

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

# PERFIL DE EFECTOS ADVERSOS DE LA CAPECITABINA EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

Zumbado Arroyo, María Angelina<sup>1</sup> y Ramos Esquivel, Allan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Farmacia Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica.

<sup>2</sup> Departamento de Farmacología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

**Resumen:** La capecitabina es una fluoropirimidina oral eficaz en el tratamiento del cáncer colorrectal. No obstante, la toxicidad asociada a este quimioterapéutico limita su uso como parte del manejo del paciente con este y otros tipos de neoplasias. En el medio costarricense se desconoce la incidencia de los efectos adversos de este agente citotóxico. Por tal motivo se diseñó el presente estudio retrospectivo de análisis de registros médicos, cuyo objetivo principal fue establecer la incidencia acumulada de los eventos adversos secundarios al uso de este fármaco, cuando es empleado en pacientes con cáncer colorectal metastásico. Se incluyeron un total de 43 pacientes quienes cumplieron los criterios de inclusión. La dosis media inicial de capecitabina fue de 3000 mg/día en un 55,8% de los pacientes, la cual resultó menor a la dosis sugerida por el fabricante y recomendada en guías internacionales (2500mg/m<sup>2</sup>/día). Las reacciones adversas más frecuentes fueron: neuropatía (44.2%), diarrea (32.6%), vómitos y náuseas (30.2%), síndrome mano pie (23,3%), dolor abdominal (23,3%), pérdida de apetito (16,3%) y fatiga (9,3%). Conclusiones: A pesar del uso de la capecitabina a dosis menores de las recomendadas, este agente citotóxico presenta un perfil de eventos adversos de alta frecuencia en comparación con otras poblaciones.

**Palabras clave:** Capecitabina, Costa Rica, efectos adversos, reacciones adversas a drogas y efectos secundarios. Fuente: MESH.

Recibido: 18 Junio 2016. Aceptado: 24 Agosto 2016. Publicado: 14 Octubre 2016.

# ADVERSE EFFECTS PROFILE OF CAPECITABINE IN PATIENTS WITH COLORECTAL METASTATIC CANCER

**Abstract:** Capecitabine is an efficient oral fluoropyrimidine used in patients with colorectal cancer. However, the toxicity of this chemotherapeutic drug limits its use in patients with cancer. In Costa Rica, it is unknown the safety profile of this particular antineoplastic. For this reason we developed this retrospective study of medical registries to establish the cumulative incidence of adverse effects of this drug in patients with metastatic colorectal cancer. After accomplish the inclusion criteria we selected 43 patients. Median capecitabine dose was 3000 mg/day in 55.8% of patients: a lower dose than the suggested by the manufacturer and recommended by international guidelines (2500 mg/day). The frequency of adverse effects was as follows: neuropathy (44.2%), diarrhea (32.6%), nausea and vomiting (30.2%), hand-foot syndrome (23.3%), abdominal pain (23.3%), hyporexia (16.3%) and fatigue (9.3%). Conclusions: Despite of using capecitabine in lower doses than the recommended, this cytotoxic agent presents a high frequency of adverse effects in comparison to other populations.

**Key words:** Capecitabine, adverse effects, Costa Rica, drug-related side effects and adverse reactions. Source: MESH.

## INTRODUCCIÓN

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina administrado por vía oral y precursor del 5-fluorouracilo (5-FU). Fue diseñado para que su absorción en el intestino fuera intacta de modo que sea convertido en 5-FU en el sitio del tumor, con el fin de disminuir los efectos adversos sistémicos y aumentar la actividad del fármaco en el microambiente tumoral [1-2]. Este fármaco es empleado en diversas condiciones clínicas oncológicas como agente citotóxico para el tratamiento adyuvante o metastásico de varios tipos de cáncer, dentro de los que destacan las neoplasias colorectales a una dosis recomendada de 1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, del día 1 al 14, seguido de 7 días de reposo farmacológico; en ciclos cada 21 días [1-3]. Sin embargo, en la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), las formas farmacéuticas disponibles corresponden a tabletas de 500 mg, por lo cual es necesario un cálculo aproximado de la dosis recomendada. Este cálculo conlleva implícitamente un riesgo elevado de toxicidad y de falta de efectividad de dicho medicamento, como consecuencia del empleo de

