

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**CARRERA DE FARMACIA**

**“ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA EFICACIA Y  
SEGURIDAD EN EL USO DE ANTICUERPOS  
MONOCLONALES Y TERAPIA COMBINADA, EN EL  
TRATAMIENTO CON ANTI-ANGIOGÉNICOS,  
TRATAMIENTO DIRIGIDO AL RECEPTOR DEL FACTOR DE  
CRECIMIENTO EPIDÉRMICO VERSUS TRATAMIENTO  
CONVENCIONAL DE CÁNCER COLORRECTAL”**

**YELITZA QUIRÓS BONILLA**

**SAN JOSÉ, COSTA RICA, (JULIO, 2020)**

## Contenido

Dedicatoria .....	7
Agradecimientos.....	8
<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>9</b>
Planteamiento del Problema .....	9
Objetivos.....	11
Objetivo general .....	11
Objetivos específicos.....	11
Justificación.....	12
Antecedentes.....	14
Proyecciones.....	19
<b>CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL.....</b>	<b>20</b>
Sistema digestivo.....	20
Anatomía .....	20
Fisiología.....	21
Colon .....	23
Anatomía .....	23
Función .....	25
Enfermedades asociadas a colon .....	26
Tipos de cáncer.....	32
<b>Cáncer de mama .....</b>	<b>34</b>
<b>Cáncer de pulmón.....</b>	<b>36</b>
<b>Cáncer de próstata .....</b>	<b>37</b>
<b>Cáncer de estómago.....</b>	<b>38</b>
<b>Cáncer colorrectal .....</b>	<b>39</b>

<b>Incidencia en Costa Rica</b> .....	47
Cáncer metastásico .....	51
Factores de riesgo .....	55
<b>Genéticos</b> .....	55
<b>Sociales</b> .....	64
Prevenición .....	65
Diagnóstico temprano.....	66
Tratamiento interdisciplinario .....	67
<b>Cirugía</b> .....	67
<b>Radioterapia</b> .....	70
<b>Quimioterapia</b> .....	73
<b>Anticuerpos Monoclonales</b> .....	83
.....	91
Cuidado Paliativo .....	92
<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO</b> .....	94
Enfoque de investigación .....	94
Diseño de investigación.....	94
Fuentes de información .....	95
Unidad de análisis.....	105
Criterios de inclusión y exclusión .....	107
<b>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b> .....	109
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b> .....	127
Conclusiones.....	127
Recomendaciones .....	130
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	132

## Contenido de Figuras

Figura 1. Organización general del tracto gastrointestinal. ....	20
Figura 2. Organización histológica del tubo digestivo. ....	21
Figura 3. Motilidad del bolo alimenticio. ....	22
Figura 4. Partes del intestino grueso. ....	24
Figura 5. Pieza de colectomía por colitis ulcerosa. ....	27
Figura 6. Pieza de colectomía por enfermedad de Crohn. ....	29
Figura 7. Diverticulosis. ....	30
Figura 8. Vista macroscópica y microscópica de la diverticulosis sigmoirdea. ....	31
Figura 9. Escala de Bristol. ....	32
Figura 10. Célula, unidad anatómica fundamental funcional del ser vivo. ....	33
Figura 11. Cáncer de mama, hallazgo mastográfico. ....	36
Figura 12. Cáncer gástrico precoz y avanzado. ....	39
Figura 13. Manifestaciones clínicas del cáncer colorrectal según su localización. .....	40
Figura 14. Pieza quirúrgica que comprende íleon distal, ciego y colon ascendente. .....	42
Figura 15. Diferencia molecular .....	44
Figura 16. Examen histológico de adenocarcinoma de colon con patrón de células en anillo de sello. ....	46
Figura 17. Leiomioma de recto. ....	47
Figura 18. Incidencia de tumores más frecuentes en hombres y mujeres según año. ....	48
Figura 19. Mortalidad por tumores malignos en hombres y mujeres según año. .	49
Figura 20. Incidencia de CCR en ambos sexos según región 2011-2014. ....	50
Figura 21. Mortalidad de CCR en ambos sexos según región 2011-2014. ....	50
Figura 22. Incidencia cáncer colon y recto. ....	51
Figura 23. Metástasis. ....	52
Figura 24. Clasificación de las metástasis hepáticas de origen colorrectal. ....	54

Figura 25. A. Lesión cutánea en la región lateral de la pared abdominal, B. lesión cutánea modular y C. pieza quirúrgica tras exéresis radical.....	55
Figura 26. Modelo genético del cáncer colorrectal. ....	57
Figura 27. Formas de presentación del cáncer colorrectal.....	58
Figura 28. Masas óseas con bordes bien definidos adheridas a hueso cortical de maxilar superior e inferior.....	60
Figura 29. Cirugía de cáncer de colon con colostomía. ....	69
Figura 30. Acelerador lineal utilizado en teleterapia y microselectron HDR para el tratamiento con braquiterapia.....	70
Figura 31. Mecanismo de quimioterapia.....	74
Figura 32. Pérdida de cabello por quimioterapia.....	83
Figura 33. Tipos de anticuerpos monoclonales según su origen. ....	85
Figura 34. Anticuerpos monoclonales terapéuticos comercializados en la actualidad.....	86
Figura 35. Molécula Cetuximab.....	89
Figura 36. Mecanismo de acción de Bevacizumab. ....	91

## Contenido de Tablas

Tabla 1. Índice de gravedad de Truelove-Witts modificado. ....	28
Tabla 2. Factores de riesgo para desarrollar cáncer. ....	34
Tabla 3. Carcinógenos Pulmonares. ....	37
Tabla 4. Nivel de invasión de Haggit. ....	43
Tabla 5. Diferenciación de neoplasias benignas y malignas. ....	44
Tabla 6. Diagnóstico diferencial del síndrome de Gardner. ....	62
Tabla 7. Criterios de Ámsterdam y Bethesda revisados. ....	64
Tabla 8. Estadios del cáncer colorrectal. ....	67
Tabla 9. Correlación de los estadios con la clasificación de TNM. ....	68
Tabla 10. Efectos agudos, durante la radioterapia e inmediatamente después y efectos tardíos. ....	72
Tabla 11. Clasificación de los tumores en función a su respuesta a la quimioterapia. ....	76
Tabla 12. Regímenes quimioterapéuticos más usados actualmente. ....	77
Tabla 13. Clasificación de citostáticos según agresividad. ....	79
Tabla 14. Capacidad emetizante de los citotóxicos en monoterapia. ....	82
Tabla 15. Anticuerpos monoclonales utilizados en oncología. ....	87
Tabla 16. Fuentes de información. ....	95
Tabla 17. Unidad de análisis. ....	105

## **Dedicatoria**

Este trabajo va dedicado primeramente a Dios por permitirme culminar este proceso, por guiar mis pasos y protegerme en todo momento. A mis padres Alexander y Marianela por siempre apoyarme en todo momento y no dejarme nunca caer y por todo el esfuerzo y sacrificio, sin ellos no hubiese podido lograr terminar este proceso tan duro y lleno de aprendizaje. Y a mis cuatro abuelitos que se fueron muy pronto, sé que hubiesen estado muy feliz y orgullosos de verme poder terminar este proceso.

## Agradecimientos

Primero a Dios por guiar mis pasos y dejarme cumplir este sueño. A mi familia: a mis padres por todo el sacrificio y por estar siempre pendientes de mí, a Alex porque sé que también se ha tenido que sacrificar en muchas cosas. A mi tía Vera y Tío Omar por permitirme vivir el primer año de U donde ellos, no lo hubiese podido lograr sin esa ayuda, a Gilbert, Tía Sari y mis primos Kevin y Giby, gracias a ellos logre ir prácticamente todos los fines de semana a visitar a mi familia, hicieron que este proceso no fuera tan difícil, a tía Dalis y tía Olga por siempre estar para mí en los momentos tantos bonitos como feos, y en fin a toda mi familia por siempre estar pendiente en todo momento y desearme los mejores éxitos.

A la vida por permitirme conocer personas muy especiales a lo largo de la carrera, Marliton, Jer y Karen que se convirtieron prácticamente en mi familia, gracias por tantas risas y buenos momentos, a la Vivi por siempre ser una amiga incondicional, por todas las locuras y las salidas a comer y por estar para mí en todo momento. A Fer y Keyner que son unos amigos muy especiales gracias también por todas las locuras y buenos momentos. A Daniela, María Jesús y las demás chiquillas por las celebraciones de cumpleaños y todos los buenos momentos.

A Danny por estar conmigo prácticamente en todo este proceso, por apoyarme, por creer en mí, por siempre darme ánimos cuando tenía demasiado estrés y pensaba que no iba a lograr las cosas y gracias por siempre ser la mejor distracción en los momentos más difíciles de la carrera. ¡Te Quiero Demasiado!

A mi tutora Lexy por el tiempo, la paciencia y dedicación que ha tenido a lo largo del proceso, a Edgar, a Meli, al profe Luis Diego, a Carlos y los demás profesores por tantas enseñanzas y tanta paciencia.

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del Problema

En la actualidad, el cáncer es una de las enfermedades que causa más morbi-mortalidad en el mundo; en el año 2000, era la primera causa de muerte en España. Según la Organización Mundial de la Salud, se cree que el 13% del total de muertes que hay en el mundo son a causa de esta enfermedad, se pronostica que para el año 2030 estas cifras lleguen a aumentar hasta alcanzar los 13 millones en muertes a causa de esta neoplasia. (Castellanos, Soto, Galarreta, Valledor y Miján, 2014)

El descubrimiento del cáncer en una etapa muy avanzada, la falta de diagnóstico y de tratamientos son problemas muy habituales en muchos lugares. Para el 2017, solo un 26% de los países que tienen pocos ingresos comunicaron que la sanidad pública tenía servicios de patología para poder brindar un servicio a la población. En los países que tienen ingresos altos más del 90% brindan tratamientos a los enfermos que presentan cáncer. Al contrario, en los países de ingresos bajos, este porcentaje es mucho menor a 30%. (Organización Mundial de la Salud, OMS, 2018)

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los más comunes a nivel mundial; ocupa el tercer lugar en incidencia en hombres y el segundo en mujeres, casi el 55 % de los casos que se registran se dan en países más desarrollados y alrededor del 75 % de los casos nuevos se dan de forma esporádica; de un 15% a un 20 % se dan por algún antecedente genético. Este cáncer puede llegar a desarrollarse en cualquier región del colon, sin embargo, es en la región recto-sigmoidea en la que más se presenta. (Aldecoa, 2019)

Entre los países que constituyen el continente americano, en Cuba, el cáncer de colon es la tercera causa de muerte tanto en hombres como mujeres. La incidencia que tiene esta enfermedad en este país, provoca el 9% de las defunciones, mayoritariamente del sexo femenino. Los muchos casos que provoca esta neoplasia, más que todo en las mujeres, llega a ser muy parecida a la del Caribe y América del Sur, es sin embargo, superior a la de Centroamérica y algo inferior a la de Estados Unidos y Canadá. (Rodríguez, García, Otero, López y Campo, 2018)

La forma más segura de reducir los casos de incidencia de cáncer de colon es la mejora de las políticas de control de los hábitos como el fumado, además de implementar una buena alimentación o la práctica de algún ejercicio, así como de la ejecución de técnicas de diagnóstico como la revisión y análisis de variables clínicas y demográficas, con el fin de obtener mejores conocimientos y control de estas neoplasias. (Zamudio, et al. 2019)

Es preocupante el incremento en las muertes que se viene dando con este tipo de neoplasias, ya que conforme pasa el tiempo, las muertes van en ascenso, en los últimos 20 años se ha dado un gran progreso en el conocimiento del mecanismo de acción y la fisiopatología del cáncer. Por lo que ha sido importante crear nuevas alternativas de tratamiento, con el fin de generar mejor calidad de vida para los pacientes. (Bermúdez, et al. 2019)

Si se habla de tratamientos contra esta patología, los científicos han tratado de ir actualizando día con día las diferentes opciones que hay para tratar esta neoplasia. Actualmente, se ha podido observar cómo se han generado nuevos fármacos como los anticuerpos monoclonales (mabs) que han logrado tener un gran impacto en el diagnóstico y tratamiento de múltiples enfermedades. (Fuenmayor. et al. 2013)

Los anticuerpos representan un grupo de medicamentos muy importantes en el tratamiento del cáncer colorrectal, gracias a que ha tenido resultados alentadores al utilizarlos solos o en combinación con terapias ya disponibles, esto se ha podido observar en varios estudios clínicos y además, presenta una relativa baja toxicidad, por lo que se han convertido en uno de los mayores crecimientos en las empresas farmacéuticas. Las propiedades terapéuticas que presentan e igualmente sus limitaciones son estudiadas permanentemente en muchos ensayos clínicos. (Fuenmayor et al. 2013)

Muchas veces cuando se detecta el CCR, los pacientes se encuentran en un estadio IV, donde mayormente se presenta una mortalidad muy elevada, donde el promedio de sobrevida es de aproximadamente 6 meses luego del diagnóstico si no se les trata con alguna terapia. La llegada de esquemas de tratamiento, donde se utilizan la quimioterapia, haciendo combinaciones de la misma y, por otra parte, utilizando además las nuevas terapias con anticuerpos monoclonales. (Díaz, Gabay, Caldano, Nannini. 2017)

Por tanto, al utilizar estos tratamientos lo que se desea es lograr que los pacientes lleguen a tener una mejor calidad de vida y que se logre aumentar la sobrevida global. Sin embargo, no todos los pacientes pueden llegar a verse beneficiados por esta terapia, ya que, además, del elevado precio que tienen, los mabs pueden tener varios efectos adversos, por lo que es importante siempre valorar el riesgo-beneficio de estas terapias al utilizarlas en pacientes enfermos. (Díaz, Gabay, Caldano, Nannini, 2017)

¿Por qué es eficaz y seguro el uso de anticuerpos monoclonales, en el tratamiento con anti-angiogénicos, tratamiento dirigido al receptor de crecimiento epidérmico versus el tratamiento tradicional?

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Analizar la eficacia y seguridad del uso de anticuerpos monoclonales, en el tratamiento con anti-angiogénicos, tratamiento dirigido al receptor de factor de crecimiento epidérmico versus terapia convencional en el cáncer colorrectal.

### **Objetivos específicos**

Identificar los principales anticuerpos monoclonales que se utilizan en el tratamiento del cáncer colorrectal como alternativa para aumentar la expectativa de vida de la persona con cáncer.

Analizar la eficacia y seguridad de los tratamientos con anticuerpos monoclonales en terapia combinada con los medicamentos tradicionales.

Comparar la eficacia y seguridad del tratamiento con medicamentos convencionales en cáncer colorrectal.

## Justificación

El cáncer es una enfermedad muy frecuente, que puede llegar a producir problemas emocionales en los pacientes y en las personas que los rodean, es por ello, que en la actualidad goza de una gran prioridad para los especialistas. La Asociación Norteamericana de Fabricantes Farmacéuticos muestra que existen más de 600 productos biológicos que están en investigación, de los cuales 250 están principalmente diseñados para el tratamiento del cáncer, incluyendo, además, varios anticuerpos monoclonales. (Pérez, 2017)

Las terapias que se realizan hoy día para cualquier enfermedad se apoyan principalmente en tres principios que son la necesidad, seguridad y la eficacia, no obstante, esto se puede ver contradictorio debido a que, en los tratamientos oncológicos, se utilizan moléculas que son altamente potentes y además, muy agresivas, pero que sin otra opción son extremadamente necesarias para superar los procesos tumorales. (García, 2016)

La idea central antineoplásica que se sigue en la actualidad es la utilización en combinación de moléculas citotóxicas o citostáticas que interrumpen los procesos de replicación celular produciendo así una destrucción de las células implicadas en los procesos tumorales. En este proceso se pueden ver también afectadas las células sanas que se van replicando rápidamente, lo que hace que los pacientes pueden experimentar muchos efectos secundarios. Por lo que, en los últimos años, se han buscado nuevas alternativas de tratamiento como son los anticuerpos monoclonales con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes y lograr una buena efectividad de los tratamientos utilizados. (García, 2016)

Se puede decir que los anticuerpos monoclonales están en constante desarrollo, debido a que tienen una gran relevancia y que además, tienen muchas otras aplicaciones, los descubrimientos de estos medicamentos son constantes, lo que genera grandes avances en el tratamiento de distintas patologías; por lo que cada día, surgen nuevos productos de esta índole y nuevas indicaciones para los ya existentes, esto hace que estos productos tengan que estar en constante revisión. (Hontiyuelo, 2017)

En los últimos años, los nuevos fármacos pertenecientes a los anticuerpos monoclonales que se han estudiado, han demostrado, a corto plazo, un aumento mínimo de la supervivencia global

en los pacientes que presentan un estadio avanzado de la enfermedad y que han sido previamente tratados con otras terapias. De este modo, es necesaria la evaluación de cada individuo de forma individual para valorar así si es adecuado y beneficioso el tratamiento con estos fármacos. (Sollano, 2017)

Los tratamientos para el cáncer colorrectal, que incluyen tanto la cirugía como la quimioterapia, pueden resultar eficaces para un alto porcentaje de los pacientes, sin embargo, estas terapias pueden generar diversas complicaciones, haciendo que se disminuya la calidad de vida del paciente. Por tanto, muchas de estas personas necesitan de tratamientos más avanzados para hacer frente a esta neoplasia. (Barragán, 2018)

En la era de la quimioterapia, la supervivencia de los pacientes que presentaban cáncer colorrectal metastásico era de aproximadamente 10 meses, no obstante, el tratamiento para esta patología ha tenido un gran avance en la última década con el descubrimiento de las nuevas terapias moleculares, lo que ha llevado a supervivencias globales por encima de 30 meses, lo que sin estos productos era casi imposible. (Barragán, 2018)

Por consiguiente, la utilización de anticuerpos monoclonales establece grandes opciones en las terapias y diagnósticos de muchas enfermedades. Tiene grandes avances tanto en enfermedades cardiacas, al prevenir complicaciones en el infarto agudo de miocardio, como en el uso para algunos virus como el VIH y el Ébola. Del mismo modo, se manejan mucho en las diferentes enfermedades oncológicas, como en el cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón y mamas, así como también en cáncer de colon. (Espinosa, 2018)

## **Antecedentes**

### **Antecedentes históricos**

Según Salaverry (2013), en su artículo “La etimología del cáncer y su curioso curso histórico”, indica que el cáncer tiene sus primeras evidencias desde hace 150 000 años, aunque también muestra que esta enfermedad era poco usual entre las personas y que se incrementaba debido a los cambios medioambientales que venían desde el siglo XVIII. En las primeras civilizaciones de Egipto se creía que era una enfermedad sobrenatural, ya que no existía un Dios específico para dicha enfermedad. En 1855, Virchow demostró que las células cancerosas derivaban de otras células, posterior a esto diferentes científicos demostraron otros avances como, el carácter desordenado que tenían estas células y el rol que tenían los émbolos sanguíneos que pasaban del tumor a los vasos.

A finales del siglo XIX se aumentaron las intervenciones quirúrgicas, debido a que se promovieron dos avances importantes para el tratamiento de las neoplasias. Se introdujo el uso de anestésicos que provenían del cloroformo o del óxido nítrico y se empezó a manejar las técnicas de asepsia al utilizar guantes estériles, lo que ayudaba a disminuir las infecciones posoperatorias. (Menéndez et al. 2010)

Se piensa que Morgagni fue uno de los primeros en creer que el cáncer de recto podía ser tratado quirúrgicamente, pero no fue hasta el año 1739, cuando Faget realiza la primera resección de recto. Las primeras técnicas quirúrgicas para este tipo de cáncer se realizaban por vía perianal, hasta que en el año 1879, Gussenbauer realizó la primera resección por vía abdominal. Procedimiento quirúrgico que fue perfeccionado y es utilizado actualmente en cirugías de urgencia y en intervenciones paliativas. (Menéndez, et al., 2010)

En busca de nuevos tratamientos anticancerígenos, se crean los anticuerpos monoclonales, su producción se estableció en 1975 por los científicos Köhler y Milstein, esta tecnología consistía en generar una línea celular estable, que fuera secretora de un isotopo de inmunoglobulina y que se utilizara contra un antígeno específico. (Machado, Téllez y Castaño, 2006)

En 1985 se crearon los anticuerpos monoclonales humanos quiméricos, estos se produjeron a partir de ratones con una tecnología de ADN recombinante. En 1986 se incorporó la técnica de

humanización de anticuerpos, con el fin de disminuir los componentes de ratón y evitar las posibles respuestas anticuerpo- anti quiméricos que son características de los quiméricos. (Machado, Téllez y Castaño, 2006)

### **Antecedentes internacionales**

Donoso, Villaroel y Pinedo, en el 2006, en su estudio realizado en Chile “Aumento de la mortalidad por cáncer de colon en Chile, 1990-2003”, el cual se hizo con el fin de evaluar la mortalidad de los pacientes que presentaban cáncer de colon en el periodo de 1990 al 2003. Se presentó un incremento en la mortalidad en los extremos de los años en estudio, esto según los datos del Anuario de Estadísticas Vitales en el periodo de estudio.

Las mujeres presentaron una mayor mortalidad en comparación con los hombres, así como a la edad de 50 años se generó un incremento correspondiendo al 91,4% de los fallecidos en el año de 1990 y de 92,8% en el 2003. Se pudo corroborar con este hecho que los fallecimientos por cáncer de colon están en aumento en Chile y como se ratifica que el mayor factor puede ser la edad.

Jonker et al (2007), en su estudio llamado “Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer”, tenían como objetivo mejorar la supervivencia general del paciente enfermo, al utilizar cetuximab como tratamiento para el cáncer colorrectal. En este estudio se utilizaron 287 pacientes que recibieron cetuximab y 285 que no recibieron tratamiento. Estos pacientes habían sido tratados anteriormente con quimioterapia, por lo que se logra evidenciar que el cetuximab logra una mejora en la supervivencia general y conserva la calidad de vida de los pacientes en los que otros tratamientos no han funcionado.

Lievre, et al (2008), en su artículo “KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with Cetuximab”, tenían como objetivo validar el valor pronóstico que tenían las mutaciones KRAS en la respuesta al cetuximab y la supervivencia del paciente. En el estudio participaron 89 pacientes que presentaban CCR metastásico y los cuales habían sido tratados con cetuximab después de fracasar con el uso de quimioterapia. Se evidenció que aquellos pacientes que presentaban una mutación tumoral KRAS eran resistentes al cetuximab y tenían tiempos de supervivencia más cortos, en comparación con pacientes que no presentaban esta mutación.

Cutsem, et al (2009), realizaron un estudio llamado “Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer”, su objetivo era investigar la eficacia del uso de cetuximab junto con irinotecán, fluorouracilo y leucovorina tradicionalmente llamado FOLFIRI, para el tratamiento de primera línea en cáncer colorrectal metastásico y se buscó ver cuál era la asociación entre en estado de mutación del gen KRAS y la respuesta clínica del cetuximab. Se estudiaron 599 pacientes que utilizaron cetuximab más FOLFIRI y 599 que recibieron solo FOLFIRI. Se pudo evidenciar que el tratamiento con cetuximab más FOLFIRI, redujo el riesgo de progresión del cáncer y, además, que el uso de cetuximab se limitó a pacientes que tienen tumores de tipo salvaje KRAS.

Según García (2010), en su artículo “Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos”, la aparición de los primeros anticuerpos monoclonales se remonta a finales del siglo XIX. Para ese tiempo, los microbiólogos estudiaban los mecanismos de defensa que tenía el organismo, fue cuando, en los años 90, Behring y Kitasato descubrieron que el suero producía sustancias que antagonizaban toxinas y fue Ehrlich quien consolidó esta teoría. Ya en los años treinta del siglo XX, Landsteiner junto con Pauling desarrollan una teoría de formación de anticuerpos, pero hasta el año 1975, la revolución de los anticuerpos monoclonales fue descubierta en Cambridge por Milstein y Köhler.

Se llevó a cabo el descubrimiento y la caracterización de los mabs, donde se evidenció que estos tienen una larga historia que viene desde la propia inmunología. Por lo que se llevó a cabo el estudio desde la historia de la inmunidad humoral hasta llegar al hallazgo de los primeros anticuerpos monoclonales. Aquí se realizó la revisión de conceptos sobre las estructuras y las funciones que presentaban los mabs, así como también, se estudiaron las aplicaciones que tienen estos en las patologías humanas. Se ha concluido, que, así como se utilizan los mbs para el diagnóstico y tratamiento de varias enfermedades, se ha visto que la tecnología actual de los anticuerpos ha permitido la creación de nuevos diseños que pueden llegar a ampliar las aplicaciones en medicina. (García, 2010)

Perea, Lomas e Hidalgo (2011), publicaron un artículo llamado “Bases moleculares del cáncer colorrectal: ¿Hacia un manejo individualizado? En él se evidencia que a lo largo de los años el uso de un solo tratamiento para el cáncer de colon no es suficiente ni llega a cumplir todas las expectativas necesarias que necesitan los pacientes para tener un buen resultado. Por lo que el poder

investigar más a profundidad los fenotipos de los pacientes puede generar un tratamiento más efectivo, y generar una mejor expectativa de vida y resultados más satisfactorios.

Rubiano, Garrido y Castillo (2012), en su artículo “Uso de bevacizumab en pacientes con cáncer de colon metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología: una serie de casos”, indican que el bevacizumab es el primer anticuerpo monoclonal que es agente antiangiogénico, el cual puede ser utilizado en combinación con la quimioterapia. Su objetivo era realizar una descripción de las características clínicas y epidemiológicas de los diferentes pacientes que presentaban CCR metastásico y a quienes se les administro bevacizumab.

Se realizó un estudio donde se revisaron 38 historias clínicas y donde se utilizaron distintos esquemas de quimioterapia; el que más se utilizó con bevacizumab fue el de 5fluoruracilo/leucovorina en un 42,1%, seguido del FOLFOX con un 34,2% y FOLFOX más bevacizumab con 21% de pacientes, esto muestra que el uso de esta combinación tiende a generar mejoría en la supervivencia y cuadro clínico de los pacientes. (Rubiano, Garrido y Castillo, 2012)

Casadó (2017), en su tesis doctoral “Diseño de nuevas formulaciones farmacéuticas mucoadhesivas para la quimioterapia del cáncer de colon”, expresa que existen cuatro tipos de tratamiento para el cáncer de colon y recto; cirugía, quimioterapia, radioterapia y las conocidas como terapias dirigidas. El pilar del tratamiento se basa en el uso de cirugías, sin embargo, en las etapas iniciales del cáncer y a medida que este pueda avanzar, se utilizan otros tratamientos donde se incluye la quimioterapia, radioterapia y las terapias dirigidas, en donde se han desarrollado diferentes anticuerpos monoclonales, los cuales han demostrado su eficacia cuando se administran solos o en combinación con quimioterapia.

