

CAMPAÑA “ERRORES CERO”: Dispensación segura de brivudina (Nervinex®)

La tercera actuación dentro de la campaña “Errores cero”, una iniciativa conjunta entre Salud y el COFNA para prevenir errores de administración en “medicamentos de alto riesgo”, va a estar centrada en la administración segura del antiviral brivudina. El objetivo será tratar de prevenir la interacción potencialmente mortal de este medicamento con los antineoplásicos derivados de las 5-fluoropirimidinas.

Brivudina es un antiviral, autorizado en algunos países europeos (Suiza, Alemania, Portugal, España) para el tratamiento del herpes zoster en pacientes inmunocompetentes. En comparación con otros fármacos antivirales igualmente eficaces, presenta una pauta de administración de fácil cumplimiento (un comprimido al día, durante 7 días), lo que puede hacerlo preferible frente a otros como aciclovir, valaciclovir o famciclovir.



Sin embargo, existen dos inconvenientes que hacen de brivudina una alternativa “de riesgo” frente a los demás antivirales citados. El primer inconveniente es que no se indica su uso en pacientes inmunocomprometidos. Y el segundo, aunque no menos importante, es que **presenta una interacción potencialmente mortal con ciertos fármacos antineoplásicos**, en concreto los **que contienen 5-fluoropirimidinas**: 5-fluorouracilo (5-FU), sus preparaciones tópicas, sus profármacos (capecitabina, tegafur), las combinaciones de medicamentos que contienen estos principios activos, y otras 5-fluoropirimidinas (flucitosina, que sólo se trae como medicamento extranjero).

La interacción se produce porque **brivudina es un inhibidor irreversible de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)**, enzima **que degrada las 5-fluoropirimidinas, dando lugar a una sobreexposición** a las mismas y por tanto, un aumento de su toxicidad. Los síntomas de toxicidad por estos antineoplásicos incluyen náuseas, vómitos, diarrea y, en muchos casos, estomatitis, mucositis, necrólisis epidérmica tóxica, neutropenia y depresión de la médula ósea. Es precisamente la toxicidad hematológica, por supresión de la médula ósea, la que convierte la interacción en potencialmente mortal.

La actividad de la enzima se recupera completamente unos 18 días después de administrar la última dosis de brivudina, por lo que **es imprescindible evitar no sólo el uso concomitante del antiviral y las pirimidinas, sino también respetar un intervalo mínimo de cuatro semanas entre la finalización del tratamiento con brivudina y el inicio de la administración de una 5-fluoropirimidina.**

Se trata de una interacción bien conocida y detallada en la información técnica (ficha técnica y prospecto) de Nervinex®, que a fecha de hoy es el único medicamento comercializado con brivudina como principio activo, y también se resalta en el propio cartonaje del medicamento. No obstante, en *junio de 2012* la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitió una Nota Informativa - [Consultar](#)- motivada por la *notificación de 29 casos (23 de ellos mortales)* de pacientes a los que se les administró brivudina a pesar de estar siendo tratados con una 5-fluoropirimidina. En dicha nota **se recordaba a los profesionales sanitarios la necesidad de respetar las contraindicaciones y precauciones especiales de uso de brivudina** en pacientes inmunodeprimidos o en tratamiento antineoplásico, sobre todo con fármacos de tipo pirimidinas.

A pesar de estas medidas de refuerzo de la información adoptadas por la AEMPS, se notifican *otros siete casos mortales* que se suman a los 23 decesos anteriores, según se recoge en una *nueva nota de la Agencia en septiembre de 2017* -[Consultar](#)-.

Ante esa perspectiva la OMS realizaba un necesario análisis de la situación, publicando sus conclusiones en el boletín farmacéutico de noviembre de ese mismo año, en el apartado de seguridad de los medicamentos -[Consultar](#)-.

Entre las posibles causas para tal persistencia en los errores fatales, la OMS apunta al **desconocimiento de los pacientes sobre la necesidad de respetar un intervalo de tiempo entre las administraciones de brivudina y 5-fluoropirimidinas**, puesto que los casos más recientes con desenlace fatal se dieron mayoritariamente por esa circunstancia.

El caso es que *se ha insistido mucho en la contraindicación del uso concomitante de ambos tratamientos, pero no tanto en la importancia de distanciarlos al menos cuatro semanas*. De hecho, en el prospecto de Nervinex® existe un cuadro o “red box” que advierte claramente que no se debe tomar Nervinex® con fármacos del tipo 5-fluoropirimidinas; sin embargo, la información sobre la necesidad de respetar un intervalo de 4 semanas entre el fin del tratamiento con el antiviral y el inicio del tratamiento antineoplásico no se recoge en dicho cuadro rojo sino que aparece en otro lugar del prospecto, donde resulta menos “evidente”.

Hay que considerar también que las *prescripciones de brivudina y 5-fluoropirimidinas se dan en niveles*

asistenciales diferentes (Urgencias, Atención Primaria y Oncología), y aunque existe posibilidad de compartir la información, la realidad demuestra que esto no siempre ocurre. Y si además coincide un periodo vacacional, en que aumentan mucho los desplazamientos de pacientes, la posibilidad de errores (ya sea por falta de información o por falta de comunicación) se incrementa peligrosamente.

En este contexto, resulta de vital importancia que *todo profesional sanitario que prescriba o dispense brivudina, descarte en primer lugar que el paciente esté utilizando o vaya a utilizar en las próximas semanas cualquiera de los medicamentos citados*.

