

## CASOS CLÍNICOS

### Interacción farmacológica mortal entre 5-fluorouracilo y brivudina

#### *Fatal drug-drug interaction between 5-fluorouracil and brivudine*

#### Introducción

El 5-fluorouracilo (5-FU) es un agente antineoplásico inhibidor de la síntesis de DNA. Se utiliza ampliamente en el tratamiento de los cánceres epiteliales, en particular en el cáncer de mama, de cabeza y cuello y del tubo digestivo. La brivudina (BVDU) es un fármaco antiviral activo frente al virus herpes zóster (VZV) cuya administración por vía oral en dosis única diaria facilita el cumplimiento terapéutico. La administración conjunta de ambos fármacos produce una severa toxicidad asociada al 5-FU como consecuencia de la inhibición de su metabolismo. Aunque en ficha técnica se contraindica la asociación<sup>1</sup>, el mecanismo de interacción es poco conocido. Describimos el caso de una paciente que fallece como consecuencia de esta interacción farmacológica.

#### Descripción del caso

Mujer de 62 años, hipertensa e hipercolesterolémica en tratamiento farmacológico. Diagnosticada de adenocarcinoma de colon estadio IV con múltiples metástasis hepáticas. En tratamiento quimioterápico con esquema mFOLFOX 6 + Bevacizumab (oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> en bolo i.v. día 1, 5-FU 1.200 mg/m<sup>2</sup>/día en perfusión continua de 48 h y bevacizumab 5 mg/kg i.v. día 1) con buena tolerancia, salvo neurotoxicidad que provoca la suspensión de oxaliplatino tras el ciclo n°15. Comienza con un cuadro brusco de dolor y escozor en la región costal derecha, con lesiones bullosas dolorosas, de distribución metameral, ulceradas y supurativas. Consulta a su médico de atención primaria, que instauro tratamiento para el VZV con brivudina (Nervinex® comprimidos de 125 mg) 1 comprimido/24 h v.o durante 7 días, de los cuales realiza sólo 4 al sustituirse el tratamiento por famciclovir. Se pospone la quimioterapia hasta la mejoría de las lesiones, recibiendo el siguiente ciclo 4 días después

de finalizar el tratamiento con brivudina. Al cabo de once días, acude a urgencias con un cuadro de dolor abdominal con expulsión de heces melénicas, dolor en cavidad oral y disfagia. A su llegada a urgencias está afebril, con tensión arterial de 101/68 mmHg, frecuencia cardíaca de 79 lpm, y saturación basal de oxígeno del 100%. En el hemograma se aprecia una marcada leucopenia, con cifras de neutrófilos de 50/μl, y trombopenia (61 × 10<sup>3</sup> plaquetas/μl). Se estableció aislamiento respiratorio y de contacto. Se inició sueroterapia y tratamiento con antibioterapia intravenosa de amplio espectro (meropenem más vancomicina, posteriormente se añadió amikacina, aciclovir y fluconazol, que fue sustituido por caspofungina a los 7 días de tratamiento por fiebre y neutropenia sostenida). Pese al tratamiento, presentó picos febriles frecuentes, por lo que se realizaron hemocultivos repetidos, que resultaron estériles, así como las determinaciones de anticuerpos antimicelio, β-glucano y galactomanano, que fueron negativas. Se administraron factores estimulantes de colonias granulocíticas (filgrastim), se transfundieron 2 concentrados de plaquetas y se instauró nutrición parenteral total. Para el tratamiento del dolor se pautó analgesia con morfina, coadyuvancia con AINES, aplicación tópica de lidocaína viscosa al 2% y sucralfato para las lesiones bucales. El tratamiento tópico de las lesiones herpéticas del costado derecho se hizo con fomentos de sulfato de zinc al 0,1%. En la exploración física, cabe destacar una marcada pigmentación cutánea generalizada y alopecia, ambos relacionados con la toxicidad del 5-FU. Pese a las medidas de soporte establecidas, se produjo un empeoramiento del estado general, con abundantes secreciones respiratorias, mal control del dolor, sin recuperación hematológica (última analítica: plaquetas = 51 × 10<sup>3</sup> μl; neutrófilos = 370/μl). El paciente falleció por insuficiencia respiratoria aguda en el seno de una sepsis de origen respiratorio.