El objetivo principal, se concentra en realizar nuevas formulaciones farmacéuticas, en las cuales se utilicen nanovectores liposomales y con esto realizar estudios para que puedan ser aplicados en el tratamiento del cáncer colorrectal. Por otra parte, se pretende utilizar los avances para el mejoramiento de la selectividad y eficacia de las terapias para que puedan llegar a utilizarse en el campo de la quimioterapia. Se logró evidenciar que al formular liposomas los mejores resultados se obtuvieron al utilizar el quitosano UP CL113, a una concentración de 0,05%, esto genera que este polímero en la superficie del liposoma sea responsable de la mucoadhesion. (Casadó, 2017)

### **Antecedentes nacionales**

Solís (2016), en su tesis “Factores de riesgo y papel influyente de los factores protección del cáncer colorrectal”, incluye que su objetivo era determinar los factores de riesgo que estaban asociados con el cáncer colorrectal y la influencia que tienen los factores de protección en esta neoplasia, esto se logró hacer mediante la revisión de artículos bibliográficos. Se evidenció que aquellos pacientes que presentaban niveles altos de 25 hidroxivitamina D en las concentraciones séricas eran los que llegaban a tener mejor pronóstico y esto se relacionó con un menor índice de mortalidad en los pacientes que tenían el cáncer colorrectal.

Además, se logró ver que aquellos pacientes que viven en zonas costeras presentan una menor incidencia de este tipo de cáncer, ya que se demostró que la exposición al sol es un factor de protección para esta neoplasia. También, el incremento de la actividad física, el consumo de verduras, calcio, fibras y granos y el uso de metformina juegan un papel muy importante como protectores contra el cáncer colorrectal. Por otra parte, el consumo de carnes rojas, de productos ahumados con preservantes y licor son factores que incrementan el riesgo de padecer este cáncer. (Solís, 2016)

Brenes (2016), en su tesis “Análisis comparativo de la terapia tradicional para el tratamiento del cáncer de colon avanzado vs terapia con anticuerpos monoclonales”, tiene como objetivo de estudio hacer una comparación de la efectividad de las terapias tradicionales para el tratamiento del cáncer de colon versus las terapias con anticuerpos monoclonales, esto mediante una revisión bibliográfica.

Se logró evidenciar que, al usar una combinación de quimioterapia con anticuerpos monoclonales, la respuesta del cáncer llega a mejorar, ya que las nuevas terapias hacen que se dé una disminución en el crecimiento del padecimiento, esto hace que se pueda dar un mejor manejo del mismo. Por otro lado, el tipo de gen mutado que presente el paciente que en su mayoría es el gen RAS, puede llegar a predisponer la respuesta que se da en el uso de dichas terapias. (Brenes, 2019)

### **Proyecciones**

- Se busca identificar los principales anticuerpos monoclonales que se pueden utilizar en el tratamiento del cáncer colorrectal como una alternativa para aumentar la expectativa de vida de la persona con cáncer.
- Se desea analizar la eficacia y seguridad que tienen los tratamientos con anticuerpos monoclonales en terapia combinada con los medicamentos tradicionales.
- Se pretende comparar la eficacia y seguridad que posee el tratamiento con medicamentos convencionales en cáncer colorrectal.

## CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL.

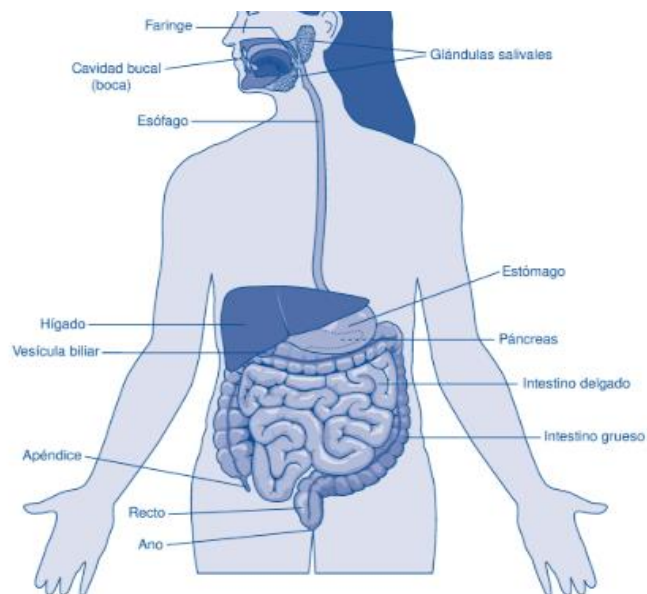
### Sistema digestivo

#### Anatomía

El aparato digestivo está compuesto por un largo tubo muscular, el cual se halla desde la boca hasta el ano, se encuentra recubierto de un epitelio, el cual se encarga de secretar los jugos digestivos y también absorbe los productos de la digestión, este revestimiento se le conoce como la membrana mucosa. Se pueden encontrar, además, glándulas que se encuentran ubicadas fuera de los intestinos como las glándulas salivales, el hígado y el páncreas, cuyas secreciones son descargadas en los intestinos. (Le Vay, 2015)

Este sistema está constituido por la boca, la faringe, el esófago, el estómago, el intestino delgado, el intestino grueso y por último, el ano. Además, consta de estructuras que están asociadas al aparato masticador como los dientes, la lengua y también de una serie de órganos glandulares, los cuales esparcen sus secreciones a diferentes lugares del tubo, estas secreciones se dan más que todo, en la parte superior del tracto, en la absorción y en la excreción. (Hurlé, 2013)

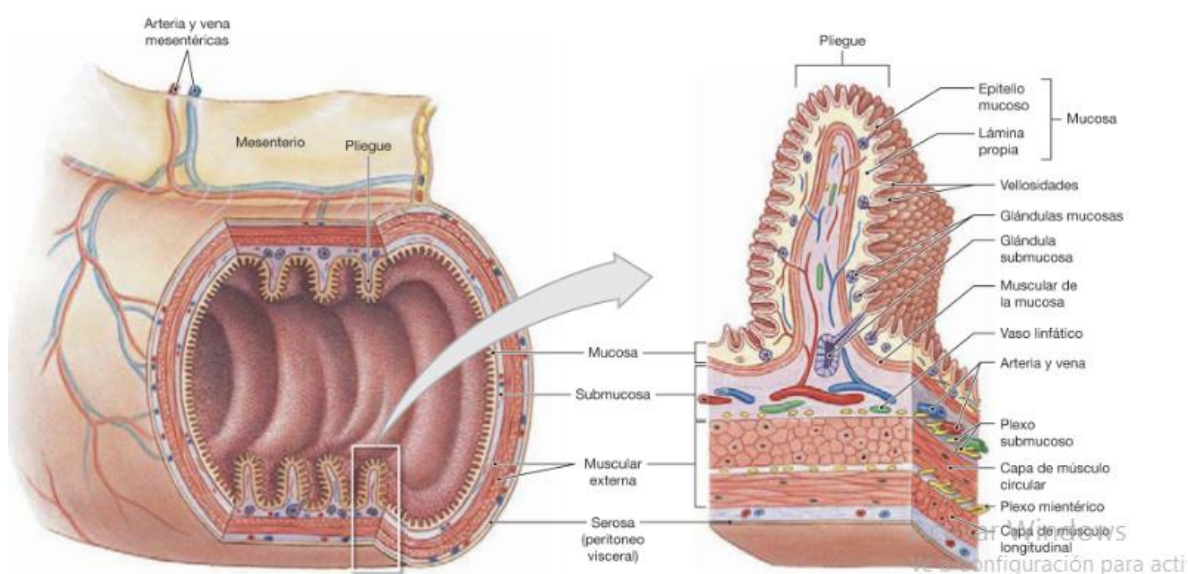
*Figura 1. Organización general del tracto gastrointestinal.*



Nota: Tresguerres, 2009

El tubo digestivo cuenta con cuatro principales capas, las cuales son la mucosa, que está formada por tejido conjuntivo recubierto por un epitelio, el cual es humedecido por las secreciones de las glándulas. La submucosa, igual presenta tejido conjuntivo, el cual puede ser denso o irregular y rodea la capa muscular de la mucosa. La muscular propia rodea la submucosa en un área que se encuentra dominada por las fibras de musculo liso y, por último, la serosa, que reviste la capa muscular propia. (Martini, Tommons y Tallitsch, 2017)

*Figura 2. Organización histológica del tubo digestivo.*



Nota: Martini, Tommons y Tallitsch, 2017

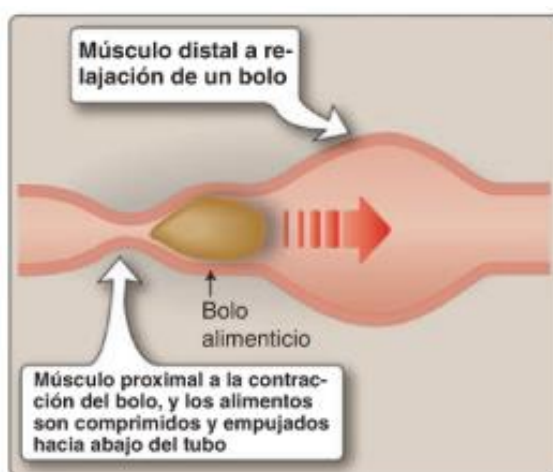
## **Fisiología**

Al ingerir alimentos, estos entran por la boca, recorren el esófago, llegan al estómago, luego al intestino delgado pasando por el duodeno, yeyuno e íleon, seguidamente pasan al intestino grueso abarcando el colon ascendente, transverso y descendente y así pasando por último al recto para salir por el ano. Estas funciones básicas del tubo tienen como objetivo poder absorber los nutrientes que están presentes en la dieta. (Thad y Preston, 2013)

Para lograr una máxima absorción de los nutrientes las glándulas salivales, del estómago, hígado y páncreas adicionan secreciones a la comida para que las moléculas que son más complejas

se conviertan en unas más sencillas. Esta transformación es conocida como digestión, donde además se da la participación de enzimas y  $H^+$ . El contenido de la dieta llega a mezclarse con las secreciones produciendo la motilidad de la mezcla a lo largo del tubo, desde un compartimiento especializado hasta otro por medio de las contracciones y relajaciones peristálticas que se dan en la pared del tubo. Sumado a esto, el tubo digestivo logra en este proceso el almacenamiento y la excreción de los materiales sin digerir y aquellos productos de desecho biliar. (Thad y Preston, 2013)

*Figura 3. Motilidad del bolo alimenticio.*



Nota: Thad y Preston, 2013

Según Martini, Tommons y Tallitsch, 2017. Para que se llegue a dar una buena absorción de los nutrientes, el tubo digestivo y los órganos accesorios deben trabajar en conjunto para desarrollar bien las siguientes funciones:

1. Ingestión: esta se llega a producir cuando los alimentos y líquidos entran al tubo digestivo por medio de la boca.
2. Proceso mecánico: la mayoría de los sólidos que se llegan a ingerir se deben someter antes de ser tragados a un procedimiento mecánico. Como ejemplo de estos procesos se encuentre la trituración del alimento con los dientes y el aplastamiento con la lengua.
3. Digestión: se conoce como una descomposición química o enzimática que se da en los azúcares complejos, los lípidos y las proteínas. Esto da lugar a nuevas moléculas con tamaños más pequeños que llegan a ser fácilmente absorbidas por el epitelio digestivo.

4. **Secreción:** habitualmente, la digestión está encargada de la intervención de ácidos, enzimas y sustancias tampón, que son ocasionadas por la secreción activa. Algunas de estas secreciones se producen en el tubo digestivo principalmente en el revestimiento. Sin embargo, la mayoría de las secreciones vienen de algún órgano accesorio como, por ejemplo, el páncreas.
5. **Absorción:** se da por el movimiento a través del epitelio digestivo de las moléculas orgánicas, los electrolitos, las vitaminas y el agua, que están dirigidos al líquido intersticial del tubo digestivo.
6. **Excreción:** los residuos llegan a ser expulsados al tubo digestivo, principalmente por acción de las glándulas accesorias en especial, el hígado.
7. **Compactación:** es la deshidratación progresiva de aquellos materiales que no han sido digeridos y de residuos orgánicos antes de su eliminación del cuerpo. Este material compactado es el que llega a producir las heces, haciendo que luego se dé la defecación que es la expulsión de las heces.

## **Colon**

### **Anatomía**

El colon o intestino grueso se extiende desde el íleon hasta el ano, formando un marco alrededor del intestino delgado, estos están unidos a la pared abdominal posterior por el meso colon. Llega a medir aproximadamente 1,5 metros de longitud y 6,5 centímetros de diámetro y consta de distintos elementos como lo son: ciego, colon, recto y conducto anal. La comunicación que tiene el íleon con el intestino grueso se da por medio del esfínter ileocecal. (Acosta, 2018)

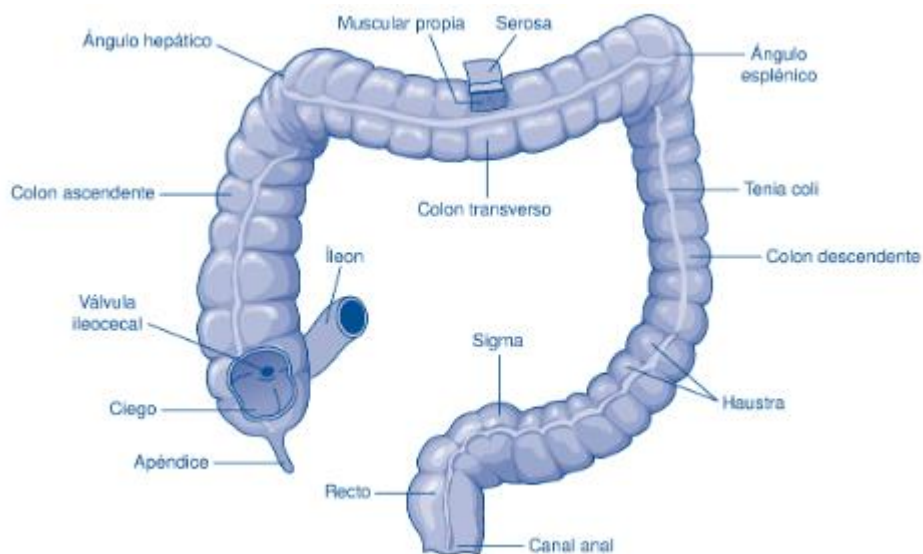
El esfínter ileocecal se encarga de separar el intestino delgado del grueso, se caracteriza por poseer unos repliegues mucosos que hacen prominencia hacia el intestino grueso, lo que permite resistir la presión que ejerce el colon, para ceder fácilmente la presión que se ejerce desde el íleon. Este se encarga de minimizar la rapidez con la que pasa el quimo al intestino grueso y evitar así un retroceso del contenido que se encuentra en el colon. Su apertura se activa por la presencia de los alimentos y algunas otras veces de estímulos que vienen desde el sistema nervioso. (Gal Iglesias, López, Martín y Prieto, 2000)

La pared del colon está formada por las mismas capas que presenta el tubo digestivo, las cuales son: mucosa, submucosa, capa muscular circular, capa muscular longitudinal y serosa. Sin

embargo, presenta algunas particularidades, la capa mucosa es lisa a diferencia del intestino delgado, ya que presenta muchas criptas en las que predominan las células caliciformes que producen moco. En la capa muscular, los haces de su capa longitudinal externa se fusionan para formar las *taenia coli* (tenias del colon), la circular se parece a otros sitios del tubo digestivo y la serosa, presenta sacos de tejido adiposo, los cuales forman apéndices epiploicos. (López 2014)

El colon tiene un diámetro mayor y una pared más delgada que la del intestino delgado, esta pared posee varias saculaciones o haustras que hacen que se den niveles de distensión y elongación, también tiene las tenias que son bandas longitudinales separadas del musculo liso, en la serosa se encuentran muchas saculaciones de grasa que son llamadas apéndices epiploicos. Asimismo, el colon suele dividirse en tres partes, el colon ascendente que comienza en el borde superior del ciego y asciende por la pared abdominal derecha hasta la superficie del hígado, luego se encuentra el colon transverso que atraviesa el estómago de derecha a izquierda, y luego se encuentra el descendente y por último, el sigmoide el cual tiene forma de S y termina en el recto. (Martini, Tommons y Tallitsch, 2017)

*Figura 4. Partes del intestino grueso.*



Nota: Tresguerres, 2009

El colon tiene un ecosistema peculiar en el que se encuentran muchas especies diferentes de microorganismos. Últimamente se ha despertado el interés por el papel que juegan estos microorganismos en el organismo, por lo que se han hecho distintos estudios donde se demuestra que la flora bacteriana tiene funciones moduladoras sobre varios aspectos en la función digestiva, ya que modulan la sensibilidad y la motilidad gástrica como se muestra con la exposición de antibióticos en animales de experimentación donde aumenta las respuestas motoras intestinales y por otra parte, la administración de lactobacilos reduce esta respuesta. (Serra, 2016)

Se calcula que en la microbiota intestinal se encuentra alrededor de 500 especies, donde además de bacterias se encuentran también arqueas, hongos (levaduras) y protozoos, esto hace que se dé un ecosistema extraordinariamente duro. Dentro de los grupos que se encuentra en el intestino grueso, los que más abundan son los Firmicutes y los Bacteroidetes, luego de estos se encuentran las Actinobacterias. (Evaristo, 2015)

### **Función**

La función del intestino grueso no es la absorción intensificada, sino que se especializa más que todo para conservar el sodio y el agua que escapan a la absorción en el intestino delgado, aunque se sabe que solamente transporta un litro de fluido al día. La mayor parte de la digestión y absorción se da en el intestino delgado, los alimentos que logran llegar al intestino grueso son principalmente fibras. (Cáscales y Doadrio 2014)

Las principales funciones que tiene el intestino grueso son la reabsorción de agua y electrolitos y la compactación del contenido intestinal para así formar las heces. Además, se encarga de la absorción de importantes vitaminas que son producidas por el trabajo de las bacterias y también del almacenamiento del material fecal antes de la defecación. (Martini, Tommons y Tallitsch, 2017)

La función que tiene el colon hace que sus movimientos sean muy diferentes a los del intestino delgado, los movimientos que posee son de dos tipos: los de mezclado segmentario donde se da el llenado de haustras y la expulsión de sus contenidos, lo que hace que las porciones de la masa fecal se expongan a la superficie intestinal. En los de propulsión de masa hace que se contraiga una gran parte del colon y esto hace que se desplace el contenido fecal en sentido distal. (Grossman y Porth, 2014)

Los movimientos de la masa duran más o menos unos 30 segundos y luego, se da un periodo de 2 a 4 minutos de relajación y en seguida, hace que se dé otra contracción. Una serie de movimientos en masa duran solo 10 a 30 minutos y estos llegan a presentarse solo cuatro veces al día y por lo general, estos movimientos hacen que dé inicio al proceso de defecación. (Grossman y Porth, 2014)

Por otra parte, si se habla del colon sigmoideo inferior, el recto y los esfínteres anales, son los que se encargan de permitir el proceso de defecación. Lo que son los esfínteres estos responden ante cualquier cambio rápido de la presión intrarrectal. En el caso de la rama aferente del reflejo de la defecación, es activada por unos mecanorreceptores que están en el restosigmoides, lo que es la eferente termina en vía nerviosa intrínseca, lo que proporciona también el poder mandar impulsos a la corteza para poder determinar la continuación del reflejo hasta que se dé el vaciamiento gástrico. (Brenes, 2019)

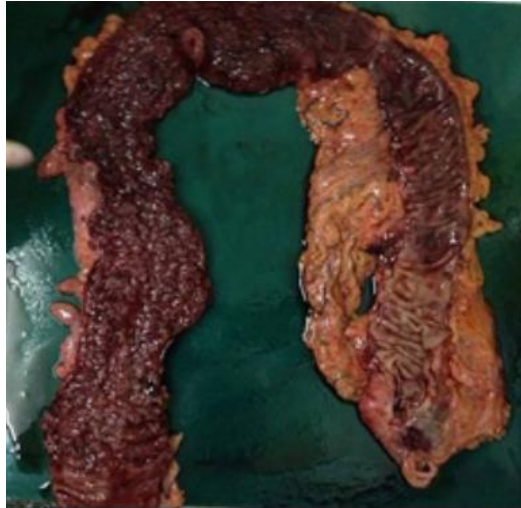
### **Enfermedades asociadas a colon**

Las enfermedades que están asociadas al colon han ido en aumento en las últimas décadas, estableciéndose como uno de los problemas principales de salud en el mundo, estas enfermedades crónico degenerativas afectan tanto a los hombres como a las mujeres, siendo los adultos mayores los que tienen una mayor incidencia, esto hace que se llegue a aumentar la tasa de morbimortalidad. (Martin, 2018)

Colitis ulcerativa: se caracteriza por ser una enfermedad inflamatoria, idiopática y ulcerativa del colon y el recto, que produce episodios intermitentes de dolor en el abdomen, que llegan a ser similares a cólicos, además puede producir diarrea sanguinolenta y tenesmo, teniendo remisiones completas entre los ataques. Es una enfermedad muy frecuente en los países occidentales y se puede relacionar con factores de tipo étnicos. (Cydulka, et al, 2018)

Esta enfermedad llega a afectar más a las mujeres que a los hombres, las causas de este padecimiento no se conocen aun, pero puede atribuirse a factores genéticos, ambientales y la respuesta inmunitaria del huésped. Por otro lado, puede llegar a producir diferentes complicaciones como hemorragias gastrointestinales, formación de abscesos y fístulas perirrectales, obstrucción secundaria a la formación de estenoides y perforación aguda. (Archundia, 2013)

*Figura 5. Pieza de colectomía por colitis ulcerosa.*



Nota: Collia, 2017

Los pacientes que presentan esta enfermedad de forma leve, aproximadamente el 60%, presentan síntomas a nivel de recto, llegan a tener menos de cuatro deposiciones al día, sin tener síntomas sistémicos y las manifestaciones extraintestinales que presentan son pocas. Por otro lado, aquellos pacientes con una enfermedad moderada que son aproximadamente el 25% presentan colitis que se llega a extender a la flexura esplénica, los pacientes con enfermedad grave tienen deposiciones diarias muy frecuentes, pérdida de peso, fiebre, anemia y manifestaciones extraintestinales más abundantes. (Cydulka, et al, 2018)

Las crisis graves que puede generar la colitis ulcerativa se pueden definir por los criterios establecidos de Truelove y Witts. Estas crisis se presentan en aquellos pacientes que suelen tener 6 o más deposiciones diarreicas por día, con o sin presencia de sangre y asociados a cualquiera de los síntomas o signos de toxicidad sistémica: fiebre, taquicardia, anemia y eritrosedimentación elevada. Estas variables se pueden evaluar fácilmente de forma ambulatoria y permiten tomar conductas para el manejo de estos pacientes. (Álvarez, et al, 2017)

*Tabla 1. Índice de gravedad de Truelove-Witts modificado.*

	<b>1 punto</b>	<b>2 puntos</b>	<b>3 puntos</b>
n deposiciones/día	< 4	4 a 6	> 6
Sangre en deposiciones	-	+	++/+++
Temperatura axilar (°C)	< 37	37-38	> 38
Frecuencia cardiaca	< 80	80 a 100	> 100
Hemoglobina (g/dl)			
- Hombres	> 14	14 a 10	< 10
- Mujeres	> 12	12 a 10	< 10
Leucocitos/ul	< 10.000	10.000 a 13.000	> 13.000
VHS (mm/h)	< 15	15 a 30	> 30
Albuminemia (g/dl)	> 3,2	3,2 a 3,0	< 3,0
Potasio (meq/l)	> 3,8	3,8 a 3	< 3

Inactivo: Menos de 11 puntos; Leve: 11 a 15 puntos; Moderado: 16 a 21 puntos; Grave: 22 a 27 puntos. VHS: velocidad de eritrosedimentación.

Nota: Álvarez, et al, 2017

Enfermedad de Crohn: es una enfermedad caracterizada por procesos inflamatorios de tipo crónicos en el tracto gastrointestinal, presenta episodios de remisión y recaída. Puede llegar a afectar todas las capas del intestino y producir con esto una enfermedad intraperitoneal. Se cree que esta enfermedad puede llegar a afectar cualquier sitio del tubo digestivo y que las complicaciones del padecimiento se pueden presentar más frecuentemente en el íleon terminal, aproximadamente en un 75% de los pacientes enfermos. (Méndez, 2018)

Se caracteriza por ser una enfermedad transmural, que presenta engrosamiento de la pared intestinal, ulceraciones en forma lineal y un aumento en el espesor de la submucosa que llega a causar un patrón discontinuo, presenta diversas manifestaciones histopatológicas como la inflamación transmural, granulomas, fisuras y fístulas. Por otro lado, puede presentar, además,

fiebre, dolor abdominal, diarrea la mayoría de veces sin sangre, fatiga, pérdida de peso y retraso en el crecimiento en niños. La evolución clínica que presenta tiene tres pautas: inflamatorio, con estenosis y con fístulas. (Kasper, et al, 2017)

*Figura 6. Pieza de colectomía por enfermedad de Crohn.*



Nota: Collia, 2017

Para el diagnóstico de esta enfermedad se puede observar una elevación de los marcadores de inflamación (proteína C, velocidad de sedimentación, plaquetas y fibrinógeno); además, puede presentar anemia. Los glóbulos blancos aumentan generalmente y puede haber falta de proteínas, de hierro y de vitaminas, sobre todo ácido fólico y vitamina B12. Para lograr un diagnóstico seguro, se pueden buscar datos de inflamación del intestino por medio de radiografías, con toma de contraste por la boca. En algunas personas son necesarias pruebas de medicina nuclear y en los casos muy dudosos se pueden utilizar la endoscopia oral o cápsula endoscópica. (Moreira y López, 2005)

Diverticulosis y diverticulitis: en el intestino se pueden llegar a formar dos tipos de divertículos: los verdaderos o los falsos comúnmente llamados pseudodivertículos. Los verdaderos se conocen como un tipo de hernia sacciforme que se pueden encontrar en toda la pared intestinal,

los divertículos falsos se suelen proyectar en la mucosa y submucosa a través de la mucosa propia del colon, este tipo es el que llega a afectar mayormente al colon. (Kasper, et al, 2017)

La diverticulitis es cuando las pequeñas hernias que se encuentran en la pared del colon (divertículos) se llegan a inflamar o a infeccionar. Esta inflamación hace que se puedan presentar episodios de dolor abdominal inferior izquierdo, fiebre y leucocitosis. El dolor que presenta puede ser constante o intermitente, con síntomas como diarrea o estreñimiento, náuseas, vómitos y anorexia. La fiebre en los pacientes puede ser escasa, sin embargo, pueden presentar una alta temperatura aquellos pacientes que presenten una peritonitis generalizada o un absceso. (Cydulka, et al, 2018)

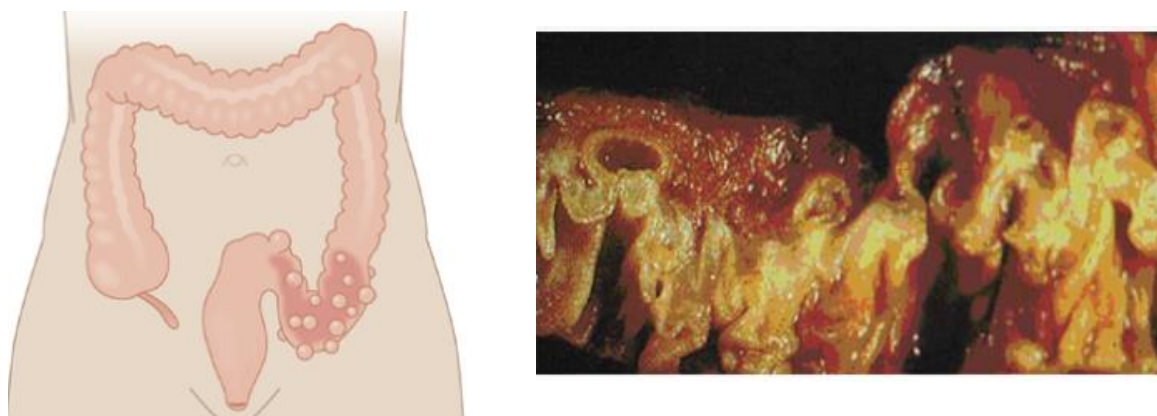
La enfermedad diverticular es una de las principales causas de sangrado abundante en el tubo digestivo bajo con una incidencia entre un 30% a 40 % de los casos, mayoritariamente en pacientes con edades avanzadas. La causa de la inflamación de los divertículos o la causa de la diverticulitis no se ha podido comprender en su totalidad, la teoría más cercana se basa en una perforación del divertículo que tiene como efecto una obstrucción de la luz del divertículo por un fecalito, el cual hace que la mucosa se erosione y provoque la inflamación que lleva a la obstrucción de la salida del divertículo. (Rodríguez y Lozano, 2011)

*Figura 7. Diverticulosis.*



Nota: Papadakis, McPhee y Rabow, 2017

*Figura 8. Vista macroscópica y microscópica de la diverticulosis sigmoidea.*



Nota: Kasper, et al, 2017

Síndrome de Intestino Irritable: es un trastorno funcional gastrointestinal que llega a impactar la calidad de vida de los pacientes que la sufren. Hasta el momento no existe un marcador biológico para poder diagnosticarla, por lo que se considera multifactorial, esto hace que el diagnóstico se haga con base en criterios clínicos, por lo que hasta el momento no existe un tratamiento preciso para la enfermedad. (Pérez, Abdo, Bernal y Kershenobich, 2012)

Este síndrome se caracteriza por presentar dolor abdominal, alteraciones en el hábito de la defecación y distensión, se considera como una enfermedad crónica y recurrente al tener episodios de exacerbaciones y remisiones a lo largo de la vida. Actualmente, para definir los criterios clínicos se utilizan los criterios de Roma III, los cuales se dividen en subgrupos que son: a) SII con estreñimiento, b) SII con diarrea, c) SII mixto y d) SII no clasificado, es importante considerar la forma de las heces más que la frecuencia de las deposiciones, esta clasificación se logra empleando la escala de Bristol, la cual muestra de mejor manera y con más facilidad los hábitos de excreción de los pacientes. (Méendez, 2018)

Figura 9. Escala de Bristol.



