

CAPECITABINA

López Gómez L. Servicio de Oncología Médica del Hospital Virgen de la Salud de Toledo
Rubio Salvador AR. Servicio de Farmacia del Hospital Virgen de la Salud de Toledo

La capecitabina es un quimioterápico antimetabolito relacionado con el 5-fluorouracilo (5FU), que fue desarrollado para disminuir la toxicidad de este último. Su actividad simula una infusión continua de 5FU. Actualmente está aprobada su utilización en cáncer colorrectal adyuvante y metastático, en cáncer de mama localmente avanzado y metastático y, recientemente, ha sido aprobado en la Unión Europea para uso en primera línea en pacientes con cáncer gástrico avanzado en combinación con esquemas de platino. Aunque este fármaco obtuvo la autorización en el año 2001, la publicación constante de nuevos resultados de los ensayos clínicos en los que está implicado, así como la comodidad de su administración por vía oral, le posicionan en un lugar privilegiado desde el punto de vista de la actualidad terapéutica.

INDICACIONES (1)

La capecitabina (Xeloda®) está indicada para:

- Tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (C Dukes).
- En monoterapia en primera línea de cáncer colorrectal metastático.
- En cáncer de mama en monoterapia para el tratamiento de pacientes con tumores localmente avanzados o metastásicos tras fallo a taxanos y a un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina, o para aquéllos en que no esté indicado un tratamiento posterior con antraciclina.
- Combinada con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático tras fallo de quimioterapia citotóxica debiendo haber incluido la terapia previa una antraciclina.

POSOLOGÍA (1)

La dosis recomendada es de 1.250 mg/m² administrados 2 veces al día, mañana y noche, durante 14 días, con un período de descanso de 7 días. Los comprimidos se deben ingerir con agua 30 minutos después de las comidas. Otros esquemas de administración están actualmente en estudio.

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada basal, se requieren reducciones del 75% de la dosis.

MECANISMO DE ACCIÓN (1)

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidinas que, administrado por vía oral, actúa como precursor del 5FU, activándose a través de varios pasos enzimáticos hepáticos. La enzima responsable de la conversión a 5FU es la timidínfosforilasa que se encuentra en los tejidos tumorales en concentraciones más altas que en los tejidos normales. El 5FU bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico hacia el ácido timidílico interfiriendo la síntesis del DNA. La incorporación del 5FU conduce a la inhibición del RNA y a la síntesis proteica produciendo la muerte celular.

FARMACOCINÉTICA (1)

Se absorbe bien por el tubo digestivo alcanzando la concentración plasmática máxima en 90 minutos. Su absorción se reduce por los alimentos. Su unión a proteínas

plasmáticas, principalmente albúmina, es mayor del 50%. Tras su administración oral, atraviesa la mucosa intestinal en forma de molécula intacta y se absorbe de forma rápida, transformándose en metabolitos. Tiene metabolismo hepático y sus metabolitos se eliminan fundamentalmente por excreción urinaria (el 95,5% de la dosis administrada se recoge en orina).

EFICACIA CLÍNICA (2-6)

Terapia adyuvante en cáncer de colon. La aprobación para su uso en esta indicación proviene del ensayo clínico fase III, multicéntrico X-ACT (2) en que se aleatorizaron 1.987 pacientes en tratamiento con capecitabina (1.250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas, seguido de una semana de descanso, en ciclos cada 21 días durante un total de 24 semanas), versus 5FU-leucovorín (5FU-LV), (régimen de dosificación de la Clínica Mayo). La capecitabina fue equivalente a 5FU-LV en cuanto a supervivencia libre de enfermedad en la población incluida en el protocolo. La supervivencia libre de recaída fue favorable a la capecitabina.

Monoterapia en cáncer colorrectal metastático. En esta indicación hay dos ensayos fase III multicéntricos y aleatorizados en los que se analizaron 603 pacientes con capecitabina a las dosis establecidas, comparándose con 604 pacientes en tratamiento con 5FU-LV (esquema Mayo). Los índices de respuesta global fueron 25% en el brazo de capecitabina y 16% en el de 5FU-LV, con similares medianas de tiempo hasta progresión (140 versus 144 días) y mediana de supervivencia (392 versus 391 días) (3,4). No se dispone de datos comparativos de capecitabina con regímenes de combinación de primera línea.

Terapia de combinación con docetaxel en el cáncer de mama localmente avanzado o metastático. Se realizó un ensayo fase III multicéntrico y aleatorizado, tras fallo a terapia citotóxica previa que incluyese una antraciclina. Se aleatorizaron 255 pacientes en el brazo de capecitabina a las dosis habituales y docetaxel a 75 mg/m² cada 21 días, versus 256 pacientes con docetaxel a 100 mg/m² cada 21 días. La supervivencia resultó mayor en el brazo combinado (442 versus 352 días). Las respuestas objetivas globales fueron 41% y 29%, respectivamente, y la mediana de tiempo a la progresión, de 86 versus 128 días (5).