dosis supra o subterapéuticas, respectivamente. El riesgo de toxicidad se eleva al ser un fármaco con un índice terapéutico estrecho, con efectos adversos serios y frecuentes, los cuales varían de una población a otra [1,3]. Estudios previos han demostrado que la toxicidad de este agente es más frecuente en población caucásica, en tanto que poblaciones asiáticas han presentado mejor tolerancia al fármaco. Este cambio del perfil de toxicidad puede ser secundario a la distinta expresión génica de la enzima encargada de su metabolismo, la deshidrogenasa de dihidropirimidina [3]. Con estos antecedentes, se planteó el presente estudio con el fin de determinar el perfil de prescripción y la seguridad del uso de capecitabina en pacientes diagnosticados con cáncer colorectal metastásico del Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica, durante el año 2014.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de los pacientes con cáncer



colorectal metastásico que recibieron capecitabina como parte de su tratamiento oncológico, durante el período comprendido entre el 1 de enero del 2014 y el 31 de diciembre del 2015. Los pacientes fueron identificados a partir de la base de datos del Sistema Integrado de Farmacia (SIFA) del Hospital San Juan de Dios. Se incluyeron para el análisis de los datos la dosis inicial de capecitabina prescrita, los efectos adversos experimentados por el paciente y recolectados por el médico oncólogo tratante y su grado, la reducción de la dosis de la droga y el número de ciclos de tratamiento recibidos. Se excluyeron aquellos pacientes con información incompleta o no disponible.

Los pacientes fueron categorizados en función de la dosis inicial de capecitabina: 2000mg/día, 2500mg/día, 3000mg/día y 3500mg/día. Cada grupo fue evaluado para determinar la frecuencia de toxicidades reportadas, la reducción de la dosis y el número de ciclos de tratamiento recibidos. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. Los análisis se realizaron en el programa estadístico SPSS para Mac 20.1 (Chicago, Illinois, Estados Unidos de América). El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital San Juan de Dios, en oficio 07-2015.

## RESULTADOS

El total de pacientes, que de acuerdo al SIFA, retiraron capecitabina entre enero y diciembre del

2014 fueron 257, de los cuales 43 presentaron el diagnóstico de cáncer colorectal metastásico (16,73%). La tabla 1 resume las características generales de la población en estudio. En general, la mayoría de pacientes (90.7%) utilizó dosis menores a las recomendadas (1250 mg/m<sup>2</sup> cada doce horas).

La dosis inicial de capecitabina que recibió la mayoría de pacientes fue de 3000mg/día (n=24, 55,8%); lo cual correspondió a una dosis de 1500 a 2000 mg/m<sup>2</sup>/día. En todos los casos, el tratamiento se administró en ciclos de 14 días consecutivos repetidos a intervalos de 3 semanas. De todos los pacientes 23,2% (n=10) requirieron una reducción de la dosis de capecitabina por toxicidad; y en un 9,3% (n=4) de los pacientes el ajuste fue hacia una dosis superior. El 50% de los pacientes que iniciaron con 3500mg/día requirieron una reducción de la dosis por toxicidad. La tabla 2 resume los efectos adversos reportados por los pacientes incluidos en el presente estudio.

La incidencia acumulada de eventos adversos se comparó con el reporte inicial de la monografía del producto [6], cuyos resultados se resumen en la tabla 3. En general, en la población estudiada, se encontró mayor grado de neuropatía, pero menor frecuencia de síndrome mano-pie, diarrea, náuseas, fatiga y dermatitis.

**Tabla No. 1.** Características generales de los pacientes con cáncer colorectal metastásico con uso de capecitabina, según dosis inicial recibida.

<b>Dosis de Capecitabina</b>	<b>2000 mg/día (n=8; 18.6%)</b>	<b>2500 mg/día (n=7; 16.3%)</b>	<b>3000 mg/día (n=24; 55.8%)</b>	<b>3500 mg/día (n=4; 9.3%)</b>
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>
<b>Sexo</b>				
Femenino	3 (37,5)	5 (71,4)	11 (45,8)	2 (50)
Masculino	5 (62,5)	2 (28,6)	13 (54,2)	2 (50)
<b>Edad (años)</b>				
18-35	0	1 (14,2)	3 (12,5)	0
36-49	1 (12,5)	0	4 (16,7)	1 (25)
50-64	1 (12,5)	3 (42,9)	10 (41,7)	1 (25)
≥65	6 (75)	3 (42,9)	7 (29,2)	2 (50)
<b>Superficie Corporal (m<sup>2</sup>)</b>				
1,2-1,5	3 (37,5)	2 (28,6)	3 (12,5)	0
1,5-1,9	4 (50)	5 (71,4)	21 (87,5)	4 (100)
≥2	1 (12,5)	0	0	0
<b>Ciclos de Tratamiento</b>				
1-3	3 (37,5)	2 (28,6)	6 (25)	2 (50)
3-5	0	1 (14,2)	5 (20)	0
≥5	5 (62,5)	4 (57,1)	13 (55)	2 (50)
<b>Ajustes de Dosis</b>				
Sí [rango]	3 (37,5) [2500-3500]	3 (42,9) [2000-3000]	6 (25) [2000-2500]	2 (50) [3000]
No	5 (62,5)	4 (57,1)	18 (75)	2 (50)

**Tabla No. 2.** Reacciones adversas a la capecitabina obtenidas en el estudio de pacientes con diagnóstico de cáncer colorectal metastásico según las dosis iniciales recibidas de capecitabina en el período de Enero a Diciembre del 2014.