Nota: Mearin, et al, 2016

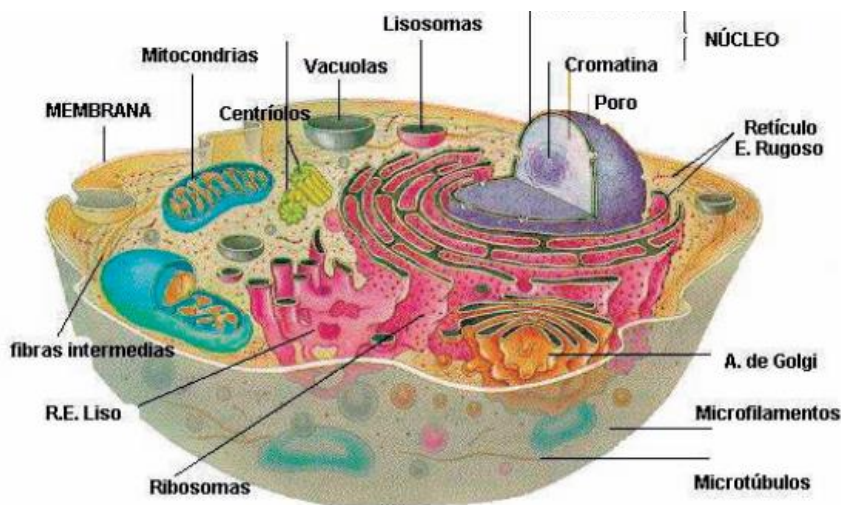
### Tipos de cáncer

La Organización Mundial de la Salud en 2020, define cáncer como:

Un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células. Puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo. Muchos tipos de Cáncer se podrían prevenir evitando la exposición a factores de riesgo comunes como humo de tabaco. Además, un porcentaje importante de cánceres pueden curarse mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia si se detectan en una fase temprana.

Se sabe que en nuestro cuerpo hay un gran número de células y cada una son la unidad anatómica fundamental funcional de todos los seres vivos y la cual cuenta con membrana, citoplasma y núcleo. Son dinámicas y cuentan con una gran cantidad de reacciones químicas en su interior, a las cuales se le llama metabolismo celular, esto hace que puedan mantener y perpetuar la composición hacia los cambios ambientales y lograr reproducirse. (De la Garza y Sánchez, 2014)

Figura 10. Célula, unidad anatómica fundamental funcional del ser vivo.



Nota: De la Garza y Sánchez, 2014

Cada célula presente en el organismo tiene diferentes funciones. Las células sanas o normales se van dividiendo de una forma regulada, estas una vez cumplidas sus funciones llegan a morir, porque se dañan o se desgastan, esto hace que nuevas células tomen su lugar. Las células pueden empezar a crecer de una forma incontrolable ocasionando así el cáncer. Las células dañadas al seguir creciendo y formando otras células nuevas empiezan a desplazar a las células normales produciendo diferentes problemas en el cuerpo y originando el tumor canceroso. (American Cancer Society, 2016)

La muerte celular (apoptosis) es un proceso natural, programado y ordenado que se da en las células, le concede ventajas al organismo durante el ciclo de la vida. Para que se logre entender mejor la diferenciación de los dedos humanos durante el progreso embrionario necesita que las células empiecen un proceso apoptótico para que los dedos se logren separar. La apoptosis es un tema importante para el estudio del desarrollo de los organismos, así como en la investigación del cáncer. (De la Garza y Sánchez, 2014)

*Tabla 2. Factores de riesgo para desarrollar cáncer.*

Factores de Riesgo	Porcentaje
Tabaco	30
Dieta/Obesidad	30
Sedentarismo	5
Factores Laborares	5
Historia familiar de Cáncer	5
Virus/ Otros agentes biológicos	5
Factores Perinatales/ crecimiento	5
Factores Reproductivos	3
Alcohol	3
Estatus Socioeconómico	3
Polución Atmosférica	2
Radiación Ionizante/ Ultravioleta	2
Medicamentos/ Procedimientos médicos	1
Sal/ Otros aditivos/ Contaminantes	1

Nota: Prat, 2014

### **Cáncer de mama**

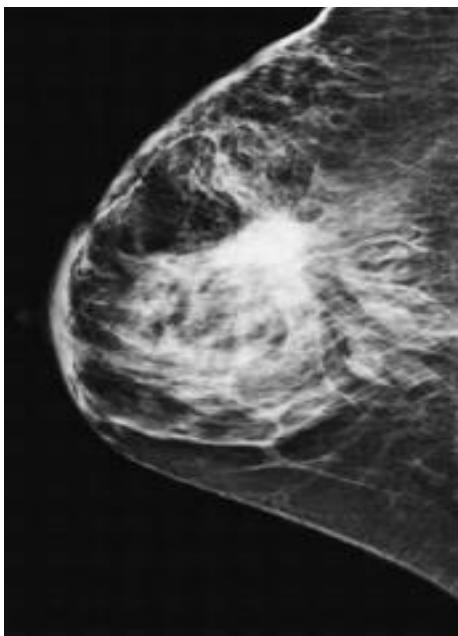
La mama está constituida por un aproximado de 10 a 20 secciones, las cuales son llamadas lóbulos. Cada lóbulo está conformado por secciones más pequeñas que son llamadas lobulillos, ellos tienen diferentes glándulas encargadas de producir la leche necesaria para el bebé. Esta leche recorre desde el lobulillo al pezón por tubos que son llamados ductos. Por otra parte, las mamas cuentan con vasos linfáticos que se dirigen hacia los ganglios linfáticos, los cuales además de tener un drenaje hacia la zona axilar, tienen como función la protección, además, atrapan bacterias y muchas otras sustancias nocivas. (Santaballa, 2020)

El cáncer de mama es uno de los más habituales en las mujeres, presenta 400 000 casos anuales en Estados Unidos. Es un cáncer sumamente mortal y depende mucho de su histología, su biología molecular y el estadio al momento de diagnosticarlo. Muchos de los casos presentan Receptor de estrógenos alfa, lo que indica que es un cáncer estrógeno dependiente para su crecimiento, por lo que el mejor tratamiento es la cirugía o terapias anti-estrogénicas. (Madrigal y Mora, 2018)

Para Santaballa (2020), la edad máxima de incidencia para el cáncer de mama está por encima de los 50 años, aunque, aproximadamente, un 10% se llega a detectar en mujeres menores de 40 años. A la vez, aún no se tienen claras cuáles son las causas que puedan llegar a producir un cáncer de mama, sin embargo, si se han podido identificar varios factores relacionados, la mayor parte de ellos tiene que ver con antecedentes reproductivos que modulan la exposición hormonal durante la vida.

La sintomatología en la fase inicial cuando aún la lesión es muy pequeña, no se generan ningún tipo de síntomas a esto se le llama fase preclínica. Al pasar el tiempo, este cáncer puede mostrarse de diferentes formas, puede presentar nódulos palpables este se caracteriza por ser el síntoma más común, estos nódulos pueden ser dolorosos o no. Igualmente, al tumor hacerse más grande puede presentar irregularidades en el contorno de la mama, falta de movilidad, retracción del pezón, enrojecimiento de la piel o úlceras. Sin embargo, es muy rara la aparición de secreciones líquidas serosas o sanguinolentas por el pezón. (Asociación Española contra el Cáncer, 2014)

*Figura 11. Cáncer de mama, hallazgo mastográfico.*



Nota: Huicochea, Gonzales, Tovar, Olarte y Vázquez, 2009

### **Cáncer de pulmón**

El cáncer de pulmón se considera hasta mediados del siglo pasado como una enfermedad poco habitual. Desde 1930, la frecuencia empezó en aumento y actualmente, es uno de los tumores más abundantes en el mundo. Se considera el tercer cáncer con más causas de muerte en adultos mayores de 35 años en México, su incidencia se da mayormente en varones, sin embargo, en la actualidad se ha visto un aumento mundial de casos en mujeres. (Moctezuma y Patiño, 2009)

Los factores de riesgo del cáncer de pulmón son numerosos, pero principalmente destaca el tabaquismo, tanto el activo como el pasivo. Otro de los factores son las exposiciones a radiación por gas radón, exposición a compuestos químicos como, por ejemplo, asbestos, arsénico, cloruro de vinilo, cromato de níquel, clorometilo de éter y otros más importantes que tiene mucho que ver con la proliferación de este cáncer es la dieta. (Moctezuma y Patiño, 2009)

Tabla 3. Carcinógenos Pulmonares.

Humo de cigarrillo	Gas Mostaza
Radón	Insecticidas
Arsénico	Humo de escapes diesel
Asbestos	Hollín
Berilio	Alquitrán
Cadmio	Hidrocarburos policíclicos
Plomo	aromáticos
Níquel	Cloro metil éter
Cromo	Fibras cerámicas
Polvo de óxido de fierro	Aceites Minerales
Radiación Gamma	Vinyl chloride
Radiaciones ionizantes (Rayos X)	Aserrín

Nota: Clavero, 2013.

Al diagnosticar el cáncer de pulmón en un estadio muy avanzado puede ser significativamente mortal, debido a que este cáncer en etapas tempranas presenta síntomas inespecíficos, por lo que la mayoría de veces cuando los pacientes acuden a la consulta ya el cáncer se encuentra en etapas muy avanzadas ya sea en estadio IIIB o IV, implicando un tiempo de vida de aproximadamente 5 años. Por otro lado, actualmente hay nuevos conocimientos moleculares y genéticos y nuevos modelos de diagnóstico, lo que permite que haya un mejor control de esta enfermedad, que genera menos días de hospitalización y mayor sobrevida. (Amorín, 2013)

### **Cáncer de próstata**

El cáncer de próstata es la neoplasia más común y la segunda causa de muerte en hombres en Estados Unidos. Alrededor de 233 000 hombres son diagnosticados con este padecimiento y alrededor de 30 000 murieron a causa de ella en el 2014. Tiene un riesgo de muerte del 3% y el 2% de estas muertes acontecen en varones menores de 55 años, un 28% entre los 58 y 74 años y un 70% en adultos mayores de 75 años. (Delgado, 2016)

Según Delgado (2016), se puede definir la próstata como:

Un órgano endocrino que pesa entre 20g y 25 g, tiene el tamaño parecido de una nuez está situada en la pelvis, por debajo de la vejiga urinaria, detrás de la sínfisis púbica, delante del recto, rodeando el primer segmento de la uretra. Está compuesta por 30 a 50 glándulas tubuloalveolares rodeadas de estroma, las células epiteliales presentes en la unidad acinar son las encargadas de producir el Antígeno Prostático Específico (APS) y la Fosfatasa ácida prostática. (p.707)

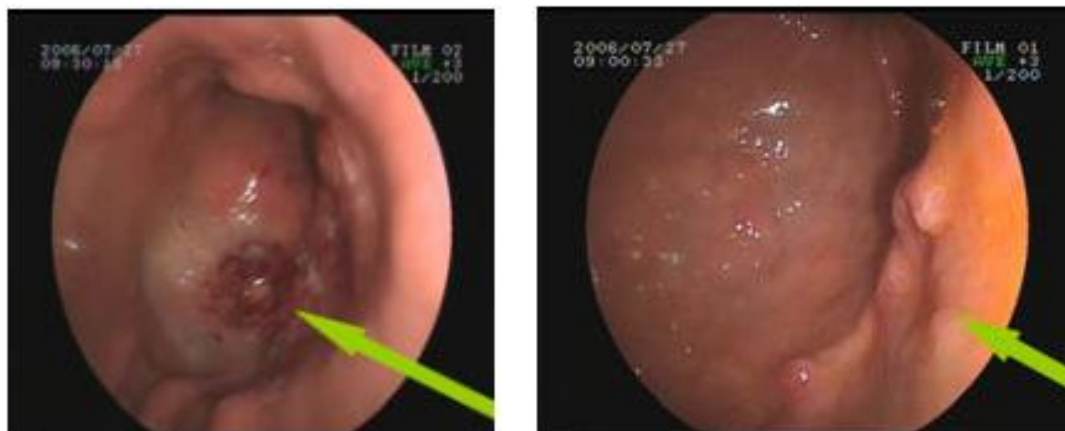
De acuerdo con la etiología, se cree que este cáncer es una enfermedad multifactorial, donde los factores hormonales en conjunto con la raza, la dieta y una historia familiar son los principales factores que pueden llegar a producirlo. Dentro de la célula prostática, se puede encontrar la dihidrotestosterona, la cual se liga al receptor de andrógeno formando un complejo dihidrotestosterona-receptor androgénico, esto llega a interactuar con diferentes secuencias en el ADN, produciendo una alteración en la regulación celular. El crecimiento clonal de una célula epitelial la cual está alterada en su genoma hace que se origine el cáncer de próstata. (Blanco, Escudero y Hernández, 2008)

### **Cáncer de estómago**

En el mundo, en 2018, el cáncer gástrico fue el 5º cáncer con más casos con un total de 1 033 701, lo que supone el 5,7% de todos los cánceres. Para el año 2020, en España se determinaron alrededor de 7 500 nuevos casos de éste. El riesgo de tener este cáncer aumenta a partir de los 50 años y mucho más después de la séptima década de vida. Puede llegar a ser más común en varones que en mujeres. (Grávalos, 2020)

Los ancianos, las personas que tienen gastritis atrófica o anemia perniciosa son los más propensos a desarrollar cáncer de estómago, además entre estos se pueden mencionar aquellas personas que trabajan en la industria del caucho y del carbón y aquellos con poco consumo de frutas u hortalizas. Por otro lado, la infección por *H. pylori* del estómago está ligado con el inicio del carcinoma del cuerpo y antro gástrico y el linfoma gástrico. (Campos, 2012)

*Figura 12. Cáncer gástrico precoz y avanzado.*



Nota: Grávalos, 2020

Según Campos (2012) y La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer clasifica la infección por *H. pylori* como:

Causa de carcinoma gástrico y linfoma MALT (es decir, un grupo 1 carcinógeno humano). La infección por *H. pylori* causa: adhesión a la capa mucosa del estómago, producción de amoníaco (transforma los nitratos en nitrosamidas, siendo estos últimos de los mayores carcinógenos), migración y proliferación de *H. pylori* al foco de infección, se desarrolla posteriormente ulceración gástrica con destrucción de la mucosa, inflamación y muerte de las células mucosas. (p.462)

### **Cáncer colorrectal**

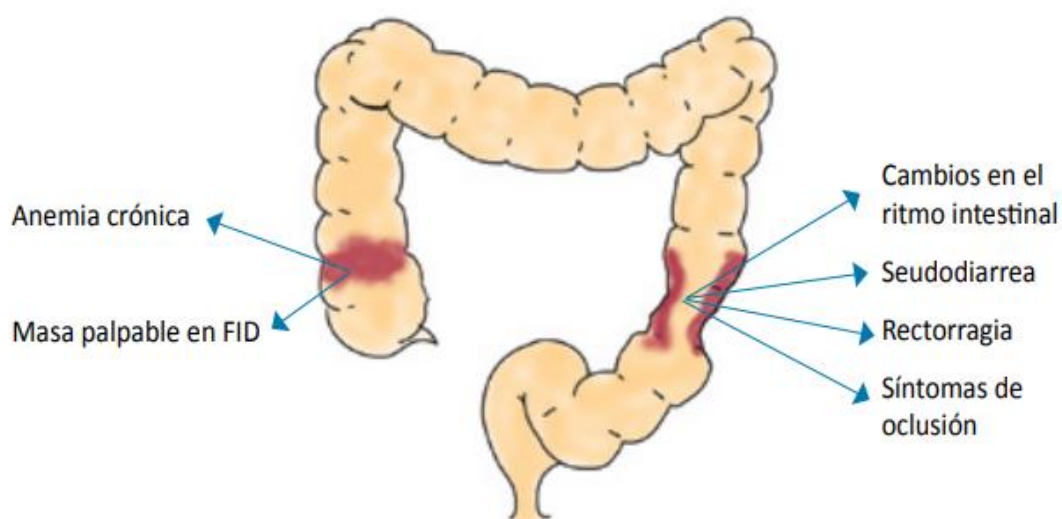
El colon, al igual que los demás órganos que contienen células, está propenso a la formación de cáncer. El CCR es la mayor causa maligna que se produce frecuentemente en el sistema digestivo, el cual se puede localizar desde la válvula ileocecal hasta el recto. Se caracteriza, además, por ser la segunda causa de muerte a nivel mundial siendo superado únicamente por el cáncer de pulmón en varones y el cáncer de mama. (Cano, et al, 2013)

El tamaño del cáncer y la localización de este tienen mucho que ver con las diferentes manifestaciones clínicas que pueda presentar el CCR. El dolor abdominal impreciso, la pérdida de peso y sangre oculta en heces son síntomas asociados a neoplasias proximales (Ciego y ángulo esplénico). Las neoplasias distales (colon descendente a recto) presentan sintomatologías distintas

como variaciones en los hábitos intestinales, disminución del tamaño de las deposiciones y hematoquecia (Galiano, 2005)

Como se mencionó, los síntomas o signos que presenta esta enfermedad tienen que ver con la localización del carcinoma. Cánceres en el hemicolon derecho pueden producir pérdida de sangre pudiendo causar anemias ferropénicas, las cuales pueden presentar fatiga y debilidad en el paciente. Por otra parte, es poco común que haya una obstrucción colónica debido a la presencia de materia fecal de consistencia líquida y el gran diámetro que presenta el hemicolon derecho. Asimismo, las lesiones que se presentan en el hemicolon izquierdo llegan a afectar al intestino de forma circunferencial, al presentar un tamaño más pequeño y la materia fecal que se encuentra es sólida y puede haber más posibilidades de obstrucción con dolores abdominales. (Papadakis, McPhee y Rabow, 2017)

*Figura 13. Manifestaciones clínicas del cáncer colorrectal según su localización.*



Nota: Balaguer, Piñol y Castells, 2012

Para Perea, Lomas e Hidalgo (2011), la formación de un tumor se lleva a cabo por la acumulación de muchas alteraciones en el genoma de las células que lo forman para esto existen dos tipos:

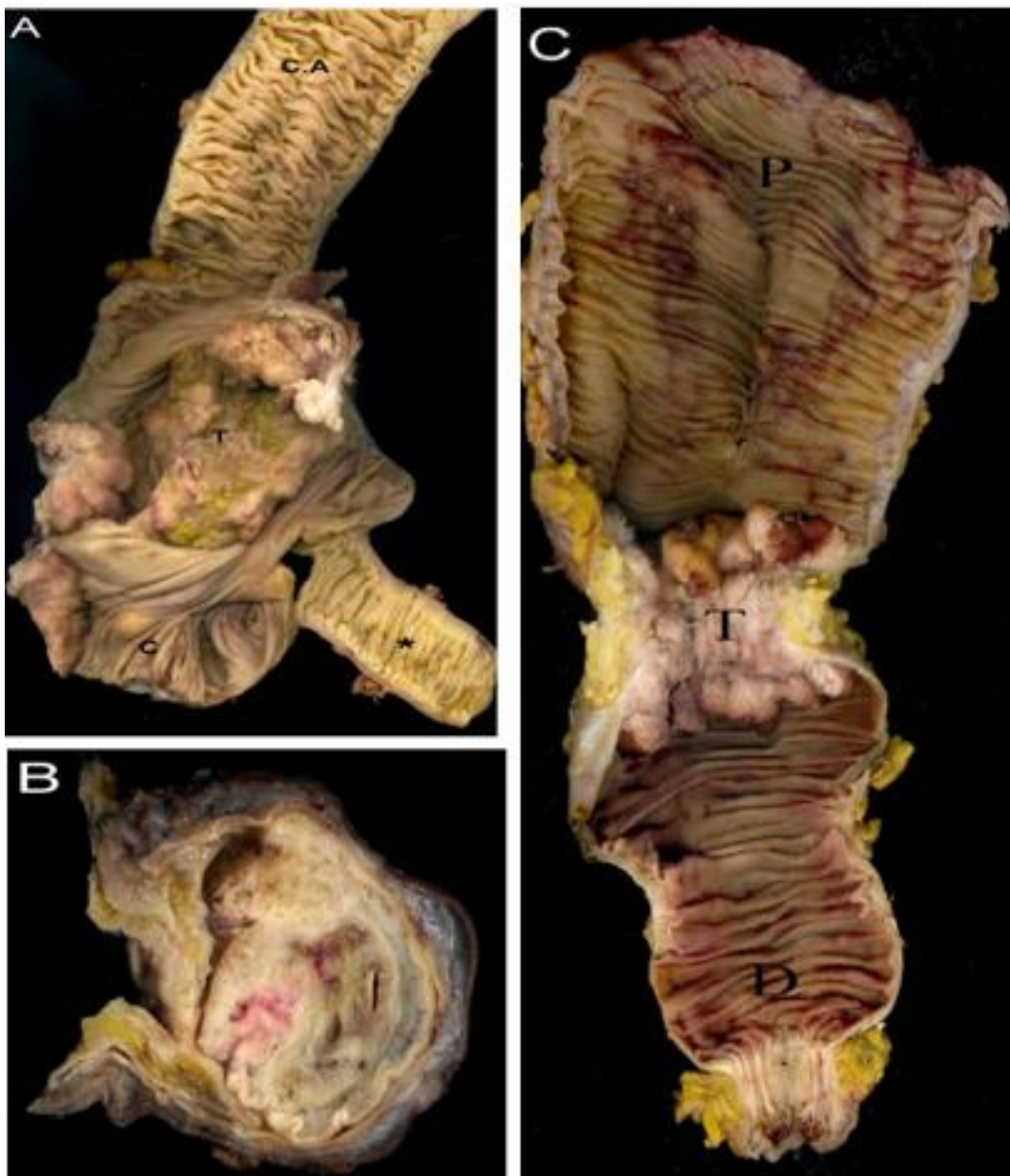
Cambios en la secuencia del ADN y cambios epigenéticos, que afectan, no a los propios genes, sino a la expresión de los mismos. Las alteraciones a nivel de la secuencia abarcan deleciones de regiones cromosómicas, que implican pérdida de genes que pueden estar relacionados con la regulación negativa del ciclo celular (genes supresores de tumores); mutaciones génicas que pueden activar o inactivar distintas proteínas; amplificaciones génicas que conllevan la sobreexpresión de genes específicos; e incluso pérdidas o ganancias de cromosomas enteros. En relación a las alteraciones epigenéticas se encuentran, entre otros, el silenciamiento (ausencia de expresión) de genes debido a hipermetilación de las islas CpG localizadas en sus promotores, como en el caso del gen MLH1. (p.30.)

El cáncer colorrectal puede surgir por una progresión guiada, la cual puede comprender muchos pasos que van a dar lugar a la transformación de la célula sana a una neoplasia. El CCR ha tenido muchas clasificaciones (localización tumoral, anatomo-patológica), sin embargo, con mayor frecuencia este cáncer se suele clasificar en diferentes fenotipos, teniendo en cuenta sus perfiles moleculares. (Perea, Lomas e Hidalgo, 2011)

Desde el punto de vista molecular, la clasificación se puede elaborar a partir de los eventos celulares globales: Inestabilidad Cromosómica (IC); Inestabilidad de Microsatélites (IMS); o el fenotipo metilador de islotes CpG (FM). Por otra parte, no se debe olvidar las alteraciones que, aunque no son globales, son importantes al momento de clasificar los CCR como, por ejemplo, la presencia del Gen KRAS al predecir la respuesta a terapias dirigidas. (Perea, Lomas e Hidalgo, 2011)

El CCR se puede originar, además, por muchas mutaciones que se van acumulando en genes específicos, como los son los genes supresores de tumores, los cuales tienen como función inhibir o regular la propagación celular. Para que dejen de funcionar estos genes, deben mutar ambas copias del gen, una vez esto suceda, se pierde la regulación del crecimiento celular. La estimulación del crecimiento se hace constitutiva o activada cuando se mutan los genes. De otra manera, una sola copia del protooncogén al mutar es suficiente para que suceda un cambio. (Méndez, 218)

Figura 14. Pieza quirúrgica que comprende íleon distal, ciego y colon ascendente.