#### Discusión

La brivudina o (E)- 5-(2-bromovinil)-2 -desoxiuridina es un nucleósido análogo de la timidina que presenta una potente actividad frente al VZV. Su derivado trifosforilado actúa como un inhibidor competitivo del nucleótido natural timidina trifosfato (dTTP) y se incorpora a la cadena del DNA en formación provocando la inhibición de la replicación viral<sup>2</sup>. En ensayos clínicos, ha demostrado

una eficacia ligeramente superior a aciclovir en el cese de formación de nuevas ampollas y en la prevención de la neuralgia post-herpética. Se administra en dosis única diaria, y la dosis no está influenciada por el aclaramiento de creatinina, lo que le hace un fármaco ideal en pacientes con función renal deteriorada<sup>3</sup>. Su utilización está contraindicada en niños, sujetos inmunocomprometidos y en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica con antimetabolitos con estructura de fluoropirimidinas, como el 5-fluorouracilo y sus derivados<sup>4</sup>. Una vez absorbida en el tracto gastrointestinal, se metaboliza en los microsomas hepáticos a los metabolitos inactivos (E)-5-(2-bromovinil) uracilo (BVU) y desoxiribosa-1-fosfato, que se eliminan a través de la orina. La molécula de BVU es un potente inhibidor de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), enzima limitante del metabolismo del 5-FU. Debido a que la actividad de ésta enzima es necesaria para el metabolismo y la posterior eliminación del 5-FU, la presencia del metabolito BVU produce un marcado incremento de la semivida de eliminación y de las concentraciones plasmáticas del fármaco antineoplásico, que se incrementan entre 5 y 15 veces su valor normal, lo que origina una severa toxicidad, fundamentalmente a nivel hematológico y gastrointestinal. La inhibición de la enzima DPD mediada por BVU es de tipo irreversible, mediante la unión covalente de BVU que actúa como un inhibidor suicida de la enzima. La actividad normal de la DPD no se recupera hasta pasadas 4 semanas, por lo que es necesario respetar un intervalo mínimo de 4 semanas entre la administración de ambos fármacos. Esta interacción farmacológica se conoce desde 1993, cuando se notificaron 18 muertes en Japón en pacientes en tratamiento con sorivudina, un análogo de brivudina, y tegafur, un profármaco oral de 5-FU<sup>5</sup>. En la literatura también se han descrito varios casos de interacción fatal entre brivudina y capecitabina (4-pentoxi-carbonil-5'-desoxi-5-fluorocitidina), un profármaco de 5-FU de administración oral<sup>6,7</sup>.

Un 20-30% de todas las reacciones adversas a medicamentos están producidas por interacciones farmacológicas. En el paciente oncológico, la incidencia de interac-

ciones farmacológicas potenciales o reales no está bien descrita en la bibliografía y probablemente es mayor que la estimada<sup>8</sup>. Son interacciones con relevancia clínica ya que los fármacos antineoplásicos presentan un estrecho margen terapéutico. Esta reacción adversa se ha comunicado al Centro Regional de Farmacovigilancia mediante Tarjeta Amarilla.

## Bibliografía

1. Nervinex (brivudina). Ficha técnica. Actualizado marzo 2010; consultado enero 2012. Disponible en Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
2. De Clercq E. Discovery and development of BVDU (brivudin) as a therapeutic for the treatment of herpes zoster. *Biochem Pharmacol.* 2004 Dec 15;68(12):2301-15.
3. España A, Redondo P. Actualización en el tratamiento del herpes zóster. *Actas Dermosifiliogr.* 2006 Mar;97(2):103-14.
4. Keizer HJ, De Bruijn EA, Tjaden UR. Inhibition of fluorouracil catabolism in cancer patients by the antiviral agent (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine. *Cancer Res Clin Oncol.* 1994;120(9):545-9.
5. Okuda H, Ogura K, Kato A. A Possible Mechanism of Eighteen Patient Deaths Caused by Interactions of Sorivudine, a New Antiviral Drug, with Oral 5-Fluorouracil Prodrugs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998 Nov; 287(2):791-9.
6. Baena-Cañada JM, Martínez MJ, García-Olmedo O. Interaction between capecitabine and brivudin in a patient with breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010 Jan;7(1):55-8.
7. Rätz Bravo AE, Hofer S, Krähenbühl S. Fatal drug-drug interaction of brivudine and capecitabine. *Acta Oncol.* 2009;48(4):631-3.
8. Burgos A y Ordoñas JP. Interacciones farmacoterapéuticas clínicamente significativas en Oncología. En *Oncología Farmacéutica*, Jiménez Torres NV ed. Universitat de València. Valencia 2006. pp. 285-94.

V. García Fernández<sup>1</sup>, M. Garrido Arévalo<sup>2</sup>, E. Labrada González<sup>3</sup> y F. J. Hidalgo Correas

<sup>1</sup> Servicio de Farmacia. <sup>2</sup>Servicio de Oncología Médica. <sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna. <sup>4</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid.

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: vegarfe@gmail.com (V. García Fernández).

Recibido el 7 de octubre de 2012; aceptado el 18 de diciembre de 2012.  
DOI: 10.7399/FH.2013.37.1.271