<b>Dosis de Capecitabina (mg/día)</b>	<b>2000mg/día</b>	<b>2500mg/día</b>	<b>3000mg/día</b>	<b>3500mg/día</b>
<b>Reacciones Adversas</b>	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
<b>Síndrome Mano-Pie</b>	1 (12,5)	2 (28,6)	7 (29,1)	0
<b>Diarrea</b>	3 (37,5)	3 (42,8)	8 (33,3)	0
<b>Vómito</b>	2 (25)	3 (42,8)	7 (29,1)	1 (25)
<b>Náuseas</b>	1 (12,5)	3 (42,8)	7 (29,1)	1 (25)
<b>Dolor Abdominal</b>	3 (37,5)	2 (28,6)	5 (20,8)	0
<b>Disminución de apetito</b>	2 (25)	1 (14,3)	3 (12,5)	1 (25)
<b>Trastornos de la motilidad-gastritis</b>	1 (12,5)	0	4 (16,7)	0
<b>Dolor Rectal</b>	1 (12,5)	0	2 (8,3)	2 (50)
<b>Fatiga</b>	2 (25)	0	1 (4,7)	1 (25)
<b>Parestesias</b>	0	1 (14,3)	2 (8,3)	0
<b>Constipación</b>	0	0	2 (8,3)	1 (25)
<b>Dermatitis</b>	0	1 (14,3)	1 (4,7)	0
<b>Anorexia</b>	0	1 (14,3)	1 (4,7)	0
<b>Deshidratación</b>	1 (12,5)	1 (14,3)	0	0
<b>Neuropatía</b>	2 (25)	3 (42,8)	9 (37,5)	2 (50)



**Tabla No. 3.** Reacciones Adversas a la capecitabina obtenidas en el presente estudio en comparación con las reportadas en la monografía del producto [4].

Reacciones Adversas	Porcentaje descrito en el presente estudio	Porcentaje descrito en la monografía del producto [4]	Valor p
Síndrome Mano-Pie	23	54	<0.001
Diarrea	32,6	55	0.002
Vómito	30,2	27	0.66
Náuseas	27,9	43	0.03
Dolor Abdominal	23,3	35	0.08
Neuropatía	37,2	10	<0.001
Disminución de apetito	16,3	26	0.10
Trastornos de la motilidad-gastritis	11,6	10	0.72
Dolor Rectal	11,6	<5	0.18
Fatiga	9,3	42	<0,001
Constipación	7	14	0.09
Dermatitis	4,7	27	<0.001
Anorexia	4,7	9	0.21
Deshidratación	4,7	7	0.50

## DISCUSIÓN

En el presente estudio, se describe, por primera vez, para un grupo de pacientes costarricenses, la toxicidad de la capecitabina como agente citotóxico empleado en el manejo del cáncer colorectal. Este perfil de reacciones adversas medicamentosas difiere del cuadro de toxicidad reportado para otras poblaciones en cuanto a que se presenta mayor neurotoxicidad, pero menor frecuencia de eventos adversos dermatológicos (síndrome mano-pie) y abdominales (diarrea y náuseas).

La capecitabina, tiene un perfil de toxicidad amplio cuando es empleada como monoterapia o en combinación con otros agentes citotóxicos en el tratamiento de diversas neoplasias. Sin embargo,

investigaciones previas [1-3], han demostrado que el espectro de reacciones adversas de este quimioterapéutico es variable geográficamente, en parte debido a polimorfismos genéticos en regiones codificantes por enzimas encargadas del metabolismo de las fluoropirimidinas, como es el caso de la deshidrogenasa de dihidropirimidina, desaminasa de citidina, timidilato sintasa y metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) [3]. Si bien en nuestro medio se desconoce la frecuencia de estos polimorfismos en el subgrupo de pacientes con cáncer colorectal, estudios previos sí han demostrado altas frecuencias de polimorfismos del gen codificante de la MTHFR [5],

hallazgo que podría explicar el distinto patrón de toxicidad reportado en el presente estudio.