Nota: Tapia, Roa, Monterola y Bellolio, 2010

Para Menéndez, Villarejo, Padilla, Menéndez y Montes (2012), la expresión neoplasia deriva del griego, siendo su significado “nuevo crecimiento”, las neoplasias pueden ser tanto benignas como malignas. Se pueden clasificar en adenomas, este término hace referencia a las neoplasias benignas que pueden presentar patrones glandulares, los adenomas colorrectales pueden

clasificarse en polipoideos y no polipoideos. Por otra parte, los carcinomas se pueden caracterizar como un tumor maligno que se da a partir del tejido epitelial y se puede decir que:

La secuencia adenoma-carcinoma es un modelo de progresión tumoral según el cual, el acumulo de alteraciones genéticas de un clon neoplásico permite el origen de subpoblaciones tumorales. El progresivo crecimiento de tamaño y el grado de displasia de los adenomas hace que estas lesiones representen un paso intermedio en este modelo secuencial, siendo el carcinoma infiltrante su final patocrónico. El nivel de invasión vertical de un carcinoma infiltrante originado sobre un adenoma está definido en la clasificación de Haggit, siendo considerado como el factor pronóstico principal para el tratamiento de esta lesión. Dado que los carcinomas mucosos se comportan como un pólipo benigno, los carcinomas in situ o carcinomas intramucosos se clasifican como neoplasia con alto grado de displasia, neoplasia epitelial de alto grado o neoplasia mucosa de alto grado. (p.29)

*Tabla 4. Nivel de invasión de Haggit.*

Nivel	Descripción
0	Displasia severa in situ o intramucosa
1	Carcinoma que invade el área superior a la unión de la cabeza del adenoma y el tallo.
2	Carcinoma que invade la unión entre la cabeza y el tallo del adenoma
3	Carcinoma que invade cualquier otra parte del pólipo
4	Invasión de la submucosa del intestino por debajo del tallo

Nota: Menéndez, Villarejo, Padilla, Menéndez y Montes, 2012

Las neoplasias ya sean de carácter benigno o maligno constituyen una formación o un crecimiento nuevo, que pueden poseer características muy marcadas, es el caso de las de carácter benigno que tienen la peculiaridad de ser tumores muy bien diferenciados, similares a los tejidos de origen, solamente que no tienen la capacidad de poder controlar la proliferación celular, el desarrollo y la expansión, algunos presentan una encapsulación fibrosa y generalmente no causan

la muerte al menos que su localización interrumpa las funciones vitales del cuerpo. (Grossman y Porth, 2014)

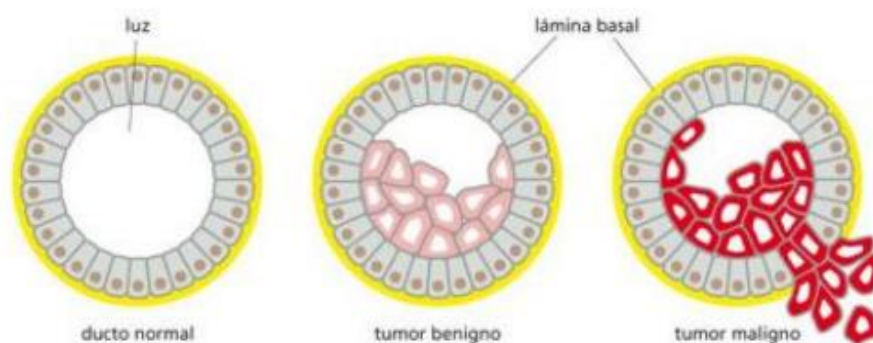
Lo que son las neoplasias malignas suelen ser tumores no tan diferenciados que incluso han perdido la capacidad de controlar tanto la proliferación celular como la diferenciación. Asimismo, presentan un crecimiento descontrolado, desorganizado e irregular, que puede causar una invasión en los tejidos circundantes, desprendiendo células que se liberan y viajan a sitios distantes para así generar metástasis. (Grossman y Porth, 2014)

*Tabla 5. Diferenciación de neoplasias benignas y malignas.*

Maligno	Benigno
Crecen rápidamente	Crecimiento lento
Presentan invasión local y metástasis a distancia	Permanecen en su lugar de origen
Está poco diferenciado o son del todo indiferenciados (anaplásicos)	Se asemeja al tejido de origen y está bien diferenciado

Nota: Elaboración propia, 2020

*Figura 15. Diferencia molecular*



Nota: Prat, 2014

La mayoría de los tumores malignos colorrectales se producen sobre lesiones preexistentes en la mucosa, como pueden ser pólipos o enfermedades inflamatorias. Sería una excepción que el

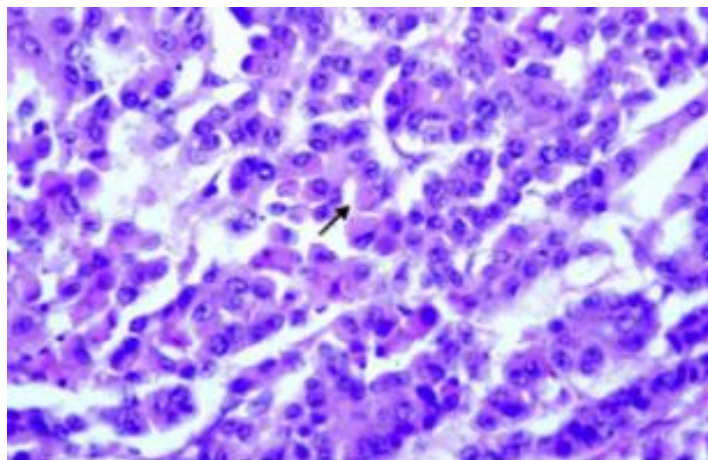
cáncer apareciera en una mucosa sana. Si se observan las células malignas en el microscopio se puede ver que el cáncer colorrectal puede ser de varios tipos, entre los más destacados por su incidencia está el adenocarcinoma, el cual se llega a producir en las glándulas que cubren el interior del colon y recto. (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018)

La producción de mucina es una característica histopatológica común que presentan los adenocarcinomas colorrectales. Sin embargo, si esta llega a ser abundante, estos tumores se consideran un grupo clínico e histopatológicamente diferente, considerándose como adenocarcinomas colorrectales mucinosos (CM) o carcinoma en anillo de sello dependiendo de la localización de la mucina ya sea extra o intracelular. (Adell, et al, 2002)

En el adenocarcinoma mucinoso predomina la mucina extracelular y es en el que más del 50% de las células tumorales se encuentran flotando en “lagos de mucina”. Por otro lado, el carcinoma en anillo de sello se caracteriza por presentar mucina intracelular, la cual desplaza al núcleo hacia la periferia, generando las típicas imágenes de células con la característica de anillo de sello. (Pérez, Domínguez, Armendáriz, Moras y Montes, 1997)

El recto es la ubicación más común que presenta el carcinoma en anillo de sello, aunque también puede presentarse en colon izquierdo y en menor proporción en colon derecho. Cuando se presentan en colon transversal se suele considerar como metástasis de carcinoma primario de estómago de células en anillo de sello, en este lugar se encuentran el 90% de los carcinomas de células con esta peculiaridad en el organismo, suele diseminarse heterogéneamente al colon por medio del ligamento gastro-cólico. Por esto, es importante realizar estudios completos, mediante gastroscopias, para descartar esta posibilidad. (Pérez, Domínguez, Armendáriz, Moras y Montes, 1997)

*Figura 16. Examen histológico de adenocarcinoma de colon con patrón de células en anillo de sello.*



Nota: Guzmán, Di Martino, Muñoz, Viamontes y Rodríguez, 2017

Los tumores carcinoides de colon se consideran una de las formas menos frecuentes de neoplasias del colon, pueden aparecer a cualquier edad y forman menos del 2% de todas las neoplasias de este órgano. Se cree que es una forma rara de cáncer, se puede localizar en el sigmoideo y la supervivencia depende del diagnóstico prematuro y tratamiento oportuno. Cuando el tamaño excede los 2 cm la neoplasia se considera altamente metastatizante. (Villafaña y Canino, 2003)

Los linfomas primarios colorrectales tiene una incidencia muy rara, conformando el 10 a 20% de los linfomas gastrointestinales y solamente el 0.2-0.6% de las neoplasias del colon. Se presenta en mayor cantidad en hombres con una incidencia de 50 a 70 años de edad. Los pacientes suelen presentar una demora diagnóstica, debido a que presenta síntomas inespecíficos por lo que llegan con la enfermedad avanzada al tiempo de la consulta. El tratamiento se basa en un manejo multidisciplinario que combina cirugía con quimioterapia y algunas veces, el uso de radioterapia. (Beltran, et al. 2007)

Los leiomiomas representan menos del 1% de los tumores colónicos. Los síntomas y signos más comunes que pueden presentar son: rectorragia (43.8%), masa abdominal palpable (37.5%) y dolor abdominal (21.3%). Para poder diagnosticarlos es fundamental practicarles a los pacientes exploraciones proctológicas, colonoscopias, ultrasonido endorrectal y fundamentalmente la biopsia. Son tumores raros que se generan el tejido mesenquimatoso y se reportan 10% en

duodeno, 37% en yeyuno y 53% en íleon. Solo el 0.3% se encuentran en colon y recto. (Piliado, Charua, Avendaño y Montes, 2000)

*Figura 17. Leiomiiosarcoma de recto.*

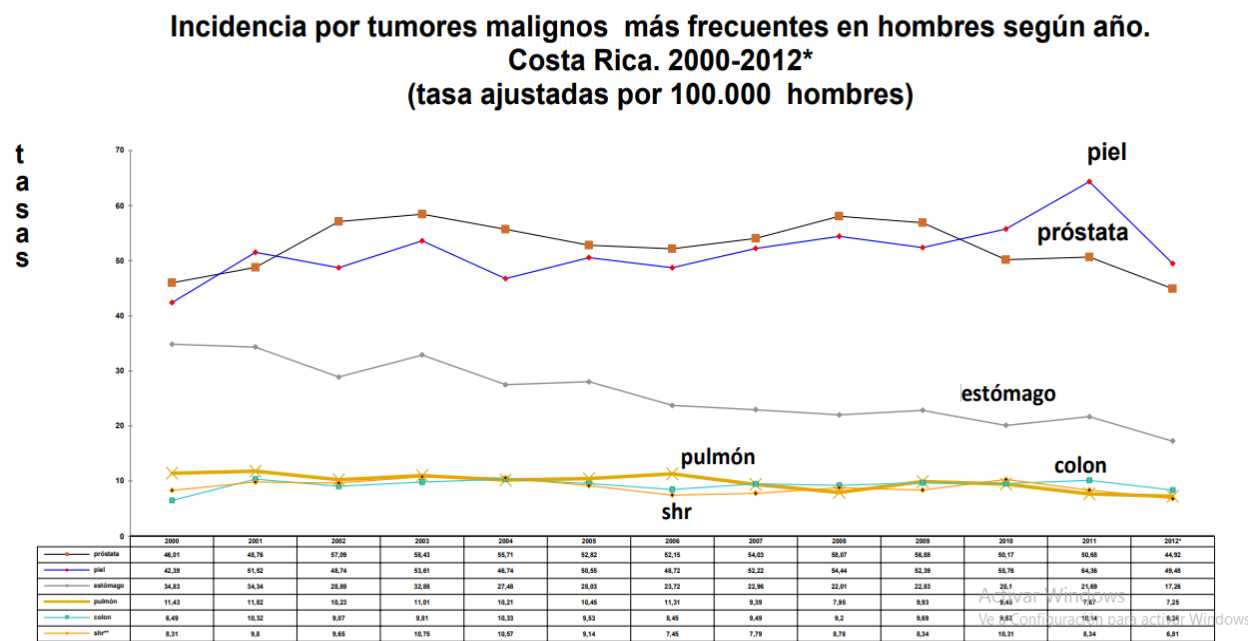


Nota: Piliado, Charua, Avendaño y Montes, 2000

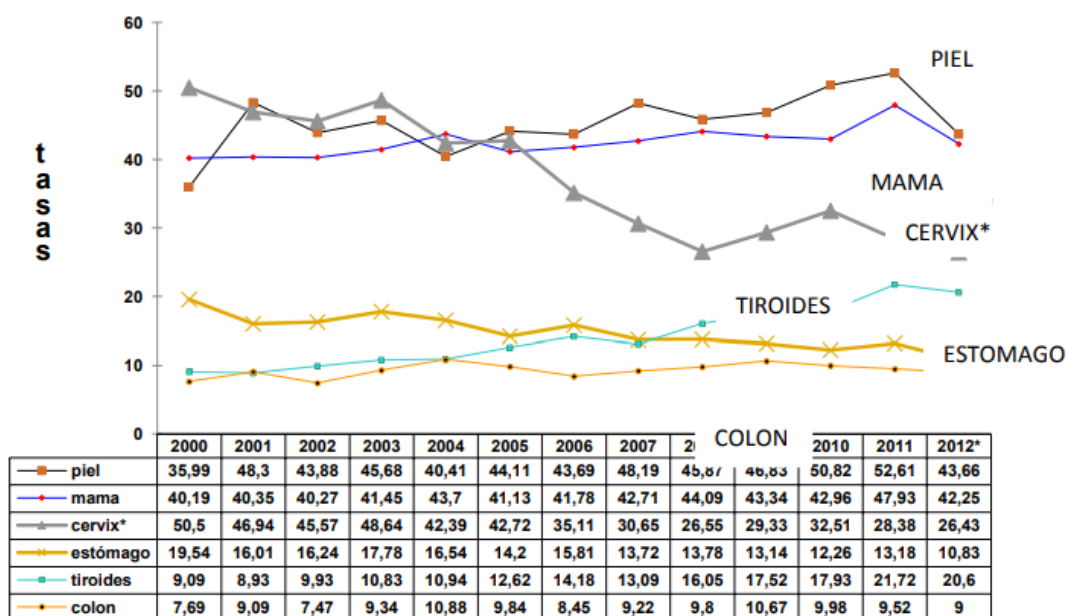
### **Incidencia en Costa Rica**

En Costa Rica, el cáncer colorrectal tiene una incidencia en hombres de 9,49% por cada 100000 habitantes, lo que lo convierte en el cuarto tumor que se presenta con más frecuencia en este género y en las mujeres ocupa el quinto lugar con un 9,22%. Con estos datos se demuestra una misma tendencia que en los países industrializados. Igualmente, en cuanto a mortalidad, los hombres ocupan el quinto lugar y las mujeres el tercero en 2010, solo superado por cáncer de estómago y de mama. (Young, 2013)

Figura 18. Incidencia de tumores más frecuentes en hombres y mujeres según año.

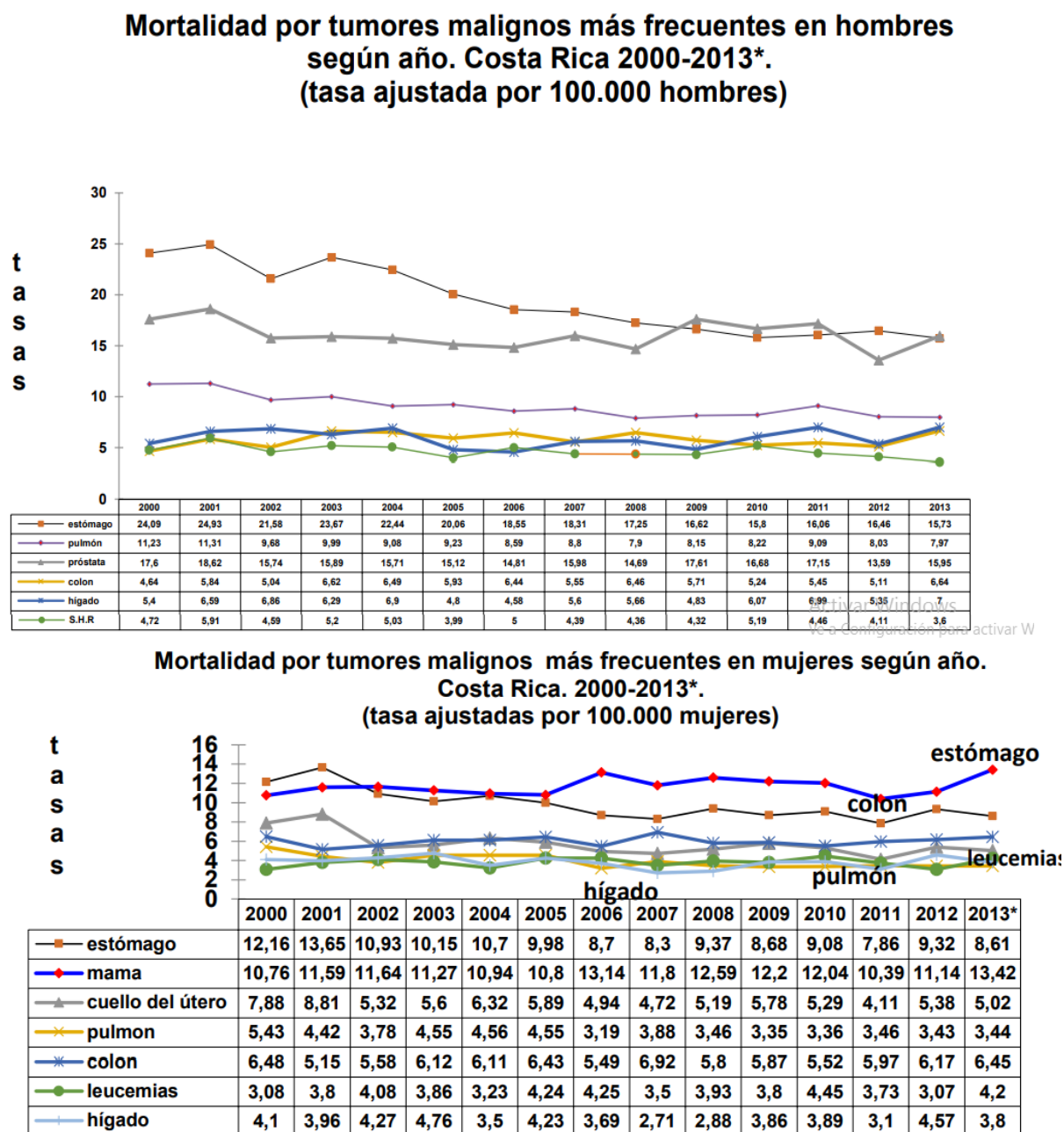


### Incidencia por tumores malignos más frecuentes en mujeres según año. Costa Rica. 2000-2012\*. (tasas ajustadas por 100.000 mujeres)



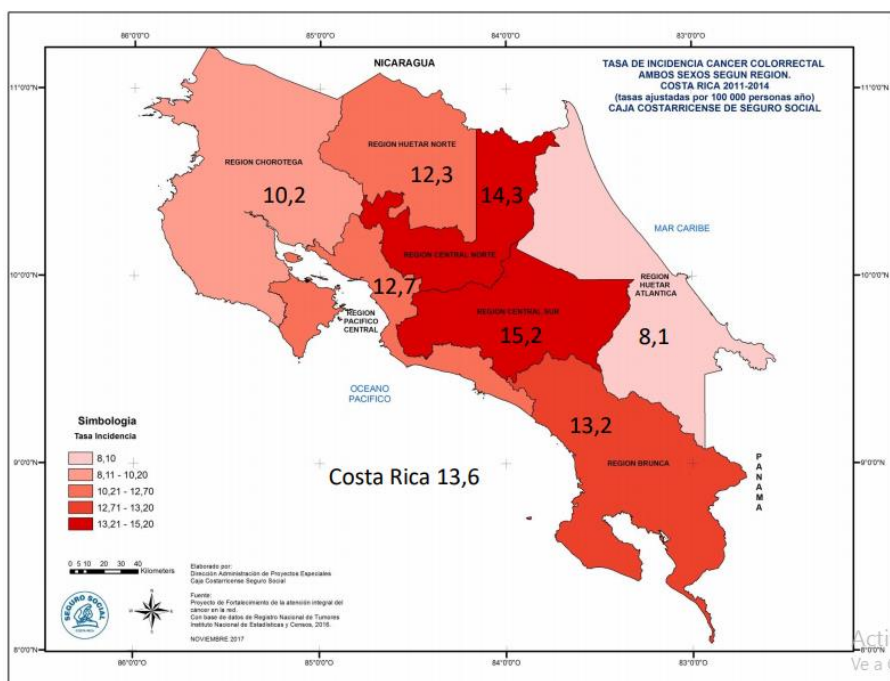
Nota: Ministerio de Salud de Costa Rica, 2016

Figura 19. Mortalidad por tumores malignos en hombres y mujeres según año.



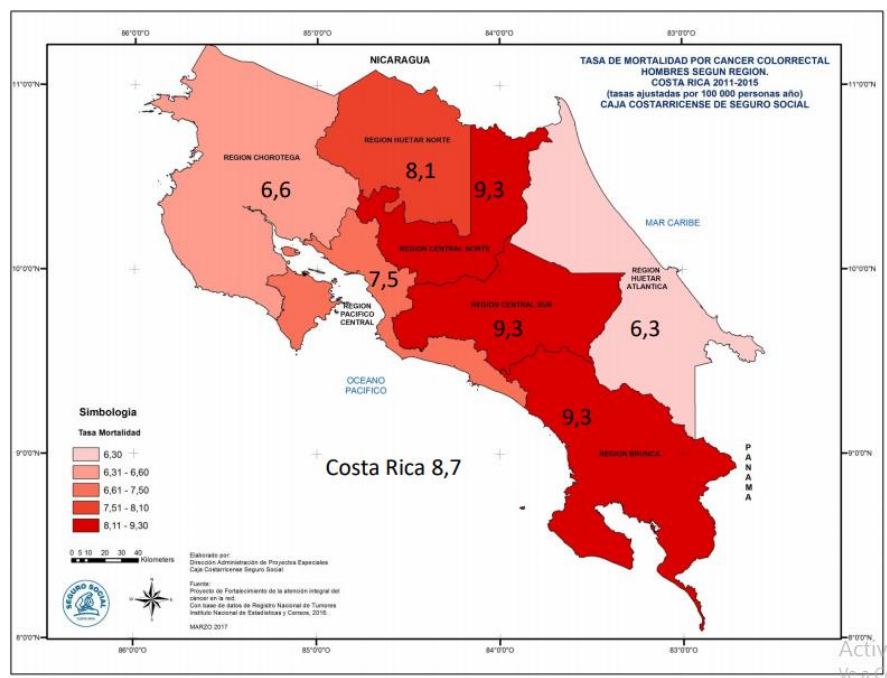
Nota: Ministerio de Salud de Costa Rica, 2016.

Figura 20. Incidencia de CCR en ambos sexos según región 2011-2014



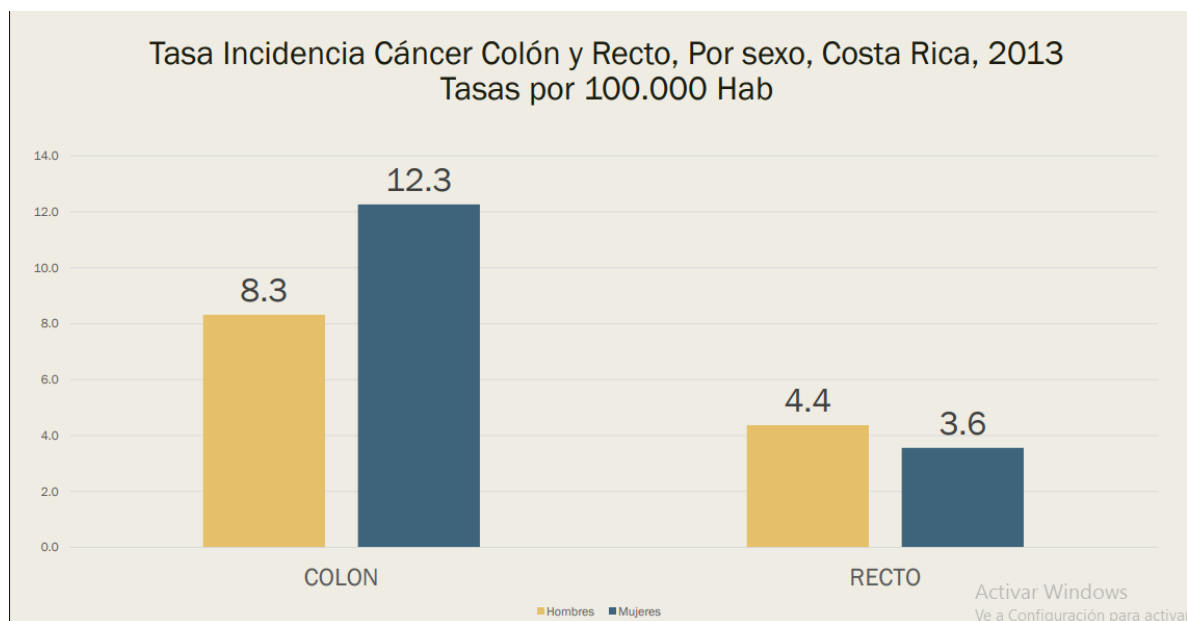
Nota: Azua, 2018

Figura 21. Mortalidad de CCR en ambos sexos según región 2011-2014.



Nota: Azua, 2018.

Figura 22. Incidencia cáncer colon y recto.

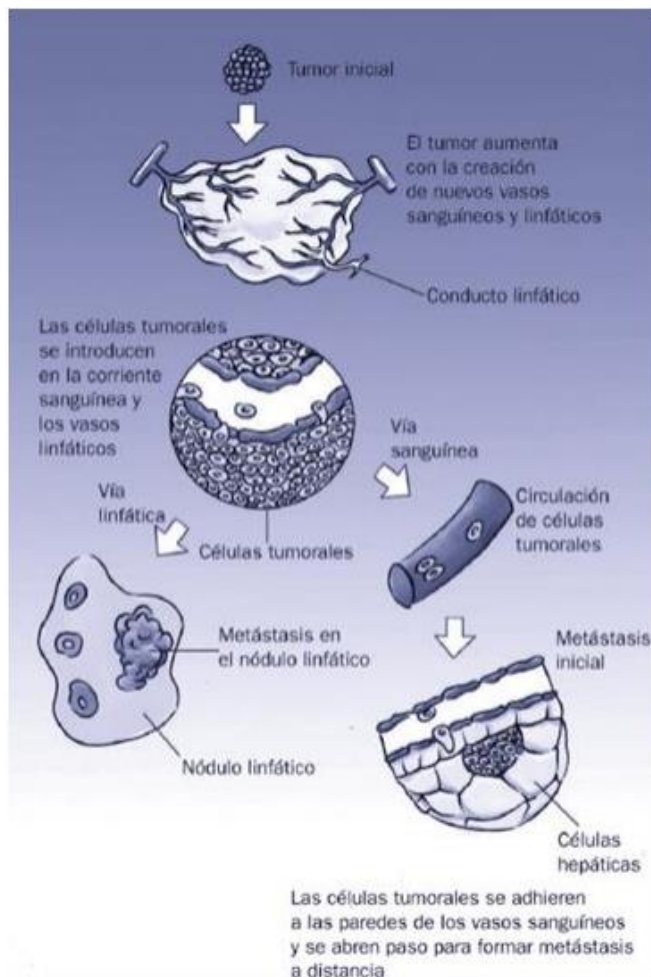


Nota: Ministerio de Salud de Costa Rica, 2016

### Cáncer metastásico

La metástasis constituye una de las etapas que caracterizan a las células tumorales, esta consiste en una diseminación celular de un tumor primario a otro órgano o a tejidos distantes. Esta etapa se considera la más devastadora del cáncer. Aproximadamente, el 90% de los pacientes que presentan cáncer llegan a morir a causa de la metástasis, pues es una de las últimas causas de la elevada mortalidad que caracteriza al cáncer y en la cual existen recursos terapéuticos y clínicos limitados. (Antón, et al, 2006)

Figura 23. Metástasis.