En el caso del farmacéutico comunitario, eso supone que, **ante un paciente que presenta una prescripción de brivudina**, será preciso **descartar que esté utilizando (o sea posible que vaya a utilizar en las próximas semanas) un tratamiento antineoplásico**. A modo orientativo, esta coincidencia podría esperarse:

- en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, gástrico, o de colon/recto.
- en pacientes tratados con capecitabina: ocurre que muchas de las notificaciones se han dado con el antineoplásico capecitabina (Xeloda®, capecitabina EFG), lo que ha dado lugar incluso a una medida adicional adoptada en los fármacos con dicho principio activo, introduciendo modificaciones en el prospecto y ficha técnica a partir de mayo de 2019 -[Consultar](#)-.

El farmacéutico **también descartará**, antes de dispensar brivudina, los **tratamientos tópicos con 5-fluorouracilo (5-FU) en pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular o queratosis actínica**. El uso de Actikerall® o de pomada de 5-FU preparada como fórmula magistral presenta los mismos riesgos y por tanto exige una idéntica intervención por parte del farmacéutico.

En concreto, **NO** tome Nervinex:

- ▶ si está recibiendo medicación para el tratamiento de un cáncer (quimioterapia), especialmente si está siendo tratado con:
 - 5-fluorouracilo (también llamado 5-FU, una sustancia activa perteneciente a un grupo llamado 5-fluoropirimidinas)
 - cremas, ungüentos, colirios o cualquier otro tipo de medicamento que se aplique externamente que contenga 5-fluorouracilo
 - principios activos convertidos por el cuerpo en 5-fluorouracilo como:
 - capecitabina
 - floxuridina
 - tegafur
 - cualquier otro principio activo del grupo de 5-fluoropirimidinas
 - combinaciones de algunos de los principios activos arriba mencionados
- ▶ si su sistema inmunológico (es decir, las defensas de su cuerpo contra las infecciones) está **gravemente** deteriorado. Por ejemplo, si está siendo tratado con:
 - medicamentos para el tratamiento del cáncer (quimioterapia), o
 - medicamentos inmunosupresores (es decir, medicamentos que suprimen o disminuyen la función de su sistema inmunológico)
- ▶ si está siendo tratado para una infección por hongos con un medicamento que contenga flucitosina
- ▶ si está usando cualquier medicamento para verrugas que contenga un principio activo del grupo de 5-fluoropirimidinas

Es preciso insistir en que la farmacia es el último punto de contacto de los pacientes con el sistema sanitario, lo que otorga a los farmacéuticos un papel clave para reforzar algunas medidas de prevención de errores con los medicamentos de alto riesgo.

Para esta tercera actuación dentro de “Errores cero”, **se han elaborado materiales** que tratan de **facilitar la intervención** en la prevención de las interacciones de brivudina y 5-fluoropirimidinas; estos materiales se recibirán en breve en las farmacias, a través de los almacenes de distribución, y consisten en:

- ✓ una lista de comprobación (“check-list”) que a través de varios ítems consecutivos trata de facilitar la detección de pacientes con riesgo de sufrir la interacción; y termina con una pregunta destinada a valorar la satisfacción del paciente con la información recibida en la farmacia.
- ✓ una tarjeta informativa para entregar a aquellos pacientes con una prescripción de brivudina, en los que se estima que pueden recibir tratamiento con una 5-fluoropirimidina en un plazo breve.¹ Utilizando este soporte, el farmacéutico ayudará al paciente a identificar los antineoplásicos con riesgo de interacción (incluye imágenes de los envases), y revisará con él toda la información importante para prevenir los riesgos.

La tarjeta está diseñada para hacer especial hincapié en el intervalo que ha de transcurrir entre el fin del tratamiento con el antiviral y el comienzo de un ciclo de medicación con una 5-fluoropirimidina, además de evitar la administración concomitante. Por eso *el paciente tiene que anotar la fecha de fin del tratamiento con Nervinex®* en la propia tarjeta, en el recuadro rojo destinado para ello.

Es importante advertir que, si al paciente se le administra la medicación en el hospital formando parte de una terapia combinada (fluorouracilo i.v. junto con oxaliplatino y ácido folínico, que se denomina FOLFOX), es posible que no reconozca el envase de fluorouracilo que aparece en la tarjeta. FOLFOX siempre incluye ese derivado pirimidínico. -[Consultar](#)-.

Por último, pero no menos importante, el ejercicio de una adecuada atención farmacéutica supone que la dispensación de Nervinex® habrá de acompañarse de toda la información precisa para un uso seguro y eficaz del fármaco, incluyendo que:

- Nervinex® contiene lactosa entre sus excipientes, por lo que no debe administrarse en pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa o con problemas de absorción de glucosa o galactosa.
- Está contraindicado su uso en el embarazo y la lactancia, así como en pacientes pediátricos puesto que su seguridad y eficacia no han sido probados en niños.

Para tratar de demostrar el papel realizado por el farmacéutico en la prevención de esta interacción de alto riesgo, en aquellos **casos en los que se dispense brivudina a pacientes susceptibles** de sufrirla (es decir, a pacientes en tratamiento actual o previsible con derivados de 5-FU para el cáncer o la queratosis actínica), **se remitirá al CIM el “check-list” debidamente cumplimentado.**

Si la prescripción corresponde a pacientes en los que no existe diagnóstico de cáncer ni queratosis actínica y por tanto no es probable la interacción de brivudina con 5-fluoropirimidinas, no será preciso entregar la tarjeta ni cumplimentar el check-list, limitándose la intervención farmacéutica a asegurar que el paciente conoce para qué sirve y cómo se utiliza correctamente el fármaco.