginas de Internet <http://www.portalfarma.com> y http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf.

¿Dónde consultar las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos?

En la página web de la AEMPS <http://www.aemps.gob.es>, seleccionando "CIMA: Centro de Información on-line de Medicamentos de la AEMPS, Humanos", se pueden consultar por nombre comercial o por sus principios activos. También están disponibles en la base de datos BOT PLUS.

NOTA: la mención de marcas comerciales en el texto solo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.