Nota: Brenes, 2019

Para Arvelo, Sojo y Cotte (2016), la metástasis es un proceso complejo que consta de varias etapas como lo son:

a) activación de la transición epitelio/mesénquima o EMT en inglés, durante el cual las células cancerosas pierden tanto el contacto célula-célula como la adhesión del sustrato, adquiriendo la propiedad de movimiento; b) la invasión local, para lo cual las células malignas degradan la lámina basal, que es la matriz extracelular especializada que organiza los tejidos epiteliales separándolos del estroma, que juega un papel importante tanto en la señalización como en ser reservorios de factores de crecimiento liberados por las células tumorales; c) la intravasación, durante la cual las células tumorales atraviesan la pared de

los vasos sanguíneos y entran en la circulación; d) la capacidad de sobrevivir en el torrente circulatorio; e) la extravasación, propiedad de las células tumorales de salir del torrente circulatorio, atravesando la pared de los vasos sanguíneos en el tejido de un órgano en particular; f) establecimiento de las células tumorales en los tejidos del órgano donde se va a formar la metástasis, es decir de un nicho premetastásico para crear un ambiente favorable para el crecimiento de las células cancerosas. (pp. 1-2)

Desde la llegada de las células malignas hasta su crecimiento y proliferación en el órgano huésped y de cada paso que necesita para que se dé la metástasis, están dirigidos por transformaciones genéticas o epigenéticas adquiridas que han estado acumuladas durante todo el curso de la progresión del tumor. Aunque, en la actualidad hay muchos avances en cirugía, radioterapia o terapias dirigidas molecularmente, la mayoría de muertes por cáncer se dan debido a metástasis que son resistentes a las terapias. (Arvelo, Sojo y Cotte, 2016)

Balaguer, Piñol y Castells, 2012 explican cuáles son las vías más frecuentes de diseminación en el cáncer colorrectal

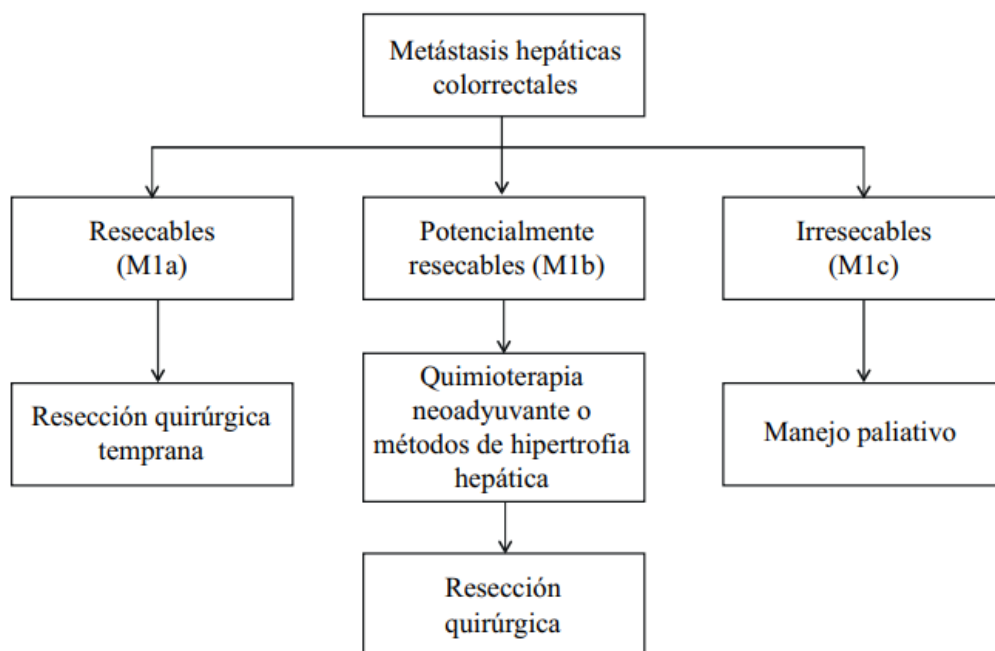
- Linfática: habitualmente sigue un orden anatómico ascendente a través de los ganglios que acompañan a los vasos cólicos. Alrededor del 40% de los casos presentan afección ganglionar en el momento del diagnóstico
- Hematógena: ocurre a través de los vasos de la pared colorrectal y, mediante el drenaje venoso portal, al hígado, que es el órgano más frecuentemente afectado por metástasis en el cáncer de colon. Los tumores del tercio inferior del recto drenan en la cava inferior, por lo cual pueden causar metástasis pulmonares, óseas, cerebrales, etc., en ausencia de metástasis hepáticas
- Por contigüidad: puede determinar invasión y/o fistulización de órganos vecinos como asas intestinales, vejiga urinaria, vagina, etc.
- Peritoneal: poco frecuente, pero de pronóstico infausto. (p.619)

Existen dos tipos de metástasis: las sincrónicas, las cuales se diagnostican en conjunto con la lesión tumoral primaria. Asimismo, el otro tipo es la metástasis metacrónica son las que se descubren luego de realizado el diagnóstico o de la resección del tumor y suelen clasificarse en tempranas que aparecen antes de los 12 meses o tardías que suelen surgir después. (Dávila, Palacios, y Naranjo, 2017)

El tipo de lesiones sincrónicas presentan un peor pronóstico oncológico que las metacrónicas, esto debido a que son biológicamente más agresivas y, por ende, tienen un comportamiento tumoral más impredecible. Esto es un gran reto terapéutico para el médico, no solo por lo expuesto anteriormente, sino por el hecho de que en estos pacientes la lesión tumoral primaria se encuentra asociada, la cual se debe resear lo más rápido posible. (Dávila, Palacios y Naranjo, 2017)

El principal sitio de metástasis colorrectal es el hígado, por lo que ya se ha considerado como un cáncer estadio IV, donde generalmente, solo de un 15 a un 20% de estos pacientes en este estudio se podrían someter a una cirugía con intención curativa, la mayoría de ellos podría recibir únicamente tratamientos paliativos. Sin embargo, actualmente, se han generado nuevos esquemas con quimioterapia y se ha podido observar una gran reacción sistémica en las metástasis hepáticas. (Dávila, Palacios y Naranjo, 2017)

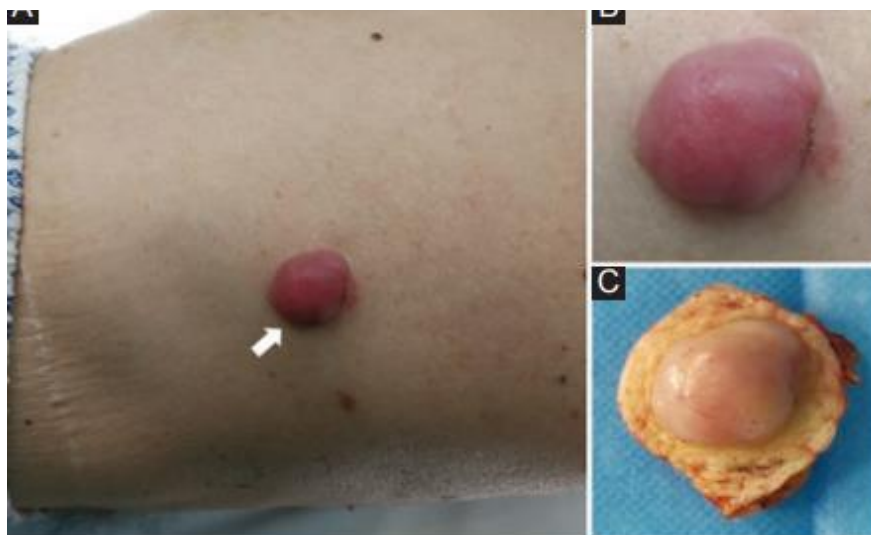
*Figura 24. Clasificación de las metástasis hepáticas de origen colorrectal.*



Nota: Dávila, Palacios, y Naranjo, 2017

Como se mencionó anteriormente, en el cáncer colorrectal el sitio con más probabilidades de presentar cáncer con metástasis es el hígado. Igualmente, puede haber una leve posibilidad de presentar metástasis cutáneas, las cuales tienen una incidencia no mayor a 5%. Estas metástasis suponen un 2% de todos los tumores de la piel y con frecuencia, suelen aparecer junto con metástasis en otros órganos. Asimismo, los cánceres que sí presentan con más frecuencia metástasis en piel son el melanoma, cáncer de mama, cáncer de vías respiratorias altas, siendo el cáncer colorrectal un origen muy extraño de metástasis cutánea. (Beltrán, et al, 2018)

*Figura 25. A. Lesión cutánea en la región lateral de la pared abdominal, B. lesión cutánea modular y C. pieza quirúrgica tras exéresis radical.*



Nota: Beltrán, et al, 2018

## **Factores de riesgo**

### **Genéticos**

Vázquez y Rosales (2014), mencionando a Fearon y Vogelstein (1990), quienes plantearon un modelo genético de tumorigénesis como un proceso secuencial el cual fue llamado secuencia adenoma-carcinoma, explican:

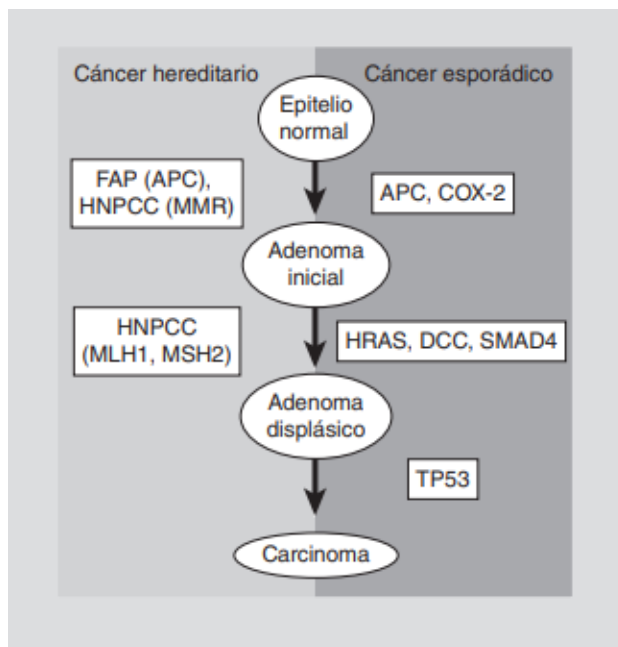
Que la acumulación de mutaciones germinales y somáticas condiciona las características del tumor. Este modelo establece que el CCR es el resultado de mutaciones en genes con importantes funciones como la regulación de la proliferación celular o en la reparación del daño del ADN; que se requiere mutaciones en más de un gen, y que la secuencia de las mutaciones es importante para determinar la progresión del CCR.

Los genes que participan en este modelo genético se dividen en dos clases: genes supresores de tumor (APC, DCC y TP53) y oncogenes, como K-RAS y CTNNB1. Los genes supresores de tumor codifican para proteínas que inhiben la proliferación celular o promueven la apoptosis. Estos genes a menudo son inactivados durante la carcinogénesis colorrectal. Por el contrario, los oncogenes son versiones activadas de protooncogenes, los cuales inducen la proliferación celular. Una vez activados, los oncogenes pueden acelerar el crecimiento celular y contribuir a la formación del tumor.

Existen dos mecanismos independientes que pueden conducir el desarrollo del CCR. El primero es iniciado por la inactivación mutacional del gen supresor de tumor APC, el cual es responsable de la poliposis adenomatosa familiar (FAP) y de aproximadamente el 85% de los CCR esporádicos. Algunos de estos carcinomas se desarrollan tras la activación mutacional de  $\beta$ -catenina (CTNNB1) (actividad normalmente regulada por APC). El segundo mecanismo es iniciado a través de la inactivación de una familia de genes supresores de tumor involucrados en la reparación del daño al ADN, conocidos como genes MMR o Mismatch, en donde se incluyen el homólogo humano mutS (MSH2), homólogo 1 humano mutL (MLH1) y el gen de segregación posmeiótica aumentada de tipo 2 (PMS2).

Se han encontrado mutaciones en estos genes tanto en individuos con CCR esporádico como hereditario (cáncer colorrectal hereditario no poliposo [HNPCC], y mutaciones en aproximadamente el 15% de los CCR esporádicos. Se ha descrito además inactivación mutacional de otros genes supresores de tumor como DPC4/SMAD4 y activación mutacional de oncogenes como COX-2, los cuales están presentes en etapas tardías de la formación de CCR. (p.155)

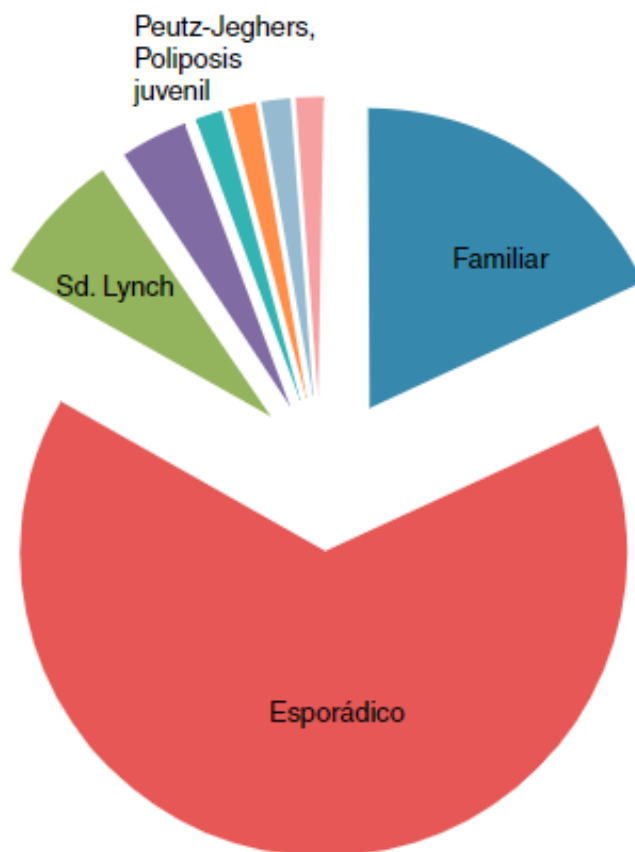
Figura 26. Modelo genético del cáncer colorrectal.



Nota: Vázquez y Rosales, 2014

El cáncer colorrectal es una enfermedad muy habitual que llega a ocasionar un alto costo social y morbimortalidad. Es conocido que, para hacer frente a este tipo de neoplasias, la prevención y el diagnóstico temprano, juegan un papel muy importante en la detección del cáncer. Los distintos factores de riesgo se tienen muy identificados en la actualidad, tal como la historia familiar, que es uno de los más frecuentes y se cree que alrededor del 5% de los pacientes que tienen este padecimiento tienen síndromes hereditarios como lo son poliposis adenomatosa familiar o cáncer de colon hereditario sin presencia de poliposis (síndrome de Lynch). (Rodríguez, García, Otero, López y Campo, 2018)

Figura 27. Formas de presentación del cáncer colorrectal.



Nota: Blesa, et al, 2010.

Si se tienen familiares de primer grado, los cuales hayan tenido cáncer colorrectal, hay un mayor riesgo de padecerlo, aún más si este pariente lo obtuvo antes de los 60 años o si más de un familiar ha tenido la enfermedad, a cualquier edad. Generalmente, entre los 5 y los 40 años de edad, ocurre la poliposis adenomatosa familiar, la cual es una enfermedad poco conocida, es autosómica dominante, causada por una mutación en el gen APC y está caracterizada por presentar miles de estos pólipos adenomatosos. El cáncer llega a presentarse en uno o más de estos pólipos y puede empezar alrededor de los 20 años y manifestarse en casi todas las personas a los 40 años. (Hano, Wood, Galban y Abreu, 2011)

Actualmente, se ha definido otro tipo de gen asociado a esta enfermedad, el MYH, el cual es promotor de una cantidad significativa de pólipos adenomatosos, los cuales no están relacionados al gen APC y que además presentan una herencia autosómica recesiva y un fenotipo

atenuado. Igualmente, estos pacientes además de presentar adenomas colorrectales pueden presentar otro tipo de enfermedades como hiperplasias de glándulas fúndicas, adenomas duodenales, osteomas, quistes epidérmicos, entre otros. (Alfaro, et al, 2009)

Generalmente, el paciente que llegue a heredar el gen de la PAF, suele estar asintomático hasta la pubertad. Igualmente, los pólipos pueden llegar a aparecer en los primeros años de vida y poder diagnosticarse alrededor de los 36 años. Por otra parte, los pacientes además de presentar los síntomas digestivos pueden presentar otros síntomas extradigestivos. Existen otras variantes del gen PAF que anteriormente no se consideraban como variantes, las cuales son el síndrome de Gardner y el síndrome de Turcot. (Nacif, Caballero, Gutiérrez y Méndez, 2006)

El síndrome de Gardner es una variante de la PAF, es una enfermedad autosómica dominante, que se caracteriza por presentar muchos pólipos a nivel intestinal, los cuales tienen un alto potencial de malignidad y puede presentar algunas manifestaciones extraintestinales donde se pueden incluir los osteomas múltiples, tumores del tejido conectivo, carcinoma de tiroides e hipertrofia del epitelio pigmentado de la retina, también es muy frecuente observar en estos casos la presencia de dientes supernumerarios retenidos y odontomas. (Quintana, Pinilla y Quintana, 2012)

Según Chimenos, Pascual, Blanco y Finestres (2004), el síndrome de Gardner presenta manifestaciones clínicas que se definen como:

Osteomas: son lesiones osteogénicas benignas caracterizadas por proliferación lenta de hueso compacto o medular. Pueden ser centrales, periféricos o extraesqueléticos. Los osteomas centrales proceden del endostio los periféricos del periostio y los extraesqueléticos se desarrollan en tejidos blandos, como un músculo. La lesión puede suceder en más de un hueso o con más de un osteoma en un único hueso. En la región maxilofacial, el tipo perióstico puede aparecer tanto externamente como en los senos paranasales. Es más frecuente en los senos frontales y etmoideo que en los senos maxilares. Estructuralmente los osteomas pueden dividirse en tres tipos, según estén compuestos por hueso compacto, por hueso medular o por una combinación de hueso compacto y medular. (p.403)

Poliposis intestinal: la poliposis adenomatosa familiar del colon es el síndrome más frecuente entre las poliposis hereditarias (1/8000). La mayoría de los individuos tienen una historia familiar de esta patología, pero hasta un 30% de los pacientes pueden presentar una nueva mutación dominante (mutación “de novo”) y ser el primer miembro afecto de su familia. Los pólipos suelen desarrollarse con posterioridad a los osteomas. La mayoría aparecen durante la segunda y tercera décadas de la vida. Su transformación maligna es un dato constante, que solo depende del tiempo. En la pubertad, la tasa de malignización es del 5%, con un incremento que alcanza el 50% a los 30 años y el 100% de los casos en pacientes de más de 50 años de edad. Además, el síndrome de Gardner se asocia con la presencia de pólipos en cualquier tramo del tubo digestivo, que, a su vez, pueden malignizarse. (p.404)

Hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina (HCEPR): hasta un 74% de los pacientes con poliposis familiar adenomatosa (PFA) presentan una hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, lo que se detecta con facilidad mediante oftalmoscopia. Como no es frecuente que un individuo normal presente este tipo de lesiones, su detección, junto a algunos de los datos clínicos ya mencionados, debe hacer pensar en la posibilidad de un síndrome de Gardner. (p.405)

*Figura 28. Masas óseas con bordes bien definidos adheridas a hueso cortical de maxilar superior e inferior.*



Nota: Restrepo y Molina, 2012.

El síndrome de Gardner, FAP, síndrome de Turcot y formas atenuadas de poliposis familiar son los 4 fenotipos que están asociados a una mutación del gen APC. Estos cuatro fenotipos según la evidencia clínica muestran una mutación asociada en el cromosoma 5q21. Sin embargo, como se dijo anteriormente, el síndrome de Gardner puede presentar pólipos del colon y osteomas. Igualmente, tanto el síndrome de Gardner como el de Turcot llegan a presentar manifestaciones cutáneas, solo que el SG presenta quistes epidérmicos a diferencia del ST que presenta maculas café con leche. (Juhn y khachemoune, 2010)

*Tabla 6. Diagnóstico diferencial del síndrome de Gardner.*

Enfermedad	Hallazgos claves	Hallazgos asociados	Manifestaciones cutáneas
FAP	Enfermedad autosómica dominante caracterizada por desarrollo temprano de cientos o miles de adenomas tubulares en el intestino grueso	Hipertrofia congénita del pigmento del epitelio retiniano (signo inicial de FAP) Pólipos en el tracto gastrointestinal superior	Quistes epidérmicos
Sd de Turcot	Múltiples pólipos adenomatosos colorectales.  Menos de 100 pólipos intestinales	Tumor en el cerebro (meduloblastoma)	Medulas café con leche, carcinoma de células basales
FAP atenuada	Menos de 100 pólipos adenomatosos en el colon.  El lado derecho del colon es el que está más comprometido.  El recto generalmente está respetado.	Puede presentar pólipos gástricos u osteomas mandibulares  Generalmente diagnosticado en forma tardía (edad media 44 años)	
Cáncer colorrectal no poliposis hereditario	Alto riesgo de carcinomas colorectales y endometriales y carcinomas de estómago, páncreas, intestino delgado, ovario, tracto hepatobiliar, cerebro y tracto urogenital superior	Clasificado por los criterios de Amsterdam I o II	

Nota: Juhn y khachemoune, 2010.

En cuanto al diagnóstico para el síndrome de Gardner, si las manifestaciones intestinales, cutáneas y óseas se presentan justas, es claro que se está al frente de este tipo de síndrome. Hay

otros síndromes que llegan a presentar también pólipos intestinales con el síndrome de Cowden, que también se acompaña de triquilemomas, síndrome de Turcot que está asociado a tumores malignos del sistema nervioso central y también, el síndrome de Peutz-Jeghers, el cual presenta pólipos gastrointestinales hemorrágicos. Por otra parte, el tratamiento para los pólipos colónicos es la resección, diferente a lo que se hace con los osteomas, los cuales no necesitan ser extirpados excepto cuando causan algún síntoma o por razones cosméticas. (Restrepo y Molina, 2012)

El síndrome de Turcot se caracteriza por una asociación de tumores primarios neuroepiteliales del sistema nervioso central (SNC) (Meduloblastomas y glioblastomas) y poliposis adenomatosa colorrectal. Los tumores asociados al SNC pueden aparecer en las primeras décadas de vida. Los patrones de herencia de este síndrome son difíciles de determinar, ya que posee alteraciones genéticas propias y que existen al menos dos subtipos. El tipo I que se asocia a mutaciones en los genes MMR reparadores de la cadena de ADN y el tipo II que presenta mutaciones en el gen APC y las lesiones colónicas se parecen a las de poliposis múltiple familiar. (Berredá, Chu y Herrera, 2019)

Las características clínicas que se asocian con esta enfermedad son las siguientes: el paciente que presenta el tumor además de esto presenta manchas de color café con leche en varias partes del cuerpo, también, se presentan trastornos del tubo digestivo, diarrea de tipo sanguinolenta y puede presentar síntomas nerviosos y ópticos por las compresiones que pueda generar el tumor en el SNC. (Roldán, Triviño y Bolaño, 2014)

El cáncer colorrectal hereditario no polipoideo (síndrome de Lynch) se obtiene de forma autosómica dominante y es responsable del 3 al 4% del cáncer colorrectal, llega a darse en edades tempranas. Por otra parte, las mujeres que presentan esta enfermedad pueden tener un elevado riesgo de padecer cáncer de endometrio y de ovario, también se llega a sospechar si algún familiar ha tenido algún otro cáncer que se pueda asociar con esta mutación genética, como, por ejemplo, cáncer de intestino delgado o renal. (Hano, Wood, Galban y Abreu, 2011)

Para Blesa, et al, (2010) desde el punto de vista conceptual, se presentan tres estrategias para identificar a los pacientes que tienen síndrome de Lynch: “a) La utilización de criterios clínicos, b) el empleo de técnicas moleculares: inestabilidad de microsátélites (IMS) e inmunohistoquímica (IHQ), y c) la combinación de ambas”. Se han utilizado varios criterios para poder identificar familias que presenten este síndrome.

