



La tioguanina es un antineoplásico análogo sulfidrilo de guanina que se comporta como un antimetabolito de purina. Tras su activación inhibe la síntesis *de novo* de purina, así como las interconversiones de nucleótidos de purina. La tioguanina también se incorpora a los ácidos nucleicos y se piensa que la incorporación al ADN contribuye a la citotoxicidad del agente.

USO CLÍNICO

La tioguanina se emplea en los siguientes usos en edad pediátrica:

- Leucemia linfoblástica aguda (**A**).
- Leucemia mieloide aguda (**A**).
- Linfoma linfoblástico (**E: off-label**).

En adultos está indicada en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Las dosis y la duración del tratamiento variará en función de cada protocolo específico.

Leucemia linfoblástica aguda, independientemente del riesgo:

- Reinducción: 60 mg/m²/día, vía oral, administrados una vez en el día durante 14 días. En lactantes la dosis se reducirá en función de los meses de edad.
- En recaída y consolidación: 60 mg/m²/día, vía oral, administrados una vez en el día durante 14 días o 100 mg/m²/día, vía oral, administrados una vez en el día durante 5 días.

Leucemia mieloide aguda:

- Consolidación: 100 mg/m²/día, vía oral, administrados una vez en el día durante 7 días.

Linfoma linfoblástico:

- Reinducción: 60 mg/m²/día, vía oral, administrados una vez en el día durante 14 días.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática:

Debe considerarse una reducción de dosis en pacientes con la función renal o hepática alterada. En caso de hepatotoxicidad durante el tratamiento se debería suspender el fármaco.

Administración:

Vía oral, con el estómago vacío (1 hora antes o 2 horas después de la ingesta de alimentos). Los

comprimidos deben tragarse enteros con un vaso de agua. La suspensión oral (FM tioguanina 20 mg/ml) debe agitarse antes de la administración.

En caso de fraccionar los comprimidos o en la administración de la suspensión oral, se deben seguir las instrucciones generales de manejo de citostáticos orales.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a tioguanina o alguno de sus componentes.
- Pacientes que hayan mostrado resistencia previa a mercaptopurina o tioguanina.

PRECAUCIONES

- Riesgo elevado de toxicidad hepática: se recomienda monitorización semanal de la función hepática. En caso de hepatotoxicidad, suspender el tratamiento.
- Riesgo de mielosupresión (leucopenia y trombocitopenia): se recomienda monitorización hematológica semanal. En caso de toxicidad hematológica el tratamiento debería interrumpirse. Los efectos adversos son fácilmente reversibles tras la interrupción del fármaco.
- En pacientes con deficiencia hereditaria de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) existe riesgo de mielosupresión rápida, que puede agravarse si se usa concomitantemente con fármacos inhibidores de la TPMT (por ejemplo, sulfasalazina). En estos casos es necesario un estrecho seguimiento del recuento sanguíneo o la reducción de dosis de tioguanina.
- Los pacientes con deficiencia de la enzima hipoxantina guanina fosforibosil transferasa como los que padecen el síndrome de Lesch-Nyhan pueden ser resistentes al fármaco.
- Fotosensibilidad: la tioguanina puede causar fotosensibilidad. Se recomienda protector solar y ropa protectora.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Se describen solo las reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 10\%$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y algunas de relevancia clínica importante descritas en adultos; consultar ficha técnica para el resto.

- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea.
- Trastornos hematológicos: mielosupresión (leucopenia y trombocitopenia).
- Trastornos hepatobiliares: ictericia, enfermedad venooclusiva.
- Trastornos metabólicos: hiperuricemia.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Derivados de aminosalicilatos (osalazina, mesalazina o sulfasalazina): inhiben la TPMT, incrementando el riesgo de mielosupresión. Precaución en caso de uso concomitante
- Vacunas de virus vivos: puede ocasionar infección en caso de inmunosupresión severa. Evitar uso concomitante.
- La tioguanina puede elevar el ácido úrico en sangre, siendo necesario el ajuste de dosis de los antigotosos. El tratamiento de elección sería alopurinol debido al riesgo de nefropatía por ácido úrico secundaria a los antigotosos uricosúricos.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes (comprimidos): lactosa, almidón de patata, goma arábica, ácido esteárico, estearato de magnesio.

Conservación:

- Comprimidos: a temperatura ambiente protegidos de la luz.
- Fórmula magistral: 63 días a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace “Presentaciones” correspondiente a cada ficha.

Preparación de tioguanina 20 mg/ml suspensión oral (fórmula magistral):

- Ora-Plus® y Ora-Sweet®: triturar 15 comprimidos de tioguanina 40 mg en un mortero. Añadir 5 ml de Ora-Plus y mezclar hasta formar una pasta uniforme. Posteriormente añadir Ora-Sweet® hasta un total de 30 ml; agitar bien y envasar. En la etiqueta debe figurar “agitar antes de usar”.
- Metilcelulosa y jarabe simple: triturar 15 comprimidos de tioguanina 40 mg en un mortero. Añadir 3,33 ml de metilcelulosa al 1% y mezclar hasta formar una pasta uniforme. Posteriormente añadir jarabe simple hasta un total de 30 ml; agitar bien y envasar. En la etiqueta debe figurar “agitar antes de usar”.
- Para su manipulación y eliminación deben seguirse los procedimientos establecidos para medicamentos citotóxicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica 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 el 18/02/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/52363/FT_52363.pdf
- Aliabadi HM, Romanick M, Somayaji V, Mahdipoor P, Lavasanifar A. Stability of compounded thioguanine oral suspensions [published correction appears in Am J Health Syst Pharm. 2011;68(14):1278]. Am J Health Syst Pharm. 2011;68(10):900-8.
- Diedra L (ed.). Drug information handbook for oncology. A complete guide to combination chemotherapy regimens. 13.^a edición. Ohio: Lexi Comp; 2015.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System; 1974-2012 [consultado el 20/02/2020]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions; 2012 [consultado el 18/02/2020]. Disponible en: www.uptodate.com

Fecha de actualización: julio 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).