



Antifúngico activo únicamente frente a levaduras. No debe utilizarse en monoterapia por inducir resistencias con facilidad. Suele asociarse a anfotericina B en infecciones sistémicas, especialmente meningitis. La administración conjunta con anfotericina B o azoles resulta aditiva o sinérgica para *Cryptococcus* y *Candida*.

USO CLÍNICO

La flucitosina está indicada en el tratamiento de infecciones producidas por los siguientes microorganismos: *Aspergillus* sp.; *Candida glabrata*; *Candida* sp.; *Cladosporium* sp.; *Cryptococcus neoformans*; *Cryptococcus* sp.; *Phialophora* sp.; *Sporothrix schenckii* (**E**: extrajero y off-label).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Infecciones susceptibles.

Neonatos:

Peso menor o igual a 2 kg:

- Edad <7 días de vida: 75 mg/kg/día dividido cada 8 h (oral).
- Edad 8-28 días de vida: 75 mg/kg/día dividido cada 6 h (oral).

Peso mayor de 2 kg: 75 mg/kg/día dividido cada 6 h (oral).

En meningitis candidiásica se recomienda 100 mg/kg/día cada 6-8 horas, en combinación con anfotericina B. Duración del tratamiento hasta 6 semanas.

Hay escasos datos disponibles respecto a farmacocinética en prematuros.

Se recomienda la monitorización estrecha de concentraciones séricas, ya que son muy variables en neonatos.

Lactantes, niños:

12,5-37,5 mg/kg/6 h; dosis máxima 200 mg/kg/día (oral/intravenoso).

También es posible su administración por vía intratecal-intraventricular.

- Insuficiencia hepática: no es necesario el ajuste de dosis.
- Insuficiencia renal: el fármaco se elimina mayoritariamente por filtración glomerular y en caso de insuficiencia renal se deben ajustar las dosis aumentando el intervalo:
 - FG entre 10 y 50%: misma dosis e intervalo 12-24 h.
 - FG <10%: misma dosis e intervalo 24-48 h.

Es dializable y son necesarias dosis suplementarias tras la diálisis.

CONTRAINDICACIONES

Alergia al fármaco o a alguno de los excipientes que lo acompaña.

PRECAUCIONES

- Evitar su uso en monoterapia debido a la rapidez de aparición de resistencias.
- Estaría indicado monitorizar niveles plasmáticos, especialmente en los pacientes con insuficiencia renal, neonatos. Se recomiendan valles superiores a 25 mg/l y picos inferiores a 100 mg/l. La mielotoxicidad es dosis-dependiente y suele ocurrir a concentraciones plasmáticas superiores a 100 mg/l.
- Vigilar función renal, transaminasas y hemograma.
- Por vía oral tomar los comprimidos de cada administración a lo largo de 15 minutos para mejorar tolerancia.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Vómitos, diarrea, dolor abdominal. Hepatotoxicidad. Citopenias. Reacciones de hipersensibilidad, y fotosensibilidad. Confusión y alucinaciones. Hipopotasemia.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- La flucitosina se deberá utilizar con precaución con todos los fármacos antineoplásicos en particular con aquellos que producen mielosupresión.
- La citarabina inhibe competitivamente la flucitosina reduciendo su actividad antifúngica.
- Otros fármacos que pueden potenciar la depresión ósea son la carbamazepina, la clozapina, las fenotiazinas y la zidovudina.
- La norfloxacin puede aumentar la actividad antifúngica de la flucitosina, si bien se requieren estudios que confirmen esta interacción.
- El uso conjunto con anfotericina B puede potenciar la toxicidad de flucitosina.

Alertas:

Deficiencia de actividad de dihidropirimidina deshidrogenasa. Referencia: MUH(FV)8/2020:

- Los pacientes tratados con dihidropirimidinas, como capecitabina, 5-fluorouracilo, 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 o fenotipo de deficiencia de DPD en pacientes candidatos a estos tratamientos. La administración de estos fármacos 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 esta.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes:

- Comprimidos: almidón de maíz, celulosa microcristalina, polividona, estearato magnésico, sílice precipitado hidratado.
- Vial para perfusión: cloruro sódico, trometamina, ácido clorhídrico. Los comprimidos deben conservarse a temperatura inferior a 25 °C.

El vial para perfusión se debe conservar entre 18 y 25 °C. Por debajo de 18 °C la flucitosina puede precipitar y por encima de 25 °C se puede descomponer formando fluorouracilo.

Presentaciones comerciales: medicamento extranjero. No comercializado en España.

Preparación extemporánea: una suspensión oral de 10 mg/ml se puede hacer a partir de comprimidos y agua destilada. Pulverizar 10 comprimidos de 500 mg en un mortero, añadir pequeñas porciones de agua destilada y mezclar hasta obtener una pasta uniforme. Mezclar durante la adición de agua destilada; transferir a un matraz aforado de 500 ml, lavar varias veces el mortero con agua destilada, y añadir una cantidad suficiente de agua destilada para obtener 500 ml. Almacenar en botellas de vidrio o plástico y añadir etiqueta "agitar bien". Estable durante 14 días refrigerado.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en diciembre de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima>
- American Academy of Pediatrics [Pyrimidines]. En: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, *et al.* (eds.). Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28.ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009.
- Flucytosine. En: Neofax. 23.ª ed. Ed: Thomson Reuters; 2011.
- Flucytosine: Pediatric drug information. UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021. Disponible en: www.uptodate.com
- Mensa J. Guía terapéutica antimicrobiana. 20.ª edición. Barcelona: Molins del Rei; 2012.
- US Food & Drug Administration. Disponible en: www.fda.gov
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 16.ª edición. España: Adis; 2011.
- Wintermeyer SM, Nahata MC. Stability of Flucytosine in an Extemporaneously Compounded Oral Liquid. *Am J Health Syst Pharm.* 1996;53(4):407-9.

Fecha de actualización: diciembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).