Se han utilizado los criterios de Ámsterdam tanto el I como el II, el criterio I se utilizó para establecer una definición del síndrome y con esto se puso identificar su base genética, este criterio solo tomaba en cuenta el cáncer colorrectal. Para Ámsterdam II se incluían los tumores extracolónicos que estuvieran asociados al síndrome. Por otra parte, debido a la baja sensibilidad de los criterios de Ámsterdam se diseñaron los criterios Bethesda. (Blesa, et al, 2010)

*Tabla 7. Criterios de Ámsterdam y Bethesda revisados.*

<p><b>Criterios de Amsterdam I</b></p> <p><i>Por lo menos tres miembro de la familia con cáncer colorrectal deben estar afectados y deben cumplirse los siguientes criterios:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Existe una relación de primer grado entre al menos dos afectos.</li> <li>Al menos dos generaciones consecutiva: están afectadas.</li> <li>Al menos un Cáncer colorrectal se ha diagnosticado antes de los 50 años.</li> <li>La poliposis adenomatosa familiar ha sido excluida.</li> </ul> <p><b>Criterios de Bethesda revisados para testar tumores colorrectales con inestabilidad de microsátélites.</b></p> <p><i>Los tumores detectados en el individuo deben ser diagnosticados por IMS en situaciones siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cáncer colorrectal diagnosticado en pacientes antes de los 50 años.</li> <li>Independientemente de la edad del individuo existe la presencia de cáncer colorrectal sincrónico, metacrónico u otros tumores asociados a CCHNP.</li> <li>Cáncer colorrectal con H-IMS diagnosticado histológicamente antes de 50 años.</li> <li>Cáncer colorrectal diagnosticado en uno o varios familiares de primer grado afectados con CCHNP o tumores relacionados, y que fueron diagnosticados antes de los 50 años de edad.</li> <li>Cáncer colorrectal diagnosticado en dos o más familiares de primer o de segundo grado e independientemente de la edad.</li> </ul>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Nota: Blesa, et al, 2010

## **Sociales**

Como se sabe, hay factores que tienen una relación directa con el CCR como las alteraciones genéticas hereditarias, que son responsables del 15% de los casos. Sin embargo, existen, además, otros factores de riesgo que son determinados fundamentalmente por algunos hábitos de vida como lo son: la composición de la dieta, la actividad física, el uso inadecuado de medicamentos, consumo de alcohol y tabaco, los cuales son causantes de hasta el 85% de los casos. Igualmente, están los determinantes distales, como las condiciones estructurales y sociales, las cuales llegan a tener una relación indirecta con el CCR. (Jurado, Bravo, Guerrero y Yépez, 2014)

Las condiciones socioeconómicas de las poblaciones se pueden considerar como determinantes sociales, ya que llegan a influir en los hábitos y las costumbres de las personas, esto

hace que haya una gran variabilidad en morbilidad por CCR, según el nivel de desarrollo que los países tengan. Es por esto que en poblaciones que presentan altos ingresos como Europa o Norte América, la mortalidad por CCR es de unas 10 veces mayor que en otros países, debido al alto consumo que tienen de carnes rojas, de grasa animal o ya sea por el tabaquismo o el alcoholismo. Por otra parte, los países que tienen entradas emergentes como Asia o África, presentan una dieta caracterizada por estar basada en alimentos que poseen fibra y que tiene poca grasa. (Jurado, Bravo, Guerrero y Yépez, 2014)

Aquellas personas que son fumadoras presentan un riesgo mayor de hasta un 30% a un 40% de presentar cáncer colorrectal, debido a sustancias que pueden llegar hasta el estómago y causar la enfermedad. Igualmente, las personas con sedentarismo, poca actividad física, aquellos que presentan obesidad o que ingieren medicamentos como laxantes, llegan a tener al igual un riesgo muy alto de padecer esta neoplasia. (Hano, Wood, Galban y Abreu, 2011)

### **Prevención**

Todas las enfermedades crónicas, al igual que el cáncer, presentan un origen que se puede dar por muchas causas. Los estilos de vida y diferentes factores tanto ambientales como laborales o sociales tienen un papel importante en el bienestar o en la enfermedad, por lo que las mejores estrategias para mejorar la salud de las personas están apoyadas en la prevención de estos factores. (Salas, Peiró, 2013)

Para la prevención del cáncer se utilizan estrategias que se basan en la disminución de los factores de riesgo (prevención primaria) y en el diagnóstico prematuro del cáncer (prevención secundaria). Una exposición a los factores de riesgo ya sean los que pueden tener capacidad de modificación como actividades físicas o aquellos que no tienen capacidad individual como ejemplo los factores ambientales, llegan a ser distintos entre la población tanto por nivel socioeconómico como por género u otras variables sociales, por lo tanto, esto hace que se produzcan características distintas en el cáncer. (Salas, Peiró, 2013)

La mejor manera para prevenir el cáncer colorrectal tiene mucho que ver con la actividad física combinada con una buena alimentación que sea rica en fibra dietética. Además, se puede confirmar que, al reducir la ingesta de carnes rojas, embutidos o cualquier producto cárnico de la dieta y una disminución considerable de peso van a contribuir con la prevención de esta enfermedad en la población. Con esto se logra identificar patrones (actividad física, dieta), los cuales pueden

ser modificables de forma preventiva, generalmente, en pacientes que presenten mayores riesgos como la obesidad y la grasa abdominal. (Pérez, 2011)

Hay otras estrategias que pueden ayudar con la disminución del desarrollo del cáncer colorrectal, como lo son la quimiopprofilaxis con ácido acetilsalicílico o inhibidores de la Cox-2. Igualmente, las modificaciones en los factores ambientales, ya que hay muchas diferencias geográficas en lo que es la incidencia y mortalidad de este tipo de cáncer entre varios países y razas a nivel mundial. Se ha podido observar el aumento de este cáncer en los emigrantes que proceden de áreas de bajo riesgo una vez se mudan a zonas de alto riesgo, debido a la influencia que tienen los diversos factores ambientales en su desarrollo. (Rodrigo y Riestra, 2007)

### **Diagnóstico temprano**

Para el diagnóstico de cáncer de colon y de pólipos adenomatosos, se utiliza la colonoscopia con toma de biopsia para lograr hacer la confirmación histopatológica. Se considera un estudio invasivo y con el cual se logra visualizar el colon por completo. Se hizo una comparación al utilizar un sigmoidoscopio flexible contra la colonoscopia, el cual reportó una sensibilidad del 60% al 70% para lo que es cáncer de colon y de adenomas avanzados. Este se indica más que todo como un estudio inicial para los grupos con alto riesgo, con el fin de lograr la visualización completa del colon. (Acosta, et al, 2009)

La sigmoidoscopia flexible se utiliza para detectar el cáncer colorrectal y los polipos adenomatosos con una inserción de endoscopio entre 40 y 60 cm. La limitación que presenta es que solo examina el colon izquierdo y es muy raro que necesite sedación. Los ensayos clínicos sobre la sigmoidoscopia flexible, demuestran que puede haber una reducción del 60% a 80% de mortalidad debido al cáncer colorrectal. Este estudio es recomendable realizarlo cada cinco años independientemente del resultado que arroje la prueba de búsqueda de sangre oculta. (Acosta, et al, 2009)

Se considera que el grupo que puede tener mayor riesgo son aquellas personas que presentan al menos 1 familiar de primer grado (FPG) ya sean padres, hermanos o hijos que sean menores de 60 años y tengan CCR, también aquellos que presentan  $\geq 2$  FPG con CCR, a ellos se les recomienda realizar desde los 40 años una colonoscopia de cribado cada 5 años. Los sujetos que presentan 1 FPG el cual fue diagnosticado antes de los 60 años  $\geq 2$  familiares de segundo grado, (tíos, sobrinos)

se le recomienda realizarse el mismo cribado 10 años antes del familiar con CCR más joven. (Balaguer, 2014)

## Tratamiento interdisciplinario

### Cirugía

Se cree que la única posibilidad que se encuentra hasta el momento para la cura del carcinoma colorrectal es la resección quirúrgica. Es importante clasificar el tipo de carcinoma para así establecer el tratamiento quirúrgico de acuerdo con la extensión de la diseminación. Actualmente, las instituciones prefieren utilizar el modelo de clasificación TNM, este registra más información del tumor primario, los ganglios linfáticos y las metástasis a distancia. (Charúa, 2008)

*Tabla 8. Estadios del cáncer colorrectal.*

#### Tumor primario (T)

- Tx No se puede evaluar el tumor primario.
- T0 No hay evidencia de tumor primario.
- Tis Carcinoma *in situ*: intraepitelial o invasión de la lámina propia.
- T1 Tumor invade la submucosa.
- T2 Tumor invade la muscular propia.
- T3 El tumor invade a través de la muscular propia hasta la subserosa o hasta los tejidos pericólicos no peritonizados o tejidos perirrectales.
- T4 El tumor invade directamente otros órganos y estructuras y/o perfora el peritoneo visceral.

#### Ganglios linfáticos (N)

- Nx No se pueden evaluar los ganglios.
- N0 No hay indicios de metástasis a ganglios regionales.
- N1 Metástasis en uno a tres ganglios regionales.
- N2 Metástasis en cuatro o más ganglios regionales.

#### Metástasis a distancia (M)

- Mx No se pueden evaluar metástasis.
- M0 Ausencia de metástasis a distancia.
- M1 Metástasis a distancia.

Nota: Charúa, 2008

Tabla 9. Correlación de los estadios con la clasificación de TNM.

Estadios TNM	Características
Estadio 0	Tis, N0, M0
Estadio I	T1, N0, M0 T2, N0, M0
Estadio IIA Estadio IIB	T3, N0, M0 T4, N0, M0
Estadio IIIA Estadio IIIB Estadio IIIC	T1-2, N1, M0 T3-4, N1, M0 T1-4, N2, M0
Estadio IV	T1-4, N0-2, M1

Nota: Charúa, 2008

Para Calva y Acevedo (2009), la cirugía como ya se dijo es fundamental para el tratamiento del cáncer colorrectal. Aproximadamente, del 70 al 80% de los pacientes presentan tumores que pueden ser eliminados con intención curativa. La radioterapia, quimioterapia o ambos son ventajosos en diferentes pacientes seleccionados. Aquellos pacientes que han sido intervenidos a la resección por enfermedad localizada, la supervivencia de vida a los cinco años es de 90%. Los lugares más frecuentes que presentan recaída son el hígado, abdomen y pulmón. La recomendación útil para el seguimiento luego de la resección incluye:

1. Visitas al médico cada tres a seis meses durante tres años con disminución de la frecuencia a partir de entonces.
2. Colonoscopia cada tres a cinco años dependiendo de los hallazgos, con vigilancia permanente después de cinco años.
3. Niveles séricos de antígeno carcinoembrionario (ACE) cada tres meses durante cinco años.

Hay varias opciones quirúrgicas utilizadas para el cáncer colorrectal, las cuales son hemicolectomía derecha, colectomía transversa, hemicolectomía izquierda, sigmoidectomía, resección anterior baja y ultrabaja de recto y la amputación abdominoperineal. Estos

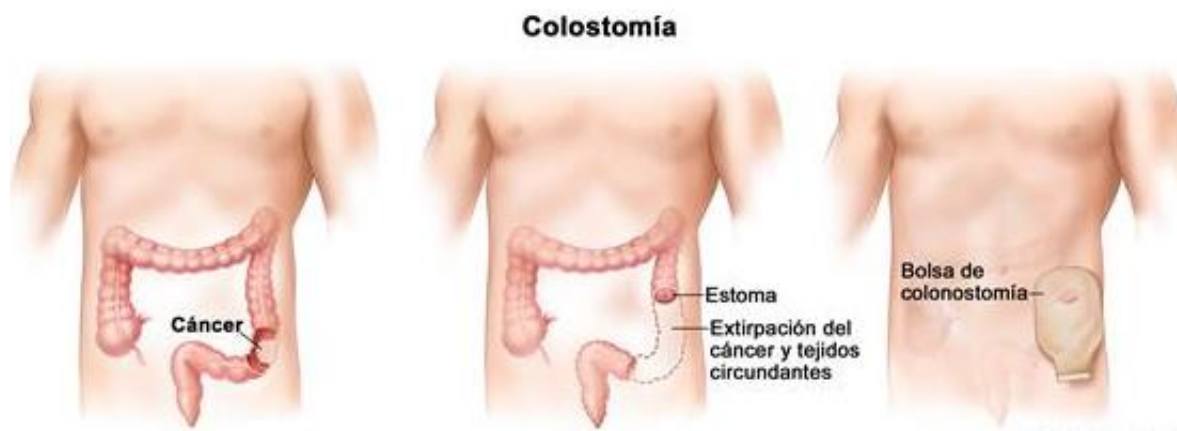
procedimientos se pueden realizar por cirugía laparotómica o por cirugía laparoscópica. (Balibrea, et al, 2007)

La resección del segmento cólico o la realización de una colostomía terminal, son técnicas que demandan una reintervención para lograr una reconstrucción del tránsito intestinal. Por otra parte, la reconstrucción de la continuidad se hace en menos del 60% de los pacientes. Las alternativas para evitar realizar una estoma son la colectomía subtotal o la colectomía segmentaria. (Balagué, et al, 2005)

Según Belmonte, Castañeda, Cosme, Guerrero y Jean, 2008, las principales ventajas de la colectomía laparoscópica fueron demostradas en patologías benignas y a corto plazo tienen como ventajas:

Recuperación temprana de la función intestinal, una corta estancia hospitalaria, un menor requerimiento de analgésicos, una menor incidencia de infección y complicaciones de herida quirúrgica y reincorporación más rápida a sus actividades normales. A largo plazo, las ventajas son una menor incidencia de hernias incisionales y menor incidencia de hernias incisionales y menor incidencia de obstrucción intestinal. (p.93)

*Figura 29. Cirugía de cáncer de colon con colostomía.*



Nota: The Oncology Institute of Hope & Innovation, 2020.

## Radioterapia

Para Besa, 2013, la radioterapia se puede definir como:

La aplicación de radiaciones ionizantes con el fin de eliminar un crecimiento celular anormal o desregulado. Su efecto se produce mediante la transferencia de energía en forma de ondas electromagnéticas o particulares, que producen un cambio químico, ionización, cuyo efecto principal es la ruptura del material genético de las células, ADN, conducente a detener la multiplicación celular y producir su muerte. La sensibilidad o respuesta a la radiación es diferente para los diferentes tejidos, sean estos tejidos sanos o tumorales. La diferencia en la respuesta tisular a la radiación genera una ventana terapéutica que permite eliminar el tejido tumoral, minimizando el daño a los tejidos sanos. (p.705)

Las radiaciones que se utilizan en la clínica diaria pueden venir de isotopos radioactivos que están comúnmente en la naturaleza, como lo es el Cobalto-60 o ser creadas de forma artificial como los rayos X. Hay dos tipos de radioterapia: la teleterapia o irradiación a distancia y la braquiterapia o irradiación en contacto. La teleterapia se suele administrar por medio de unidades cobaltoterapia o aceleradores lineal, donde el paciente debe colocarse a una distancia determinada de la fuente radiante y la braquiterapia se realiza colocando el material radiactivo en el seno del tumor (intersticial), aprovechando los orificios naturales (endocavitaria) o intracelularmente (metabólica). (Algara, Blanch, Domínguez, Foro y Verdú, 2002)

*Figura 30. Acelerador lineal utilizado en teleterapia y microselectron HDR para el tratamiento con braquiterapia.*



Nota: Algara, Blanch, Domínguez, Foro y Verdú, 2002.

Se puede encontrar además la radioterapia curativa, la cual tiene como finalidad eliminar o erradicar el tumor, esta se puede dividir en:

- Radioterapia radical o exclusiva: la radioterapia es una excelente alternativa a la cirugía en diferentes tumores iniciales (Cánceres de cabeza y cuello, pulmón o próstata). La radioterapia se administra en varias sesiones, mientras que la cirugía se hace en un solo día. La radioterapia permite un menor impacto estético y funcional (por ejemplo, en el cáncer de próstata, prostatectomía tiene más probabilidad de causar incontinencia urinaria o impotencia sexual)
- Radioterapia complementaria: se administra además de la cirugía, radioterapia preoperatoria o neoadyuvante: la radioterapia-quimioterapia concomitante preoperatoria es el tratamiento estándar en tumores localmente avanzados (cánceres de cabeza y cuello, pulmón, esófago, cérvix uterino, recto). La administración preoperatoria de radioterapia y/o quimioterapia simultáneamente permitir la reducción del tumor y facilitar la cirugía. Radioterapia postoperatoria o adyuvante: la radioterapia es el tratamiento complementario en diversos tumores (por ejemplo, 90% pacientes con cáncer de mama reciben radioterapia postoperatoria). La cirugía como tratamiento único presenta mayor porcentaje de recidivas, por ello se indica radioterapia postoperatoria, para mejorar los índices de recidivas locales. Se utiliza en la gran mayoría de cánceres. (Rizo, Najera y Arenas, 2016)

Asimismo, se halla la radioterapia paliativa esta tiene como propósito mejorar o aliviar los síntomas provocados por el tumor o por la metástasis. Dentro de esta se puede encontrar la radioterapia analgésica que se utiliza para aliviar el dolor y se utiliza esencialmente para metástasis óseas. En cuidados paliativos es la indicación más frecuente que se utiliza, radioterapia desobstructiva que se utiliza para el síndrome de la vena cava superior, radioterapia descompresiva utilizada en compresión medular y la radioterapia hemostática se usa para detener sangrados de un tumor, por ejemplo, cérvix, endometrio y vejiga. (Rizo, Nájera y Arenas, 2016)

Tabla 10. Efectos agudos, durante la radioterapia e inmediatamente después y efectos tardíos.

Efectos agudos durante radioterapia e inmediatamente después		Efectos tardíos	
Generales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cansancio, poca energía</li> <li>• Poco apetito</li> </ul>	Cerebro	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteración memoria tempranas</li> <li>• Disminución capacidad intelectual</li> <li>• Edema cerebral</li> </ul>
Piel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritema</li> <li>• Hiperpigmentación</li> <li>• Ulceración</li> </ul>	Cabeza y cuello	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daño a dentadura secundario sequedad y falta de higiene</li> <li>• Disfagia</li> <li>• Rigidez cuello</li> <li>• Linfedema submentoniano: papadax </li> </ul>
Cerebro	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caída de cabello</li> <li>• Cefalea</li> <li>• Náuseas-Vómitos</li> <li>• Somnolencia</li> </ul>		
Cabeza y cuello	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mucositis, Ulceración de mucosa, dolor para comer</li> <li>• Sequedad bucal</li> <li>• Alteración del sabor</li> <li>• Disfonía</li> </ul>	Tórax	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrosis pulmonar</li> <li>• Disminución de capacidad pulmonar</li> <li>• Estenosis esofágica</li> </ul>
Tórax	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumonitis - tos seca, fiebre, disnea</li> <li>• Esofagitis</li> <li>• Disfagia</li> </ul>	Abdomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distensión abdominal</li> <li>• Intolerancia a alimentos</li> <li>• Diarrea frecuente</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulceración gástrica</li> <li>• Insuficiencia renal</li> <li>• Insuficiencia hepática</li> <li>• Obstrucción intestinal</li> </ul>
Abdomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Náuseas – Vómitos</li> <li>• Distensión abdominal</li> <li>• Diarrea</li> </ul>	Pelvis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distensión abdominal</li> <li>• Intolerancia a alimentos</li> <li>• Diarrea frecuente</li> <li>• Cistitis, hemorragia</li> <li>• Rectitis hemorrágica</li> <li>• Obstrucción intestinal</li> </ul>
Pelvis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea</li> <li>• Cistitis, dolor al orinar</li> <li>• Aumento de frecuencia de orina</li> </ul>		

Nota: Besa, 2013.

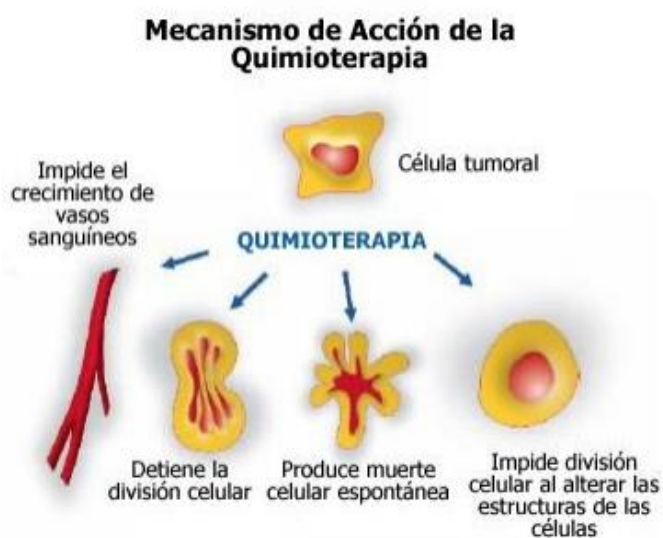
### **Quimioterapia**

Según el Instituto Nacional de Cáncer (NCI), la quimioterapia suele funcionar al generar una lentitud en el crecimiento de las células cancerosas, las cuales crecen y se dividen con rapidez. La quimioterapia se utiliza comúnmente para curar el cáncer, reducir las posibilidades de una regresión, para detenerlo o simplemente hacer lento su crecimiento. Además, puede utilizarse también para distinguir los tumores que pueden generar dolor u otras afecciones. (Instituto Nacional del Cáncer, 2015)

La quimioterapia se utiliza constantemente para tratar muchas variedades de cáncer. Para muchas personas, esta terapia es la única que reciban, aunque comúnmente, la quimioterapia no se utiliza del todo sola, sino, que igualmente los pacientes son tratados con otros tipos de medicamentos. Los tipos de medicamentos que se necesiten dependerán del tipo de cáncer que posea el paciente, si se ha diseminado o si la persona presenta otros problemas de salud. (NCI, 2015)

La quimioterapia tiene como objetivo interrumpir directamente el crecimiento celular del tumor, haciendo que las células sean incapaces de cumplir con su proceso de duplicación o iniciando artificialmente la apoptosis, el cual es un proceso normal de muerte celular. Las células tumorales, en el caso de la apoptosis, pueden llegar a ser resistentes o pueden reproducirse más rápido que la cantidad de células que van muriendo, haciendo que pueda surgir el crecimiento de un tumor. (American Brain Association, 2014)

*Figura 31. Mecanismo de quimioterapia.*



Nota: Brenes, 2019

Para Cajaraville, Carreras, Massó y Tamés, 2001, existen distintos tipos de quimioterapia:

Quimioterapia adyuvante: administración de un tratamiento (con agentes antineoplásicos, hormonales o biológicos) después de que el tumor primario ha sido tratado mediante un método local, bien cirugía o radioterapia. También puede administrarse cuando el tumor primario se ha eliminado mediante antineoplásicos, como ocurre en el tratamiento de las leucemias agudas.

Quimioterapia neoadyudante o primaria: indica el uso de quimioterapia como tratamiento inicial de pacientes que presentan un tumor localizado para el cual existe la alternativa de un tratamiento local, pero que no es totalmente efectivo.

Quimioterapia de inducción: es la utilizada como tratamiento primario a pacientes que presentan enfermedad avanzada y para los cuales no hay tratamiento alternativo. (p. 1174-1175)

La ventaja principal que posee la quimioterapia en comparación con la cirugía y la radioterapia es la capacidad que tiene de llegar a la gran mayoría de células del cuerpo.

Algunas veces, esta terapia se suele administrar en partes del cuerpo concretas para poder tratar la enfermedad localizada o en los conocidos santuarios, los cuales son áreas del cuerpo como el SNC o los testículos, donde es muy difícil que los antineoplásicos puedan llegar bien y cumplir con su función. (Cajaraville, Carreras, Massó y Tamés, 2001)

Las finalidades de la quimioterapia son fundamentalmente dos y pueden variar dependiendo del tipo de tumor, de la fase en que se encuentra o el estado que presenta el paciente:

Curativa: en este caso, la intención de la quimioterapia es curar la enfermedad, pudiéndose emplear como tratamiento único o asociado a otros. Un paciente se considera curado cuando no existe evidencia de las células tumorales durante mucho tiempo.

Paliativa: se pretende controlar los síntomas producidos por el tumor. Su objetivo primordial es mejorar la calidad de vida del enfermo y si fuera posible, aumentar también su supervivencia. (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018)

Tabla 11. Clasificación de los tumores en función a su respuesta a la quimioterapia.

Posible curación inducida por QT	Tumores en los que hay respuesta a la QT en estadios avanzados pero no-curación
Leucemias agudas Linfoma de Hodgkin Cáncer de testículo Cáncer microcítico de pulmón Neuroblastoma Tumor de Wilms Sarcoma de Ewing Coriocarcinoma Linfomas de grado intermedio Linfoma linfoblástico Linfoma de Burkitt	Leucemias crónicas Cáncer de vejiga Cáncer de mama Cáncer de endometrio y cervical Mieloma múltiple Linfomas de bajo grado Cáncer de cabeza y cuello Glioblastoma multiforme Sarcoma de partes blandas Cáncer gástrico Cáncer colorrectal
Posible curación inducida por QT adyuvante o neoadyuvante	Tumores que presentan pobre respuesta a la QT en estadios avanzados
Cáncer de mama Cáncer colorrectal Sarcoma osteogénico Sarcoma de partes blandas Cáncer de cabeza y cuello	Sarcoma osteogénico Cáncer de páncreas Cáncer de células renales Cáncer de tiroides Cáncer no microcítico de pulmón Melanoma

Nota: Cajaraville, Carreras, Massó y Tamés, 2001

En cuanto a la elección de la vía de administración para la quimioterapia, depende mucho el tipo de cáncer que presenta el paciente, además, de su localización y en especial, de los fármacos que se vayan a utilizar. La vía que más se utiliza es la intravenosa, para aplicar la infusión comúnmente se utiliza un catéter o en ocasiones se utilizan dispositivos de distinto material que se colocan bajo la piel y evitan pinchazos. La duración de la infusión depende del fármaco y el esquema que se utilicen, al igual que la regularidad de los ciclos, que también es variable dependiendo del fármaco. (Guillén y Molina, 2019)

Con el paso de los años, se han creado nuevos agentes de quimioterapia por vía oral con el fin de facilitar al paciente su administración. La capecitabina y la temozolamida entre otros, son ejemplos de estos nuevos fármacos. Con este tipo de administración el paciente puede presentar

igualmente intoxicación, por lo que siempre es importante que se manejen y administren por médicos oncólogos expertos en su función. (Guillén y Molina, 2019)

*Tabla 12. Regímenes quimioterapéuticos más usados actualmente.*

FOLFOX-4	OXALIPLATIVO  LEUCOVORINA  FLUOROURACILO	Infusión de 85mg/m <sup>2</sup> durante 2 h el día 1  Infusión 200 mg/m <sup>2</sup> durante 2 h los días 1 y 2  Bolo IV de 400 mg/m <sup>2</sup> e infusión de 600 mg/m <sup>2</sup> durante 22 h los días 1 y 2	2 semanas  12 ciclos
FOLFOX-6	OXALIPLATINO  LEUCOVORINA  FLUOROURACILO	Infusión de 85-100 mg/m <sup>2</sup> durante 2 h el día 1.  Infusión 400 mg/m <sup>2</sup> durante 2h el día 1.  Bolo IV de 400 mg/m <sup>2</sup> seguido de infusión de 2400-3000 mg/m <sup>2</sup> durante 46h, el día 1y2.	2 semanas  12 ciclos
FOLFIRI	IRINOTECAN  LEUCOVORINA  FLUOROURACILO	Infusión de 10 mg/m <sup>2</sup> durante 2 el día 1  Infusión de 400 mg/m <sup>2</sup> durante 2 h el día 1  Bolo IV de 400 mg/m <sup>2</sup> el día 1 e infusión de 2400-3000 mg/m <sup>2</sup> durante 46h cada 2 semanas	2 semanas  12 ciclos
FOLFOXIRI	IRINOTECAN OXALIPLATINO LEUCOVORINA 5FU	Infusión de 165 mg/m <sup>2</sup> durante 60 min  Infusión simultánea de 85 mg/m <sup>2</sup> de oxaliplatino y 200 mg/m <sup>2</sup> de LV durante 120 min.  Infusión de 3200 mg/m <sup>2</sup> durante 48 h	2 semanas  12 ciclos
CAPOX	CAPECITABINA	100 mg/m <sup>2</sup> 2 veces al día los días 1 y 14.	3 semanas

	OXALIPLATINO	70 mg/m <sup>2</sup> los días 1 y 8 cada 3 semanas	8 ciclos
XELOX	CAPECITABINA	1200 mg/m <sup>2</sup> vía oral, 2 veces al día durante 2 semanas.	3 semanas
	OXALIPLATINO	Infusión IV de 130 mg/m <sup>2</sup> el día 1 cada 3 semanas	8 ciclos
ROSWELL PARK	5FU	500 mg/m <sup>2</sup> mediante bolo IV durante 6 semanas.	8 semanas
	LEUCOVORINA	Infusión IV de 500 mg/m <sup>2</sup> durante 2 h	3-4 ciclos
MAYO CLINIK	5FU	400 mg/m <sup>2</sup> mediante bolo IV los días 1-5.	4 semanas
	LEUCOVORINA	20-25 mg/m <sup>2</sup> mediante bolo IV los días 1-5.	3-6 ciclos

Nota: López, 2019.