Monoterapia tras fallo a taxanos, quimioterapia que incluya antraciclinas o para pacientes en los que la terapia con antraciclinas no esté indicada. Hay dos ensayos clínicos fase II multicéntricos en los que fueron tratados un total de 236 pacientes a las dosis habituales de capecitabina, obteniéndose respuestas del 20% (primer estudio) y 25% (segundo estudio). La mediana del tiempo hasta progresión fue de 93 y 98 días y la de supervivencia, de 384 y 373 días (6).

EFFECTOS ADVERSOS (1, 3)

La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren la discontinuación permanente de la terapia, aunque puede ser necesario suspender o reducir la dosis. Las más frecuentes son alteraciones gastrointestinales: diarrea 47%, náuseas 35%, estomatitis 23%, vómitos 18% y dolor abdominal 11%. Un 57% de los pacientes tratados presenta el síndrome eritrodisestésico palmoplantar, fatiga el 16%, astenia el 10% y toxicidad hematológica < 5%.

CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES (1)

Contraindicada en caso de antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas, hipersensibilidad a capecitabina o 5FU, déficit de dihidropirimidina dehidrogenasa, embarazo, lactancia, pacientes con neutro- o trombocitopenia grave, insuficiencia hepática o renal grave y en pacientes en tratamiento con sorivudina o sus análogos (brivudina). Debe ser manejada por un clínico experimentado en el manejo de agentes antineoplásicos. Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de cardiopatía (arritmias, angor).

INTERACCIONES (1)

Anticoagulantes cumarínicos: se ha observado alteración de parámetros de la coagulación y/o sangrado,

desde días hasta varios meses tras iniciar el tratamiento con capecitabina. Se recomienda la monitorización regular de TP e INR para el ajuste de la dosis de anticoagulantes orales.

Fenitoína: la capecitabina aumenta las concentraciones plasmáticas de fenitoína, llegando a producir síntomas de intoxicación. Es recomendable monitorizar regularmente sus niveles. **Ácido fólico:** tiene efecto sobre la farmacodinamia de la capecitabina, disminuyendo la dosis máxima tolerable de la misma. **Antiácidos con hidróxido de aluminio y magnesio:** producen pequeños aumentos en las concentraciones plasmáticas de capecitabina. **Sorivudina y análogos (brivudina):** se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre éstos y el 5FU, originada por la inhibición de la dihidropirimidina dehidrogenasa, que puede provocar un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina potencialmente fatal. **Alopurinol:** se debe evitar el uso concomitante, pues se han observado interacciones del 5FU con alopurinol que pueden disminuir la eficacia del 5FU.

CONCLUSIONES

1. La capecitabina es un fármaco con eficacia comparable al 5FU que presenta la comodidad de su administración oral.
2. Se utiliza en el cáncer colorrectal adyuvante y metastásico y en el de mama localmente avanzado o metastásico.
3. Sus efectos adversos son principalmente gastrointestinales y cutáneos, siendo la mayoría reversibles.
4. Es un fármaco en constante evaluación, estando en marcha en la actualidad múltiples ensayos clínicos en los que se espera que sus indicaciones y/o esquemas de administración actuales se amplíen, principalmente, en combinación con otros fármacos.

Principio activo	Presentación comercial	PVP (€)	CTD (€)
Capecitabina	Xeloda® 150 mg 60 comp	81	29,29 (*)
	Xeloda® 500 mg 120 comp	405	

Fuente: Nomenclátor DIGITALIS, enero 2007. (*) Para una superficie corporal de 1,7 m².

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Xeloda®. Ministerio de Sanidad y Consumo. Mayo 2006.
2. Twelves Chris et al. Updated efficacy findings from the X-ACT phase III trial of capecitabine versus bolus 5FU-LV as adjuvant therapy for patients with Dukes C colon cancer. Abstract 3521. ASCO 2005.
3. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous 5FU plus leucovorin as first line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2001; 19: 2.282-92.
4. Van Cutsem E, Twelvis C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M et al. Oral capecitabine compared with intravenous 5FU plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. J Clin Oncol. 2001; 19: 4.097-4.106.
5. O'shaughnessy J, Miles D, Vulkeja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in antraciline pretreated patients with metastatic breast cancer. Phase III results. J Clin Oncol. 2002; 20: 2.812-23.
6. Blum, Jones, Buzdar et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 485-93.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Horta Hernández A, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, González Alcázar A, Fernández Agüero I, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Atalagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: GU-142-2000

NIPO: 352-00-029-6