

Interacción mortal entre 5-fluorouracilo y brivudina

Lethal interaction between 5-fluorouracil and brivudine

doi.org/10.23938/ASSN.0297

A.N. García Herrera, J.C. Moncayola Vicén

Sr. Director:

Las reacciones adversas a medicamentos representan un serio problema de salud con una mortalidad y morbilidad considerables. En la Unión Europea se estima que son responsables del 5% de ingresos hospitalarios y de 197,000 muertes anuales¹.

En junio de 2012 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nota informativa acerca de la interacción potencialmente mortal entre brivudina (antiviral análogo nucleósido de timidina indicado en el tratamiento precoz del herpes zóster agudo) y los medicamentos antineoplásicos que contienen 5-fluoropirimidinas: 5-fluorouracilo (5-FU), sus preparaciones tópicas, sus profármacos (capecitabina, floxuridina, tegafur), la combinación de medicamentos que contienen estos principios activos u otras 5-fluoropirimidinas (flucitosina). Dicha nota estuvo motivada por la notificación de 29 casos (23 de ellos mortales: 79,3%) correspondientes a pacientes a los que se les administró brivudina a pesar de estar siendo tratados con alguno de estos medicamentos. Una nueva revisión publi-

cada por la AEMPS en septiembre de 2017 ha constatado que, a pesar de las medidas informativas realizadas, se han notificado siete nuevos casos mortales, ascendiendo a 30 en total².

Un paciente de 67 años con neoplasia metastásica de recto tratado con FOLFOX (5-FU, leucovorina, oxaliplatino) y panitumumab presentó un cuadro de foliculitis que se diagnosticó erróneamente como herpes zóster, por lo que en su centro de salud se le prescribió tratamiento de siete días con 125 mg diarios de brivudina, y coincidiendo con el último día de tratamiento recibió el 11^º ciclo de quimioterapia.

A las dos semanas del tratamiento con brivudina desarrolló mucositis grado 4 y pancitopenia (hemograma inicial con hemoglobina 6,7 g/dL, leucocitos $0,2 \times 10^9/L$ con 0 neutrófilos totales y plaquetas $2,000/\mu L$), ingresando en planta de Oncología. La evolución se complicó con insuficiencia respiratoria multifactorial que motivó su ingreso en la unidad de cuidados intensivos con desarrollo de fallo multiorgánico, falleciendo tras dos semanas de estancia intrahospitalaria.

An. Sist. Sanit. Navar. 2018; 41 (2): 277-278

Servicio de Medicina Intensiva. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Correspondencia:

Adriana García Herrera
Servicio de Medicina Intensiva
Complejo Hospitalario de Navarra
Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
E-mail: herrera.adriana@gmail.com

Los principales efectos adversos del 5-FU son mielotoxicidad, mucositis y eritrodisestesia o síndrome mano-pie. Más del 80% del 5-FU es metabolizado a través de la ruta catabólica de las pirimidinas, la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es el factor limitante de esta degradación, por lo que juega un papel crítico en la toxicidad del mismo. El bromovinil uracilo, principal metabolito de la brivudina, inhibe irreversiblemente la DPD provocando aumento en la toxicidad del 5-FU. La evidencia clínica ha demostrado que la actividad de la DPD se recupera completamente dieciocho días después de administrada la última dosis de brivudina. por lo que la combinación de estas drogas está absolutamente contraindicada y debe respetarse un intervalo mínimo de cuatro semanas entre la finalización del tratamiento con brivudina y el inicio de la administración de medicamentos tipo 5-fluoropirimidina. Como precaución adicional se recomienda monitorizar la actividad de la enzima DPD antes de empezar dicho tratamiento en pacientes que hayan sido tratados recientemente con brivudina^{2,3}.

En este caso, pese a haber acceso al historial farmacoterapéutico del paciente tanto desde Oncología como desde Atención Primaria, ninguna de las partes implicadas en el tratamiento del paciente se percató de la prescripción simultánea de brivudina y 5FU y de su interacción. Por otro lado, ni el paciente ni su familia habían sido informados de la existencia de interacciones entre su quimioterapia y otros fármacos.

A pesar de tratarse de una interacción mortal en la mayoría de casos informados, no es conocida por todos y cada uno de los que trabajamos en el ámbito sanitario, por lo que sería importante implantar herramientas de seguridad. Así, por ejemplo, podría instaurarse un sistema de notificación en la historia clínica (como existe ac-

tualmente para la notificación de alergias a medicamentos en el formato de historia clínica utilizado en el Complejo Hospitalario de Navarra) que informase, en el momento de pautar 5-FU o brivudina, de la interacción que existe entre ambos, alertando al médico para que revise el historial médico del paciente y los tratamientos a los que está siendo sometido. También podría informarse a todo paciente que recibe tratamiento con 5-FU sobre la interacción existente con la brivudina a fin de que siempre que se le pautase una medicación nueva, ya sea por su médico habitual o por otro personal sanitario, pregunte si no contiene ningún principio activo que interactúe con alguno de los medicamentos de su esquema de quimioterapia.

Tanto el conocimiento de esta interacción como la comunicación entre los médicos involucrados en la atención de estos pacientes son esenciales para evitar la prescripción concomitante de estos medicamentos y su mortalidad asociada, tan fácilmente prevenible.

BIBLIOGRAFÍA

1. BOUVY JC, DE BRUIN ML, KOOPMANSCHAP MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf* 2015; 38:437-453.
2. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS). Brivudina (Nervinex): se recuerda que está contraindicada su administración junto con antineoplásicos, especialmente 5-fluoropirimidinas debido a la interacción potencialmente mortal. Nota informativa. MUH (FV), 9/2017. Disponible en https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_09-2017-brivudina-Nervinex.pdf
3. RÄTZ BRAVO AE, HOFER S, KRÄHENBÜHL S, LUDWIG C. Fatal drug-drug interaction of brivudine and capecitabine. *Acta Oncol* 2009; 48: 631-633.