El régimen FOLFOX puede ser combinado con anticuerpos monoclonales como el caso de bevacizumab (5mg/kg), panitumumab (6mg/kg) o cetuximab (500 mg/m<sup>2</sup> durante 2 horas) el día 1 cada dos semanas. Cetuximab se puede administrar también cada semana 400 mg/m<sup>2</sup> durante 2 h y luego 250 mg/m<sup>2</sup> durante 60 min. FOLFIRI puede combinarse con los fármacos anteriores y además con aflibercept (4 mg/kg) o ramucirumab (8mg/kg) durante 60 min cada dos semanas el día 1. FOLFIRI se puede combinar también con bevacizumab (5mg/kg) el día 1 durante dos semanas. Con CAPEOX se pueden utilizar 7.5 mg/kg de bevacizumab el día 1 cada tres semanas. (López, 2019)

Los fármacos que se utilizan para la quimioterapia se pueden clasificar en dos tipos. Los fármacos citostáticos que son aquellos que evitan la división celular o el crecimiento del tumor o los fármacos citotóxicos los cuales llevan a la muerte celular. Dentro de estas categorías estos fármacos se pueden agrupar ya sea por el trabajo que realizan, el efecto que tienen sobre las células tumorales y el momento en que se consideran que son eficaces en la vida de las células. (American Brain Association, 2014)

Los fármacos citostáticos se pueden dividir en varias categorías, los inhibidores de la angiogénesis: los cuales impiden el suministro de nutrientes que pueden alimentar al tumor, la

talidomida, el interferón, el bavacizuamb, entre otros son fármacos que cumplen con esta característica. También se encuentran los inhibidores de factor de crecimiento: los cuales se encargan de evitar que haya un crecimiento excesivo de células, evitando la formación de tumores. Por último, se encuentran los inhibidores de la PARP, ellos evitan que haya enzimas que pueden provocar una resistencia a los fármacos quimioterapéuticos. (American Brain Tumor Association, 2014)

*Tabla 13. Clasificación de citostáticos según agresividad.*

<b>VESICANTES</b>	<b>IRRITANTES</b>	<b>NO AGRESIVOS</b>
Amsacrina	Carboplatino	Alemtuzumab
Actinomicina D	Docetaxel	Asparraginasa
Carmustina	Etopósido	Bleomicina
Cisplatino	Fluorouracilo	Bortezomib
Dacarbazina	Gemcitabina	Cetuximab
Dactinomicina	Irinotecán	Ciclofosfamida
Daunorrubicina	Melfalán	Citarabina
Doxorrubicina	Metotrexacto	Cladribina
Epirubicina	Tenipósido	Pentostatina
Estramustina		Rituximab
Fotemustina		Tiotepa
Idarrubicina		Trastuzumab
Mecloretamina		

Mitomicina-C		
Mitoxantone		
Oxaliplatino		
Paclitaxel		
Topotecán		
Vinblastina		
Vincristina		
Vindesina		
Vinorelbina		

Nota: Brenes, 2019.

Los fármacos citotóxicos se pueden dividir igualmente en varias clases, por ejemplo, aquellos que actúan formando una unión molecular en los codones del ADN dentro de las células tumorales, lo que impide que se reproduzcan, estos son conocidos como agentes alquilantes, el carboplatino y el cisplatino son ejemplos de ellos. El metotrexato (MTX) pertenece a los antimetabolitos, los cuales evitan que se formen enzimas necesarias para el crecimiento de nuevas células. Al igual que el anterior, los antibióticos antitumorales se enfocan en la inhibición de enzimas, con el fin de evitar el crecimiento celular, la rapamicina es un ejemplo de este tipo. (American Brain Tumor Association, 2014)

Las hormonas pueden jugar un papel importante al interferir con el crecimiento tumoral, debido a que bloquean la producción de proteínas importantes en las células tumorales. Un ejemplo importante es el tamoxifeno, el cual se utiliza principalmente en cáncer de mama. Por otra parte, los inhibidores mitóticos son sustancias naturales que se obtienen de las plantas, interfieren en lo que es la producción de las proteínas que se necesitan para crear nuevas células, el paclitaxel

(Taxol) y vincristina son ejemplos de inhibidores mitóticos. Los esteroides por otra parte, se encargan de disminuir la inflamación que rodea el tumor. (Brenes, 2019)

Durante el tratamiento que se realiza con estos fármacos, las células no tumorales pueden sufrir también daños por el modo de acción no selectivo de muchas de estas drogas. Los efectos adversos más comunes que se logran apreciar en los pacientes tratados son la alopecia, diarreas, vómitos, irritación de las membranas y otros efectos más complicados que pueden darse sobre órganos como la médula ósea (leucopenia, trombocitopenia, anemia), hígado, riñones y pulmones. (Rodríguez, Valdés y Proveyer, 2004)

Las náuseas y los vómitos producidos por la quimioterapia son el efecto tóxico que se presenta con mayor frecuencia, aproximadamente, el 70-80% de los pacientes que reciben las terapias lo sufren, siendo de tipo anticipario en un 10-44%. Es uno de los fenómenos que llega a presentar más deterioro en la calidad de vida de los pacientes. Esto puede condicionar la modificación del tratamiento o el rechazo del mismo por el paciente. (Ferreiro, García, Barceló y Rubio, 2003)

Tabla 14. Capacidad emetizante de los citotóxicos en monoterapia.

<p>1. Fármacos altamente emetógenos (emesis en el 100% de los enfermos):            Cisplatino            Dacarbazina            Ciclofosfamida altas dosis (&gt;3 g/m<sup>2</sup>)</p>
<p>2. Fármacos muy emetógenos (emesis en el 70-90% de los enfermos):            Actinomicina D            Mostaza nitrogenada            Estreptozotocina            Carboplatino            Ifosfamida            CPT-11            Oxaliplatino</p>
<p>3. Fármacos emetógenos (emesis en el 40-70% de los enfermos):            Adriamicina            CCNU            Ciclofosfamida</p>
<p>4. Fármacos poco emetógenos (emesis en menos del 40% de los pacientes):            Fluorouracilo            Alcaloides de la vinca            Etopósido            Paclitaxel            Docetaxel            Bleomicina            Mitoxantrone            Melfalán            Clorambucil</p>

Nota: Ferreiro, García, Barceló y Rubio, 2003

La alopecia se da por la inhibición de la multiplicación celular de los folículos en base anagen (crecimiento activo). La pérdida de cabello da inicio entre la 1 y 2 semana de la administración de la terapia, pero se hace más evidente aproximadamente a los dos meses. Durante el tiempo de tratamiento también se observa la pérdida de vello púbico, axilar y facial. Este síntoma es dosis dependiente y reversible al terminar el tratamiento. Cualquier fármaco citotóxico es capaz de producir alopecia. (Ferreiro, García, Barceló y Rubio, 2003)

*Figura 32. Pérdida de cabello por quimioterapia.*



Nota: Madani y Shapiro, 2000.

### **Anticuerpos Monoclonales**

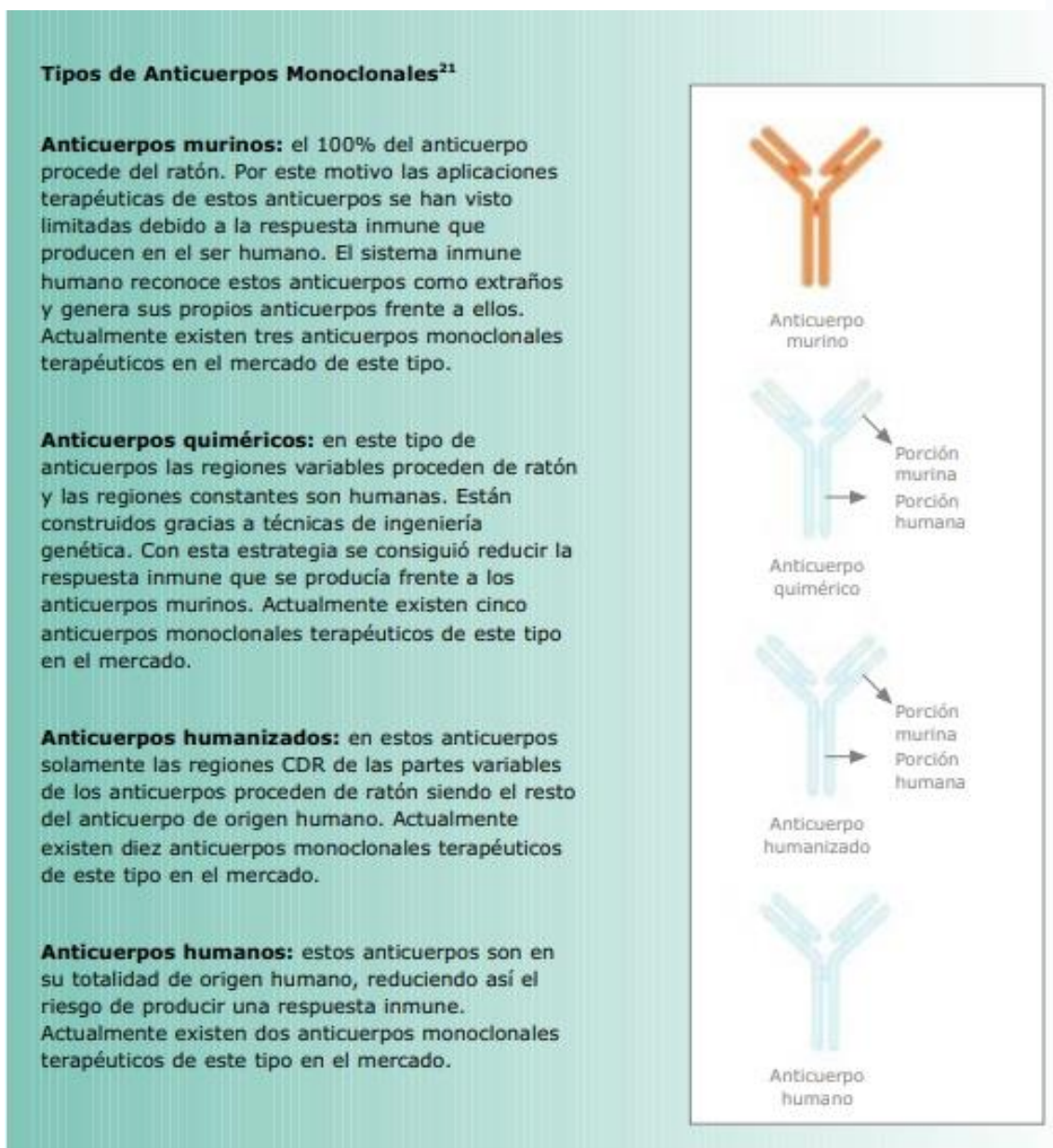
Los anticuerpos monoclonales (AcMO) son glucoproteínas especializadas, los cuales pertenecen al sistema inmune, son producto de las células B y tienen la capacidad de reconocer moléculas específicas (antígenos). En la actualidad, gracias a la incorporación de técnicas de biología molecular e ingeniería genética y proteica se ha podido aumentar el uso de los anticuerpos monoclonales y con esto se han puesto en práctica técnicas como la hibridación, la quimerización, la humanización y la producción de anticuerpos totalmente humanos. (Machado, Téllez y Castaño, 2006)

La estructura general de los anticuerpos se basa en que son proteínas que rodean una estructura bioquímica compleja, la cual está delimitada por la unión de cuatro cadenas proteicas: dos pesadas (CH) y dos ligeras (CL), las cuales se unen por puentes de disulfuro. Según menciona García (2010), “los anticuerpos tienen dos funciones fundamentales, de reconocimiento y unión a antígenos denomina Fab, que se llevan a cabo mediante los extremos aminoterminales de las cadenas, y una función efectora, realizada por el extremo carboxiterminal de las cadenas pesadas”. (p.302)

Langjahr y Soletto (2016) mencionan que existen 4 tipos de anticuerpos monoclonales, primeramente, se conocieron los murinos, los cuales se utilizaban para terapias humanas, sin embargo, presentaban baja eficacia en los tratamientos que necesitaban tiempos prolongados y con múltiples dosis en individuos inmunocompetentes. Esto se da por las reacciones inmunes contra las secuencias murinas del anticuerpo o respuesta HAMA (Human anti-mouse antibody), que genera rápidas disminuciones del anticuerpo en la circulación sanguínea. A fin de superar esta limitación se reemplazaron las secuencias murinas por secuencias de anticuerpos humanos:

La modularidad estructural de los anticuerpos facilitó la fusión de secuencias de la región variable antígeno-específico de un AcMO murino a la secuencia de la región constante de un anticuerpo humano, generando los anticuerpos quiméricos. Esto permitió disminuir la respuesta HAMA y además aportó la capacidad de realizar las funciones efectoras a estos anticuerpos. Posteriormente, a fin de disminuir el porcentaje de secuencia murina presente en los anticuerpos recombinantes, se desarrollaron los anticuerpos humanizados que contienen un 90% de material humano. En estos AcMO las regiones determinantes de complementariedad de un AcMO murino son incorporadas a un anticuerpo humano. Más recientemente, han sido desarrollados los anticuerpos totalmente humanos, los cuales presentan un 100% de secuencias de anticuerpo humano. Existen al menos tres métodos para la obtención de anticuerpos totalmente humanos. El primero corresponde al uso de ratones productores de inmunoglobulinas humanas, en los cuales se eliminan los genes murinos de inmunoglobulinas mediante la técnica de inactivación génica o knock out y se incorporan los genes de inmunoglobulinas humanas por medio de transgénesis. Estos ratones al ser inoculados con un antígeno de interés son capaces de producir solamente anticuerpos con secuencias humanas. (p.112)

Figura 33. Tipos de anticuerpos monoclonales según su origen.



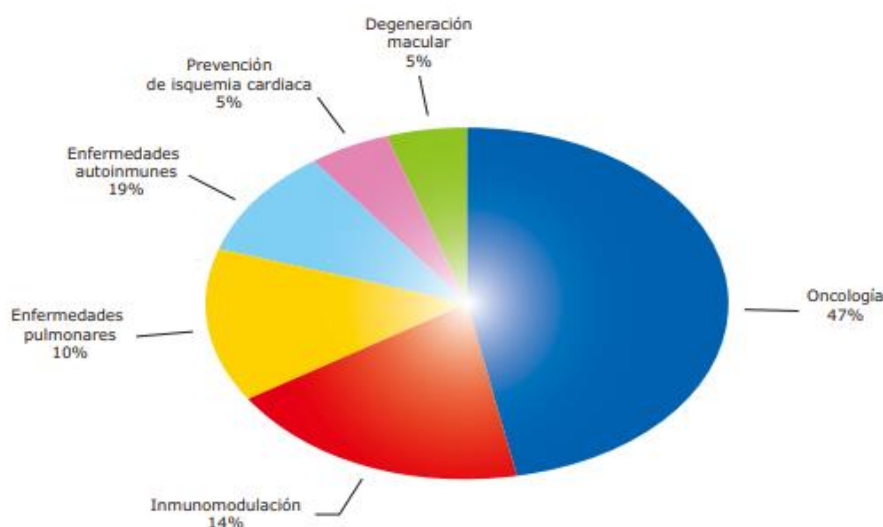
Nota: Ruiz, Moreno, López y Vega, 2007.

Gracias a la implementación que se dio a mediados de los 90 de nuevas técnicas de biología molecular entre otras, se han logrado obtener diferentes modelos de ratones transgénicos, los cuales son portadores de genes para las inmunoglobulinas humanas. Estos genes (transgenes) que tienen estos ratones facilitan el desarrollo de muchos linfocitos B productores de un amplio repertorio de anticuerpos humanos. (Ruiz, Moreno, López y Vega, 2007)

La creación de AcMO murinos por medio de tecnologías de hibridoma es sumamente sencillo. Sin embargo, la fabricación de anticuerpos humanos mediante la creación de hibridomas humanos es muy compleja, debido a la baja productividad. Esto ha hecho que se generen nuevas tecnologías alternativas para la creación de hibridomas para producir anticuerpos humanos. Es el caso de la producción de fragmentos de anticuerpos por medio de tecnología Phage-Display y su expresión en *E. coli* y otras células, así el desarrollo de ratones transgénicos para los genes de inmunoglobulinas humanas. (Ruiz, Moreno, López y Vega, 2007)

Si se comparan los anticuerpos monoclonales con agentes quimioterapéuticos de uso convencional, los AcMO al ser de elevado peso molecular, tener una cinética de distribución lenta y una capacidad de penetración tisular muy baja, la capacidad que tienen para penetrar en los tumores o llegar a lugares de inflamación es muy escasa. Especialmente, para las terapias antitumorales, la expresión antigénica y la irrigación de la sangre son los factores que limitan la efectividad. Según Creus, Massó, Codina y Ribas (2002), “para poder optimizarla, el antígeno diana ha de ser específico del tumor, debe expresarse intensamente, no debe desprenderse de la superficie celular o estar inaccesible y no debe ser susceptible a una disminución de su expresión”. (p.44)

*Figura 34. Anticuerpos monoclonales terapéuticos comercializados en la actualidad.*



Nota: Ruiz, Moreno, López y Vega, 2007.

Actualmente, se comercializan alrededor de 7 anticuerpos monoclonales como medicamentos contra los tumores sólidos, de igual forma muchos más fármacos de este tipo esperan por su aprobación, ya que deben pasar por rigurosos controles de calidad antes de ser utilizados por las personas, algunas de estas pruebas son estudios preclínicos por ejemplo los ensayos clínicos de toxicidad tolerables. (Brenes, 2019)

*Tabla 15. Anticuerpos monoclonales utilizados en oncología.*

<b>Nombre genérico (comercial)</b>	<b>Blanco</b>	<b>Tipo de Anticuerpo</b>	
<b>Cáncer</b>			
Alemtuzumab (Campath)	CD52	Humanizado	
Bevacizumab (Avastin)	VEGF	Humanizado	
Brentuximab vedotin (Adcetris)	CD30	Quimérico	
Cetuximab (Erbix)	EGFR	Quimérico	
Ibritumomab (Zevalin)	CD20	Murino conjugado a itrio-90 o indio-111	
Ipilimumab (Yervoy)	CTLA-4	Humano	
Ofatumumab (Arzerra)	CD20	Humano	
Panitumumab (Vectibix)	EGFR	Humano	
Pertuzumab (Perjeta)	HER2	Humanizado	
Rituximab (Rituxan)	CD20	Quimérico	
Tositumomab (Bexxar)	CD20	Murino conjugado a iodo-131	
Trastuzumab (Herceptin)	HER2	Humanizado	
Pembrolizumab (Keytruda)	PD-1	Humanizado	
Blinatumomab (Blinicyto)	CD3, CD19	Bi-específico	Activa
Catumaxomab (Removab)	CD3, EpCAM y MΦ	Tri-específico	Ve a Cor

Nota: Langjahr y Soletto, 2016.

Para Langjahr y Soletto (2016) durante la última década el uso de anticuerpos monoclonales representa una de las estrategias terapéuticas con más éxito para pacientes que presentan neoplasias, tanto hematológicas como de tumores sólidos. Tienen como ventaja que la mayoría de ellos presentan menos efectos secundarios en comparación con los agentes quimioterapéuticos convencionales. Los mecanismos por los cuales los anticuerpos que se utilizan con éxito en la clínica, producen el efecto anti-tumoral incluyen:

1. Acción directa del anticuerpo sobre las células tumorales, mediante la unión a marcadores específicos del tumor (bloqueo o activación de un receptor, inducción de apoptosis, entrega de un agente citotóxico, entre otros).
2. Efectos sobre la vasculatura y estroma del tumor.
3. Inducción de muerte de la célula tumoral por mecanismos inmunes.

### ***Receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR)***

El factor de crecimiento epidérmico ha sido centro de gran atención en los últimos años, debido a que en la actualidad hay más pruebas que lo relacionan con la progresión de varios tumores malignos como es el caso del cáncer colorrectal, de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, tumores de mama, de ovario, de cuello uterino, de esófago, de páncreas y de vejiga. El EGFR es fundamental para originar la división y la supervivencia celular e interviene también en la formación de vasos sanguíneos nuevos. (Carretero, 2005)

Para Escobar, Khosravi, Encinas e Izarzugaza (2008), el factor de crecimiento epidérmico se caracteriza por ser:

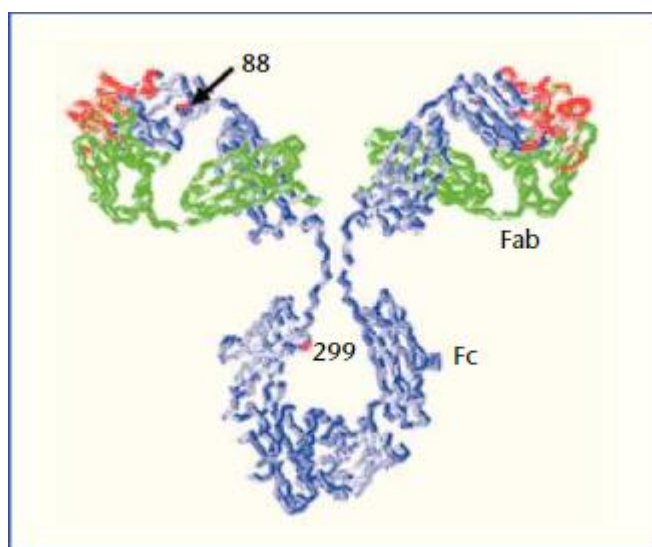
Una glicoproteína (GP) transmembrana de la superfamilia de erb-B, con actividad tirosin kinasa (TK), que regula la diferenciación y proliferación celular. Esta GP presenta tres dominios principales: a) extracelular, que actúa como receptor de ligandos específicos como el factor de crecimiento de transformación alfa (TGF- $\alpha$ ) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF); b) transmembrana; y c) intracelular, con actividad TK. Cuando TGF- $\alpha$  y el EGF se unen a la porción extracelular del EGFR y se produce una dimerización de la TK intracelular que activa la vía de RAS-RAF-MAP Kinasas, produciendo la proliferación celular. Además, se produce la activación de las proteínas STAT-3, las cuales intervienen en la proliferación de la apoptosis. Por ello, cuando se estimula el EGFR, la célula empieza a proliferar y se previene la apoptosis natural. La activación de EGFR también lleva a la estimulación de la fosfatidilinositol-3-kinasa y de la vía del ATK, que también contribuyen a la progresión del ciclo celular. (p.160)

La familia de los inhibidores del EGFR no incluye en su perfil de toxicidad muchos de los efectos secundarios que se pueden presentar por la quimioterapia convencional. Sin embargo, estos compuestos suelen asociarse con una gran variedad de efectos secundarios dermatológicos de alta prevalencia, generalmente el cetuximab. Este receptor suele expresarse también en la lámina basal

de la epidermis, por lo que el bloqueo de las células de la epidermis por parte del anticuerpo monoclonal genera estas reacciones. (García, et al, 2010)

El cetuximab se conoce por ser un anticuerpo monoclonal de la subclase IgG1, el cual trabaja sobre el EGFR humano. Presenta 4 cadenas polipeptídicas, 2 cadenas pesadas idénticas de 449 aminoácidos cada una y 2 cadenas ligeras idénticas de 214 aminoácidos cada una. Las cadenas que presentan los anticuerpos tienen el dominio de unión funcional entre el anticuerpo murino y el EGFR humano. Las 4 cadenas están unidas por medio de enlaces covalentes y no covalentes. (Escobar, Khosravi, Encinas y Izarzugaza, 2008)

*Figura 35. Molécula Cetuximab*



Nota: Carretero, 2005.

Como menciona Carretero (2005), el mecanismo de acción para el cetuximab se caracteriza porque:

Se une específicamente al EGFR y tiene una mayor afinidad que los ligandos naturales. Asimismo, inhibe competitivamente la unión a los ligandos endógenos. Los efectos biológicos del bloqueo del EGFR son la activación reducida de la tirosinasa, e impactan en todas las funciones celulares implicadas en el crecimiento y la metástasis tumoral, como la proliferación celular, la supervivencia celular, la reparación del ADN, la angiogénesis tumoral, la motilidad tumoral y la invasión celular. Cetuximab promueve la internalización del EGFR, lo que causa una regulación por disminución de los receptores

de la superficie celular y una reducción de la señalización de los receptores. El fármaco ejerce una citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. (p.127)

Por otro lado, el panitumumab es un anticuerpo monoclonal IgG2, el cual es totalmente humano, este se acopla al dominio extracelular del EGFR. La interacción que tiene el anticuerpo con el receptor no deja que se dé la unión de sus ligandos naturales, lo que evita la activación del receptor. La actividad que presenta este fármaco se demostró en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y a los cuales se les había dado tratamiento previo con fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán. (Feliu, 2012)

Este anticuerpo monoclonal al ser totalmente humano, logra reducir la incidencia de reacciones de hipersensibilidad que pueden producir otros AcMO. En un estudio reciente de fase III que se hizo a pacientes que presentaban carcinoma de colon resistente a los tratamientos con quimioterapia, el panitumumab logro demostrar un aumento significativo en el tiempo a la progresión frente a placebo. Con estos resultados se podido obtener la aprobación clínica del fármaco para los pacientes que presentan carcinoma de colon refractario a quimioterapia. (Bueren y Motellón, 2007)

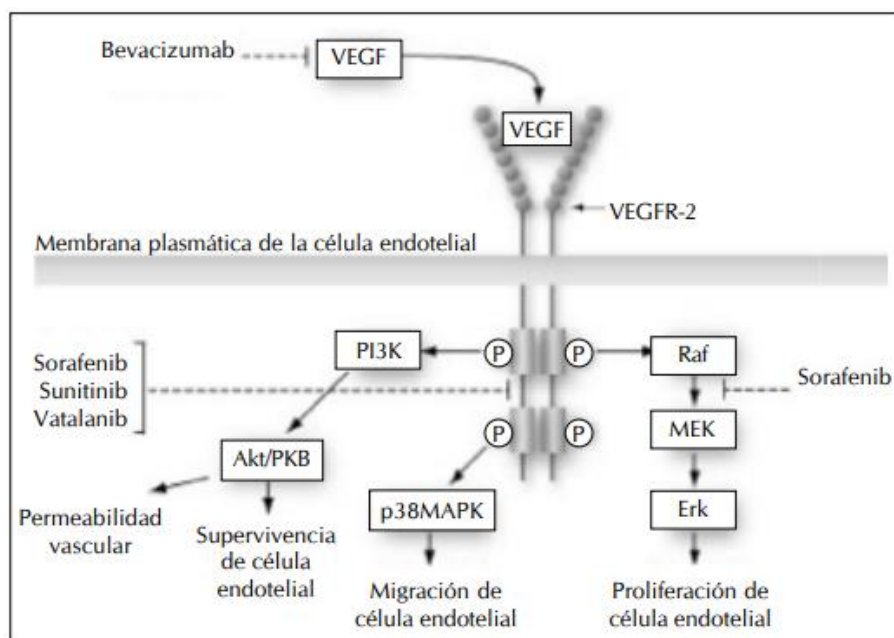
### ***Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)***

El factor de crecimiento endotelial vascular es una glicoproteína hemodinámica de unos 45 kDa, se considera el intermediario clave para la formación de vasos sanguíneos, ya sea en la vasculogénesis que es la formación de vasos en un tejido vascular, como también el angiogénesis la cual es la formación de vasos a partir de otros ya existentes. La familia de VEGF consta de 5 glucoproteínas la VEGF-A, -B, -C, -D y el factor de crecimiento placentario (PIGF). El VGAF-A es el factor que más se ha estudiado, este factor es mucho más superior en tejido tumoral que en tejido normal, especialmente en lo que es cáncer de pulmón, mama, útero y colon. Es la molécula inductora de angiogénesis. (De Pedro, 2016)

En la mayoría de los tejidos sanos de un adulto, la angiogénesis se considera un proceso ampliamente restringido, no obstante, los tumores sólidos pueden por ellos mismos crear un microentorno en donde el desbalance de los factores reguladores establece la activación del proceso de angiogénesis. Varios tipos celulares en el entorno del tumor favorecen a la producción de factores que estimulan el proceso de angiogénesis, entre ellos, las propias células tumorales, las células del estroma y las células del sistema inmune. (De Pedro, 2016)

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que presenta especificidad para todas las isoformas del VEGF-A. Se diseñó y se aprobó en 2004 para el uso en cáncer colorrectal metastásico en combinación con quimioterapia. Su mecanismo de acción radica en que el fármaco se une al VEGF, inhibiendo la unión de este a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), los cuales están ubicados en la superficie de las células endoteliales. La interrupción de la actividad biológica del VEGF hace que se dé una regresión de la vascularización de los tumores, inhibiendo así el crecimiento del tumor. (Angulado, et al. 2013)

*Figura 36. Mecanismo de acción de Bevacizumab.*



Nota: Angulado, et al, 2013.

