

## CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

### NOTA INFORMATIVA 05-20

#### VIGILANCIA DE POSIBLES REACCIONES ADVERSAS A FLUOROURACILO, CAPECITABINA, TEGAFUR Y FLUCITOSINA EN PERSONAS CON DÉFICIT DE DIHIDROPIRIMIDINA DESHIDROGENASA

14 de agosto de 2020

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) de la Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario del Ministerio de Salud, comunica a los profesionales de la salud acerca de nueva información de seguridad relacionada con los medicamentos que contengan en su formulación fluorouracilo, capecitabina, tegafur o flucitosina cuando sean utilizados en personas con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa.

En las últimas semanas, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios <sup>1</sup> (AEMPS), emitió nueva información de seguridad con respecto a las reacciones adversas que pueden presentarse con la utilización de los medicamentos fluorouracilo, capecitabina, tegafur o flucitosina cuando sean utilizados en personas que tienen un déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa.

El medicamento fluorouracilo es un análogo de pirimidina de administración parenteral, el cual, está indicado en el tratamiento paliativo del carcinoma de colon, recto, mama, estómago y páncreas en pacientes considerados incurables mediante cirugía u otros medios, así como para el tratamiento del carcinoma de vejiga, carcinoma prostático, de ovario, cervical, endometrial, pulmonar, y mediante inyección intra arterial, para el tratamiento de tumores de hígado y tumores de cabeza y cuello. Además, está indicado en el tratamiento de derrames malignos: pericárdico, peritoneal y pleural mediante administración intracavitaria y en aplicación tópica para el tratamiento de queratosis actínica hiperqueratósica.

La capecitabina y el tegafur son profármacos del fluorouracilo y se administran vía oral, los mismos también están indicados en diversos tipos de cáncer.

El medicamento Tegafur no cuenta con registro sanitario en Costa Rica.

La Flucitosina, es un medicamento antifúngico derivado de pirimidina que se metaboliza parcialmente a fluorouracilo, sin embargo, no cuenta con registro sanitario en Costa Rica.

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 una enfermedad 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

<sup>1</sup>[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NI\\_MUH\\_FV-8-2020-Fluorouracilo.pdf?x57200](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NI_MUH_FV-8-2020-Fluorouracilo.pdf?x57200)

población caucásica, con un amplio rango de gravedad, desde individuos con problemas neurológicos a otros individuos que no manifiestan signos ni síntomas.

En las personas con deficiencia grave de dihidropirimidina deshidrogenasa, la afección se manifiesta en la infancia. Estos individuos tienen problemas neurológicos como episodios de epilepsia, discapacidad intelectual, microcefalia, hipertensión, retraso en el desarrollo de las habilidades motoras tales como caminar y comportamientos autistas que afectan la comunicación y la interacción social. Otros individuos afectados con deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa que son asintomáticos pueden ser identificados únicamente por pruebas de laboratorio.<sup>2</sup>

Las personas con deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa, incluyendo aquellas que no presentan síntomas, son vulnerables a una reacción tóxica grave y potencialmente fatal ante el uso de medicamentos de tipo fluoropirimidinas, como el 5-fluorouracilo y capecitabina. Estos medicamentos no se metabolizan de manera eficiente por las personas con deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa y se acumulan a niveles tóxicos en el organismo. Puede ocurrir una inflamación grave y ulceración de la mucosa del tracto gastrointestinal (mucositis), que puede dar lugar a signos y síntomas que incluyen úlceras en la boca, dolor abdominal, hemorragias, náuseas, vómitos y diarrea. La toxicidad a fluoropirimidinas también puede provocar neutropenia, lo que aumenta el riesgo de infecciones, así como trombocitopenia. También pueden aparecer enrojecimiento, hinchazón, entumecimiento, dificultad para respirar, pérdida de cabello y la descamación de la piel en las palmas de las manos y las plantas de los pies.

Aunque su prevalencia es desconocida, se cree que entre el 2% y el 8% de la población puede ser vulnerable a reacciones tóxicas a las fluoropirimidinas como consecuencia de la deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (muy semejante a la frecuencia de aparición de la deficiencia parcial).

Este proceso es debido a cambios en el gen DPYD (dihidropirimidina deshidrogenasa), situado en el brazo corto del cromosoma 1 (1p22). Se han identificado más de 50 mutaciones en el gen DPYD en las personas con deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa. Estos cambios genéticos interfieren con la descomposición de uracilo y timina y dan lugar a cantidades excesivas de estas moléculas en la sangre, la orina y el líquido cefalorraquídeo. No está claro cómo el exceso de uracilo y timina están relacionados con los problemas.