Otra posible causa de la distinta frecuencia de reacciones adversas de la capecitabina en los pacientes analizados, puede ser la consecuencia del empleo de formas farmacéuticas de tabletas de 500 mg de capecitabina, las cuales son las únicas disponibles en la CCSS. Al realizarse el cálculo de la dosis del citotóxico, basado en la superficie corporal, es de suponer que muchos pacientes recibirán dosis cercanas, pero no exactas de las recomendadas para este fármaco [4]. De hecho, solo un 9.3% del total de sujetos analizados recibió de inicio la dosis sugerida, por lo que es de esperar una menor frecuencia de eventos adversos que la reportada en las guías del producto. Estudios previos han demostrado que dosis menores de este agente se asocian a menor incidencia de síndrome mano-pie, diarrea y neutropenia [6].

Aunque nuestro análisis se basó en una revisión retrospectiva de expedientes médicos, en donde alguna de la información pudo no haberse anotado en el registro; nuestro estudio brinda los primeros datos del perfil de toxicidad de este fármaco en el medio costarricense. No obstante, es importante señalar que hay un alto riesgo de sesgos de selección e información como consecuencia del diseño del estudio por lo que estos hallazgos deben confirmarse posteriormente de forma prospectiva y controlada.

Un factor no evaluado en el presente estudio es el grado de adherencia del paciente a esta medicación de uso oral. Investigaciones previas han demostrado que casi una cuarta de pacientes con uso de capecitabina no son adherentes a este fármaco [7]. Similarmente, investigaciones recientes [8] han demostrado que en este tipo de citotóxicos, es fundamental un alto grado de compromiso del paciente para cumplir con la dosis prescrita y así aumentar la efectividad del medicamento. La incorporación de farmacéuticos clínicos es por lo tanto, recomendada para facilitar la adherencia a este fármaco.

Es imperante que se realicen estudios que evalúen si el uso de dosis inferiores a las recomendadas por el fabricante se asocian a peores resultados clínicos a largo plazo de este grupo de pacientes con cáncer colorectal. Similarmente, dada la variabilidad geográfica de toxicidad de este fármaco [9], es necesario que se realicen estudios genéticos que determinen la frecuencia de polimorfismos relacionados con efectos adversos al uso de fluoropirimidinas, sobre todo, cuando un 50% de los sujetos que iniciaron la dosis recomendada de capecitabina tuvieron que disminuirla por la alta frecuencia de eventos adversos.

En conclusión, nuestra población de pacientes con cáncer colorectal metastásico, fue tratada con dosis menores a las recomendadas por guías internacionales y presentaron un perfil de eventos adversos variado y relativamente frecuente, que amerita nuevos estudios para determinar las consecuencias clínicas de estos hallazgos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Walko CM, Lindkey C, Capecitabine: a review. *Clin Ther* 2005; 27:23-44.
2. Koukourakis GV, Kouloulis V, Koukourakis MJ, Zacharias GA, Zabatis H, Kouvaris J. Efficacy of the oral fluorouracil pro-drug capecitabine in cancer treatment: a review. *Molecules* 2008; 13(8):1897-1922.
3. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U, et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015; 16(16):1639-1650.
4. American Pharmacist Association. Capecitabine. En: *Drug Information Handbook with International Trade Names Index*. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, lance LL (eds). LexiComp, Ohio, United States of America. 24th edition 2015, pp 276-279.
5. Salazar-Sánchez L, Chaves L, Cartín M, Schuster G, Wulff K, Schröder W, et al. Common polymorphisms



and cardiovascular factors in patients with myocardial infarction of Costa Rica. *Rev Biol Trop* 2006; 54(1):1-11.

6. Nishijima TF, Suzuki M, Muss HB. A comparison of toxicity profiles between the lower and standard dose capecitabine in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 156(2):227-236.
7. Bhattacharya D. Capecitabine non-adherence: Exploration of magnitude, nature and contributing factors. *J Oncol Pharm Pract* 2012;18:333-342.
8. Zerillo JA, Pham TH, Kadlubek P, Severson JA, Mackler E, Jacobson JO, et al. Administration of oral chemotherapy: results from three rounds of the quality oncology practice initiative. *J Oncol Pract* 2015; 11(2):e255-262.
9. Diasio RB. An evolving role for oral fluoropyrimidine drugs. *J Clin Oncol* 2002; 20: 894-896.

## INFORMACIÓN DEL AUTOR

Ramos Esquivel, Allan

Correo electrónico: [allan.ramos@ucr.ac.cr](mailto:allan.ramos@ucr.ac.cr)