Por lo tanto, el tratamiento con fluoropirimidinas, supone un riesgo importante de reacciones adversas graves para los pacientes con deficiencia de DPD (estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte.

<sup>2</sup> <https://www.ivami.com/es/pruebas-geneticas-mutaciones-de-genes-humanos-enfermedades-neoplasias-y-farmacogenetica/2392-pruebas-geneticas-dihidropirimidina-deshidrogenasa-deficiencia-de-dihidropirimidina-dehidrogenase-deficiencia-gen-dpyd>

Dado lo anterior, el CNFV ha solicitado reforzar la información de seguridad de dichos medicamentos y se mantendrá en constante búsqueda y revisión de nuevos hallazgos que permitan complementar la información comunicada en esta nota informativa.

Los medicamentos registrados en el Ministerio de Salud que contienen en su formulación los principios activos fluorouracilo y capecitabina, son los siguientes:

Nombre	Registro Sanitario
5-FLUOROURACILO EBEWE 50MG/ML	M-AT-17-00347
FADA FLUOROURACILO	M-AR-15-00043
FLUOROURACILO 25MG/ML SOLUCION ESTERIL INYECTABLE	8001-BM-16186
FLUOROURACILO 500 MG	M-KR-20-00096
FLUOROURACILO 500 MG/10 ML SOLUCION INYECTABLE	2101-II-5662
FLUOROURACILO 500MG/10ML	5211-AMG-9386
CAPECITABINA 500MG TABLETAS RECUBIERTAS	2101-DTX-9839
CAPECITABINA 500 MG TABLETAS CON RECUBIERTA	5211-FS-9840
CAPECITABINA SANDOZ 500MG	5211-FS-9689
XELODA 500 MG	4134-CM-7033

Así mismo, se recomienda a los profesionales de la salud:

- Valorar si el paciente puede padecer deficiencia de DPD al momento de seleccionar el uso de fluoropirimidinas para tratamiento de algún tipo de cáncer.
- Realizar las pruebas necesarias (de genotipo y / o fenotipo) para confirmar o descartar la deficiencia de DPD en aquellos pacientes que deban iniciar tratamiento con fluorouracilo, capecitabina, tegafur o flucitosina, a fin de evitar la incidencia de las reacciones adversas descritas.
- Considerar si los pacientes que presentan deficiencia parcial de DPD van a tener un mayor beneficio con el uso de tratamientos con fluorouracilo, capecitabina, tegafur o flucitosina, por encima del riesgo de su uso, así como estar vigilantes ante las potenciales reacciones adversas que se manifiesten.
- Evitar el uso de tratamientos con fluorouracilo, capecitabina, tegafur o flucitosina en el caso de personas con deficiencia completa de DPD, ante el riesgo de la incidencia de reacciones adversas severas o la muerte.

- Reportar al CNFV toda sospecha de reacción adversa a tratamiento con fluorouracilo, capecitabina, tegafur o flucitosina, sea que ésta se encuentre o no relacionada a deficiencia parcial o completa de DPD.

También se dan las siguientes recomendaciones especiales para los pacientes:

- Comunicar a su médico o profesional de la salud si ha experimentado algún problema de salud durante el tratamiento con fluorouracilo, capecitabina, tegafur o flucitosina o con otros medicamentos.
- No discontinuar el tratamiento con fluorouracilo, capecitabina, tegafur o flucitosina o con otros medicamentos hasta tanto no consultar con su médico tratante.

Finalmente, el CNFV recuerda la **importancia y el deber de reportar** cualquier sospecha de reacción adversa con fluorouracilo, capecitabina u otros medicamentos, a través del Sistema de Notificación en Línea llamado Noti-FACEDRA, accediendo el siguiente link:

<https://www.notificacentroamerica.net> o mediante el envío de la Tarjeta Amarilla (formato digital disponible en <http://www.ministeriodesalud.go.cr>) al Centro Nacional de Farmacovigilancia, ubicado en el Ministerio de Salud, San José, Distrito Hospital Calle 16, Avenidas 6 y 8, Cuarto piso del Edificio Norte, Tel/Fax: 2257-20-90.

ILEANA  
HERRERA  
GALLEGOS  
(FIRMA)

Firmado digitalmente  
por ILEANA HERRERA  
GALLEGOS (FIRMA)  
Fecha: 2020.08.18  
11:05:26 -06'00'

**Dra. Ileana Herrera Gallegos**  
Directora a. i.



**REGULACIÓN DE PRODUCTOS DE INTERÉS SANITARIO**

JRS