Este fármaco fue el primer anticuerpo monoclonal antiangiogénico que se utilizó en combinación con quimioterapia y el cual tiene la aprobación de las autoridades internacionales para utilizarlo en cáncer colorrectal metastásico. La combinación de bevacizumab con quimioterapia ha mejorado la respuesta tumoral hasta en un 10%. La supervivencia depende del estadio en que se encuentra el paciente a la hora del diagnóstico, con supervivencias a 5 años que se encuentran para estadio I entre el 85% al 90% y hasta menos del 10% en pacientes con estadio IV. (Rubiano, Garrido y Castillo, 2012)

## **Cuidado Paliativo**

El origen de los cuidados paliativos en Costa Rica se remonta al año 1987, cuando la doctora Quesada realizara una especialización en cuidados intensivos en Estados Unidos, regresando al país y promoviendo educación e impartiendo cursos tanto dentro como fuera de la CCSS. Los primeros dos hospitales en Costa Rica que trabajaron bajo la modalidad de cuidados paliativos fueron el Hospital Dr. Max Peralta Jiménez (HMPJ) y el Hospital Nacional de Niños (HNN). (Brenes, Brenes y Núñez, 2013)

El cáncer colorrectal llega a afectar al paciente y a su familia en la esfera física y emocional, la enfermedad se relaciona con sufrimiento, muerte y la combinación tanto de cirugía como de otras terapias. Para estos pacientes también hay cambios en los hábitos de alimentación, la manera de vestirse, la sexualidad y en el campo laboral. Adicionalmente, hay cuatro factores importantes que generan sufrimiento en el paciente: incertidumbre, sentimientos negativos, sensación de pérdida de control y la amenaza a la autoestima como consecuencia de los diferentes tratamientos. (Reyes, Saldarriaga y Davalos, 2015)

Dependiendo del estado en que se encuentre el paciente, puede curarse o pasar a un estado de recaída o fase final, la cual se conoce como enfermedad terminal que se caracteriza por ser progresiva, avanzada, e incurable. En esta etapa se suele brindar cuidados paliativos, los cuales tienen como objetivo conservar la vida durante el proceso de aceptación de la muerte como algo inevitable. El cuidado paliativo se centra en dar alivio del dolor completando con aspectos psicológicos, sociales y espirituales y brindando un sistema de apoyo tanto para el paciente como para su familia. (Reyes, Saldarriaga y Davalos, 2015)

Como menciona Lara, Álvarez, Cuñat y Ramírez (2017), muchos de los pacientes con cuidados paliativos prefieren pasar sus últimos días al lado de su familia, por lo que los cuidados domiciliarios tienen sus beneficios:

Para el paciente: se mantiene en un ambiente conocido, mantener una dieta variada y realizar tareas laborales y de recreación sin horarios

Para la familia: participación activa en el cuidado del paciente, lo que da mayor satisfacción realizan los cuidados con tranquilidad y si apuro

Para el sistema de salud: disminuyen las hospitalizaciones largas y de altos costos. Se disminuye la posibilidad de tratamientos innecesarios. (p.761)

Es importante que aquella persona que esté cuidando al paciente tenga en cuenta ciertas medidas en caso de que algo se complique. Por ejemplo, si el paciente presenta vómitos lo recomendable es no darle líquidos por dos horas, si presenta dolor se pueden proporcionar almohadas para el alivio del dolor postural y ante alguna hemorragia, es importante mantener una compresión con apósitos estériles dependiendo de su localización. (Lara, Álvarez, Cuñat y Ramírez, 2017)

## CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

### Enfoque de investigación

La presente investigación es cualitativa del tipo investigación documental. Los estudios cualitativos llegan a desarrollar preguntas e hipótesis ya sea antes, durante o después de la recaudación y el análisis de los datos. Muchas veces, con estas actividades se logra en primer lugar, revelar cuáles son las preguntantes de la investigación que son más relevantes y luego, poder responderlas y perfeccionales. (Hernández, 2014)

Esta investigación es de tipo cualitativa del tipo de revisión bibliográfica, debido a que cumple con todas las perspectivas de este tipo de enfoque, ya que se ha hecho una recopilación de datos, en artículos, libros o archivos donde se logró recaudar información importante acerca del uso y efectividad de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer colorrectal.

### Diseño de investigación

**Investigación Descriptiva:** este tipo puede encajar tanto en las metodologías de investigación cualitativas como cuantitativas. Esta investigación se centra en la recopilación de datos que van a describir los acontecimientos y luego los organiza, tabula, representa y los describe. Muchas veces se utilizan ayudas visuales como por ejemplo gráficos, tablas para ayudar con la comprensión de los datos. (Abreu, 2012)

Muchas veces, la meta que tiene proyectado el investigador es la descripción de fenómenos, situaciones, contextos y sucesos para así detallar como son y cómo llegan a manifestarse. Además, se trata de buscar las propiedades características y los perfiles de personas, grupos, comunidades, procesos o cualquier otro fenómeno que se pueda someter a un análisis. Esto quiere decir que solamente intentan medir o recoger datos de manera independiente o conjunta sobre los conceptos o variables a las que se refieren. (Hernández, 2014)

La investigación es descriptiva, debido a que se hace una descripción de la información recopilada, en tema como sistema digestivo, colon, cáncer colorrectal, tratamientos dirigidos a esta enfermedad, entre otros.

**Investigación Correlacional:** estos estudios tienen como objetivo conocer la relación o grado de asociación que hay entre dos o más variables, categorías, o conceptos ya sea en una

muestra o en un contexto en particular. Para llegar a evaluar el grado de asociación de las variables, primero se mide cada una por separado y luego se cuantifican, analizan y establecen las vinculaciones. Estas correlaciones se sustentan en hipótesis que son sometidas a prueba. (Hernández, 2014)

La investigación es correlacional, ya que hace una comparación entre las terapias que se utilizan actualmente en el tratamiento del cáncer colorrectal versus las terapias actuales en las que se utilizan anticuerpos monoclonales.

### Fuentes de información

*Tabla 16. Fuentes de información.*

Referencia	Resumen
<p>García, A. (2010). Anticuerpos monoclonales (Revisión). Elsevier Doyma, España, pp.301-306 doi:10.1016/j.nrl.2010.10.005</p>	<p>Los anticuerpos monoclonales son una herramienta muy poderosa para el diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades. Se hace una revisión en este artículo desde la inmunidad humoral hasta que se encuentran los mabs, también, se mencionan las principales técnicas de producción de los mabs.</p>
<p>Tapia, O. Roa, J. Manterola, D. Bellolio, E. (2010). Cáncer de Colon y Recto: Descripción Morfología y clínica de 322 casos. Instituto J Morphol pp.393-398. Tomado de: <a href="https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijmorphol/v28n2/art10.pdf">https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijmorphol/v28n2/art10.pdf</a></p>	<p>El objetivo de este estudio es describir aspectos morfológicos y clínicos de pacientes resecados por CCR. Estudio de cohorte retrospectiva. Se estudiaron 322 pacientes intervenidos por CCR. Se encontró 75% de tumores moderadamente diferenciados; correspondiendo el 82% a adenocarcinomas, 16% adenocarcinoma mucinoso y 2% carcinoma de células en anillo de sello. El 76% correspondió a tumores T3 y T4. Se encontró compromiso tumoral de nodos linfáticos en 39% de los</p>

	<p>cuales el 95% correspondían a tumores T3-T4.</p>
<p>Díaz, E., et al. (2012). Recomendaciones para la determinación de mutaciones de K-RAS en cáncer de colon. Revista Española de Patología vol 45. Pp.76-85. Tomado de: <a href="https://doi.org/10.1016/j.patol.2011.11.005">https://doi.org/10.1016/j.patol.2011.11.005</a></p>	<p>Las determinaciones de mutaciones en el gen KRAS en el cáncer colorrectal en España se han venido realizando de manera sistemática en relativamente pocos centros, o bien se han realizado en un contexto de ensayo clínico. No obstante, gracias a la implementación de nuevas herramientas terapéuticas basadas en anticuerpos monoclonales frente al EGFR, el conocimiento del estado mutacional de KRAS es hoy en día un factor clave para la toma de decisiones terapéuticas debido a su valor predictivo negativo de respuesta al uso de dichos tratamientos.</p>
<p>Quintana, J; Pinilla, R y Quintana, M. (2012). Síndrome de Gardner, Revista Cubana de Estomatología, Cuba. Recuperado de <a href="http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0034-75072012000300008">http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0034-75072012000300008</a></p>	<p>Caso clínico de un paciente masculino de 20 años consulta que tiene un aumento de volumen en tres localizaciones de la región facial. La intervención quirúrgica de los osteomas se realizó bajo anestesia general que incluyó condilectomía del lado izquierdo. El diagnóstico histopatológico fue de osteoma ebúrneo. Un año después del procedimiento se observó clínicamente recuperado.</p>
<p>Rubiano, J. Garrido, A y Castillo, J. (2012). Uso de bevacizumab en pacientes con cáncer de colon metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología: una serie de casos. Grupo de Oncología Clínica, Instituto nacional de cancerología, Colombia, pp.227-233</p>	<p>Su objetivo fue relatar las características clínicas y epidemiológicas de los diferentes pacientes que presentaban CCR metastásico a quienes se les administró Bevacizumab en el INC.</p>

<p>Amorín, E. (2013). Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, pp. 85-95. Recuperado de <a href="http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v30n1/a17v30n1">http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v30n1/a17v30n1</a></p>	<p>A nivel mundial, el cáncer de pulmón es el cáncer más frecuente en ambos sexos, seguido del cáncer de mama, colon y recto, estómago e hígado. Afecta con más frecuencia a las personas entre los 50 a 60 años, siendo el tabaquismo el factor de riesgo más asociado al desarrollo de este tipo de cáncer. En el diagnóstico por imágenes destacan la tomografía por emisión de positrones con fusión a la tomografía computarizada y la econosonografía broncoscópica y transesofágica. Entre las técnicas de diagnóstico precoz sobresale la tomografía helicoidal de dosis bajas, sin embargo, su uso aún no ha probado ser útil como herramienta de tamizaje. Los métodos convencionales usados para la confirmación del diagnóstico de cáncer de pulmón son la broncoscopia y la biopsia percutánea por aspiración.</p>
<p>Angulano, L., et al. (2013). Aspectos farmacocinéticos de bevacizumab. Revista del Hospital Juárez de México.pp.73-78</p>	<p>Angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes. El principal regulador de la formación de estos nuevos vasos es el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a VEGF, inhibiendo el proceso de angiogénesis. Esta revisión tiene como</p>

	finalidad exponer algunos aspectos farmacocinéticos de bevacizumab.
Fuenmayor, J. (2013). Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer. Terapia dirigida para tumores sólidos. Revista venezolana de oncología. Venezuela, pp.236-254 Recopilado en <a href="http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375634881005">http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375634881005</a>	Los anticuerpos representan un grupo muy importante de medicamentos nuevos para el tratamiento del cáncer. Se buscaba en el artículo revisar y actualizar la información generada en el ámbito de la terapia con anticuerpos monoclonales y que además sirviera como una herramienta de consulta para nuevas investigaciones
Balaguer, F. (2014). Cáncer colorrectal familiar y hereditario, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, España, pp. 77-84. <a href="https://doi.org/10.1016/S0210-5705(14)70086-X">https://doi.org/10.1016/S0210-5705(14)70086-X</a>	Hasta un 5% de todos los casos de cáncer colorrectal se deben a un síndrome hereditario conocido. Estas formas hereditarias demandan en muchas ocasiones un alto grado de sospecha para su diagnóstico y requieren de un manejo específico y especializado. Los avances más significativos en el campo del cáncer colorrectal hereditario se han producido en el diagnóstico y caracterización de estos síndromes.
Cascales, M y Doadrio, A. (2014). Fisiología del Aparato digestivo, Real Academia Nacional de Farmacia, España, pp. 12-27.	El aparato digestivo es un sistema que se desarrolla por medio de una estructura única y continua. Está constituido por un conjunto de órganos con glándulas asociadas, que se encargan de recibir, descomponer y absorber los alimentos y los líquidos. En el proceso total de la digestión son muchos los órganos que se ven implicados
Castellanos, S. Soto, M. Galarrieta, J. Valledor, A y Miján, A. (2014). Efectos adversos metabólicos y tradicionales asociados a la terapia biológica del cáncer. Servicio de	Las nuevas terapias biológicas, con mecanismos de acción selectivos y más específicos, forman una incorporación muy

<p>Farmacia, Hospital Universitario de Burgos, España, pp. 259-268.</p>	<p>reciente al tratamiento oncológico y entre las que más se utilizan están: citoquinas, anticuerpos monoclonales e inhibidores de tirosin kinasa y de m TOR.</p>
<p>Grossman, S y Porth, G. (2014). Fisiopatología. Alteraciones de la salud. Conceptos básicos. España. Editorial Lippincott Williams &amp; Wilkins.</p>	<p>Los distintos productos que ingerimos no llegan a ser aprovechados a causa de su tamaño es por esto que el aparato digestivo lleva a cabo su transformación en moléculas mucho más simples. Los procesos digestivos, empiezan a darse en la boca, y van continuando en el trayecto hacia el ano, haciendo que los alimentos ingeridos se vayan transformando en una masa homogénea, la cual es formada por nutrientes asimilables.</p>
<p>Jurado, D. Bravo, L. Cerón, C. Guerrero, N y Yépez, M. (2014). Hábitos de vida y cáncer colorrectal: un estudio de casos y controles en una población de ingresos medios y bajos, Universidad y Salud, pp. 7-17</p>	<p>El objetivo fue analizar los hábitos de vida que predisponen al desarrollo de CCR en la población para contribuir a la toma de decisiones dirigidas a la prevención y el control de esta enfermedad. Los hallazgos sugieren que es necesario promover campañas de sensibilización que permitan dar a conocer, el riesgo a desarrollar CCR causado por inadecuados hábitos de vida como el consumo de alcohol y tabaco.</p>
<p>López, G. (2014). Monografía sobre el intestino grueso: Enfermedades inflamatorias intestinales. Curso de adaptación al grado de enfermería, España. pp.1-36.</p>	<p>Muchas son las patologías que se pueden llegar a encontrar en el intestino grueso, sin embargo, se han centrado en las Enfermedades Inflamatorias Intestinales (EII), con esto se ilustró el impacto emocional que llegan a tener las EII en la</p>

	<p>persona enfermera, así como la importancia de los enfermeros en el manejo y afrontamiento de la enfermedad y su apego al tratamiento.</p>
<p>Vázquez, C y Rosales, M. (2014). Cáncer colorrectal (CCR): alteraciones genéticas y moleculares, Gaceta Médica de México, pp. 154-164</p>	<p>El objetivo de esta revisión es presentar el panorama genético y molecular de la carcinogénesis colorrectal (de origen esporádico y hereditario) como un proceso de múltiples etapas, en donde existe una serie de mecanismos moleculares que se asocian al desarrollo del CCR, como la inestabilidad genómica, que permite la acumulación de mutaciones en protooncogenes y genes supresores de tumores, la inestabilidad cromosómica, la inestabilidad de microsatélites, la metilación y la implicación de la expresión alterada de micro-ARN como factores pronóstico.</p>
<p>Evaristo, J. (2015). Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. Área de microbiología, Universidad de Oviedo, España pp. 3-9 recuperado de <a href="http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309238517001">http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309238517001</a></p>	<p>La microbiota autóctona es el conjunto de microorganismos que están presentes en la piel y en las mucosas y estos pueden llegar a tener muchos efectos beneficiosos, como el suministro de nutrientes esenciales, el aprovechamiento de nutrientes que no son digeribles, desarrollo de sistema inmunitario y el antagonismo microbiano.</p>
<p>Reyes, C., Saldarriaga, M. y Dávalos, D. (2015). El cáncer de colon y recto en cuidados paliativos: una mirada desde los significados del paciente. Avances de Psicología Latinoamérica. pp.439-454. Tomado de : <a href="http://www.scielo.org.co/pdf/apl/v33n3/v33n3a07.pdf">http://www.scielo.org.co/pdf/apl/v33n3/v33n3a07.pdf</a></p>	<p>La presente investigación tuvo como objetivo comprender el significado y la manera personal como tres pacientes que recibían atención en cuidados paliativos afrontaron el cáncer de colon y recto y su proceso de enfermedad, cuando esta se</p>

	<p>encontraba en un estado avanzado e incurable. Los resultados permitieron comprender que el significado construido alrededor del diagnóstico está relacionado con sus experiencias previas, la información que tenían acerca de su condición y la presencia o no de síntomas. Se destaca el hecho de que no percibieron la enfermedad como amenaza, que se sintieron tranquilos frente al diagnóstico y de que no tenían conciencia de la proximidad de la muerte.</p>
<p>Bellolio, et al. (2016). Beneficio de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon: cohorte retrospectiva de un hospital clínico universitario. Revista Médica de Chile. pp.145-151. Tomado de: <a href="https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v144n2/art01.pdf">https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v144n2/art01.pdf</a></p>	<p>El principal objetivo fue describir las características clínicas de una cohorte de pacientes con CC tratados en un solo hospital e investigar si la quimioterapia tuvo un efecto sobre las tasas de supervivencia. Se pudo concluir que aquellos pacientes con CC en estadio III que recibieron quimioterapia adyuvante tuvieron una mejor supervivencia general.</p>
<p>De Pedro, S. (2016). Terapia antiangiogénica de aplicación oncológica basada en la utilización de bevacizumab. Trabajo de fin de grado. Universidad Complutense de Madrid. España. pp.1-20.</p>	<p>Las células tumorales secretan factores de crecimiento pro-antigénico, destacando la familia de los VEGF. Se pensó que al inhibir VEGF, con fármacos como el Bevacizumab, representaría un gran avance en la terapia oncológica. El papel de la terapia anti-VEGF representa un gran avance en la era de la medicina personalizada.</p>
<p>Delgado, D. (2016). Cáncer de Próstata: Etiología, Diagnóstico y Tratamiento, Revista médica de Costa Rica y Centroamérica, Costa Rica, pp. 707-710</p>	<p>El cáncer de próstata es la neoplasia más común y la segunda causa más importante de mortalidad de los hombres. La mayoría de los casos corresponden a</p>

	<p>adenocarcinomas en la zona periférica de la glándula. El diagnóstico se realiza a través de la biopsia prostática. Se sugiere realizar una detección con la cuantificación del antígeno prostático específico y el examen rectal. Entre los tratamientos podemos hacer uso de cirugía, radioterapia y, en algunos casos, quimioterapia.</p>
<p>García, E. (2016). Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer. Trabajo Fin de Grado, Universidad Complutense, pp.1-20.</p>	<p>Se han conseguido desarrollar fármacos muy nuevos, donde destacan los anticuerpos monoclonales, los cuales son proteínas inmunitarias que se unen a distintas dianas del tumor lo que provoca el reclutamiento de células inmunitarias que condicionan la destrucción del tumor. Los mabs pueden ser utilizados en monoterapia o en combinación.</p>
<p>Serra, J. (2016). Microbiota Intestinal. Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, España. pp.1-2</p>	<p>El intestino grueso presenta un ecosistema peculiar en el que viven millones de especies de diferentes microorganismos. Sin embargo, el conocimiento que se tiene sobre el papel de estas especies en el ser humano es casi nula, por lo que muchas personas utilizan tratamientos de limpiezas o lavados de colon, esto hace que se llegue a perder la flora intestinal la cual se ha demostrado que tiene un papel importante en la función moduladora del aparato digestivo.</p>
<p>Hontiyuelo, L. (2017). Indicaciones de los Anticuerpos Monoclonales y la Intervención de Enfermería, Trabajo Fin de Grado, Universidad de Valladolid, pp. 1-43.</p>	<p>Los primeros anticuerpos que se descubrieron fueron los murinos, pero estos producían efectos secundarios muy</p>

	<p>severos. Por ello, se crearon los mabs humanizados o humanos. Según los estudios se cree que esta terapia son el futuro en el tratamiento de muchas enfermedades.</p>
<p>Pérez, J. (2017). Tratamiento del Cáncer: ¿Un Futuro Promisorio? Revista Científica Hallazgos, pp.279-291. Recuperado de <a href="http://revistas.pucese.edu.ec/hallazgos21/">http://revistas.pucese.edu.ec/hallazgos21/</a></p>	<p>La oncología se haya entre una de las especialidades con un mayor nivel de actualización. El cáncer, al impactar emocionalmente a los pacientes, hace que goce de prioridad, esto hace que se pueda avanzar en tratamientos para esta patología. Con el objetivo de informar sobre los logros de los tratamientos que hay hoy en día contra el cáncer se llevó a cabo esta investigación.</p>
<p>Sollano, I. (2017). Tendencias Actuales en el Abordaje Terapéutico del Cáncer Colorrectal, Trabajo Fin de Grado, Universidad Complutense de Madrid, pp. 1-24.</p>	<p>Debido al incremento del cáncer colorrectal, se ha visto la necesidad de buscar otras alternativas terapéuticas que sean mucho más eficaces en los estadios más avanzados de la enfermedad. Se pretende que estos fármacos lleguen a disminuir el número de recidivas y aumentar el tiempo de supervivencia libre de progresión en estados más avanzados</p>
<p>Acosta, N. (2018). Tamizaje de Cáncer de Colon en Pacientes de Medicina Interna del Hospital San Vicente de Paúl Ibarra. Facultad de ciencias médicas. Ecuador. pp.1-96</p>	<p>Se desarrolló un protocolo de atención en el área de enfermería para el tamizaje de cáncer de colon en pacientes de medicina interna del Hospital San Vicente de Paúl-Ibarra, con esto se evidenció que el CCR no es solo problema local, sino que es de índole mundial siendo la segunda causa de muerte en el mundo.</p>

<p>Barragán, E. (2018). Sobrevida del Cáncer Colorrectal Metastásico KRAS No Mutado en Relación uso Bevacizumab o Cetuximab, Universidad de Guayaquil, pp. 1-65.</p>	<p>La sobrevida del cáncer colorrectal metastásico ha llegado a mejorar en la última década gracias a la adición de nuevos fármacos que van dirigidos en base estado de mutación de los oncogenes RAS.</p>
<p>Espinosa, M. Góngora, K. y Morales, L. (2018). Aplicaciones de los anticuerpos monoclonales en la medicina del siglo XXI, Universidad de Ciencias Médicas de las Tunas, Cuba, pp1-8</p>	<p>La terapia biológica con anticuerpos monoclonales es una estrategia de tratamiento segura y en rápido crecimiento. Se realizó una revisión bibliográfica de artículos originales y revisiones sistemáticas de los últimos años. Se resumieron los tipos de anticuerpos, la clase de inmunoglobulina, las enfermedades y dianas moleculares contra los que están dirigidos, así como los resultados de su aplicación y el perfil de seguridad. Algunos anticuerpos monoclonales en uso son trastuzumab, en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo; bevacizumab, en el cáncer de pulmón no microcítico; cetuximab, para localizaciones avanzadas del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; así como nimotuzumab, un anticuerpo humanizado recombinante, indicado en tumores de cabeza y cuello.</p>
<p>Madrigal, A y Mora, B. (2018). Generalidades de cáncer de mama para médico general. Medicina General, Universidad de Ciencias Médicas, Costa Rica.</p>	<p>El cáncer de mama es el más frecuente en mujeres; mortal si no es diagnosticado a tiempo que varía de su estadio, su histología y biología molecular. Es bien conocido, que la exposición estrogénica, es un factor de</p>

	riesgo para el desarrollo de cáncer de mama, junto los antecedentes heredo familiares de primer y segundo grado y genética. El tratamiento va a depender del estadio, metástasis nodal o extranodal y la inmunohistoquímica y la disminución de la mortalidad se ha logrado con el diagnóstico oportuno y el tratamiento con cirugía y terapia antihormonal.
Aldecoa, F. (2019). Cáncer colorrectal metastásico: supervivencia global con diferentes alternativas de tratamiento en Lima Metropolitana. Acta Médica, Perú, pp.195-201.	Se evaluó la supervivencia global del cáncer colorrectal metastásico en la ciudad de Lima Metropolitana de acuerdo a la terapia que se estaba utilizando y se hizo una comparación de los resultados obtenidos con otros de estudios semejantes.
Barreda, C; Chu, L y Herrera, A. (2019). Meduloblastoma y meningioma recidivante asociados a poliposis colónica: una presentación inusual del síndrome de turcot, Revista de Gastroenterología Perú, Perú, pp.280-283. Recuperado de <a href="http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292019000300013&amp;script=sci_arttext">http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292019000300013&amp;script=sci_arttext</a>	Se presentó un caso de un paciente que debutó a los 7 años de edad con meduloblastoma que logró ser curado, pero 20 años después desarrolla un meningioma cerebral recidivante. A los 36 años presentó anemia por sangrado digestivo y se descubrió en colonoscopia una poliposis adenomatosa del colon, con displasia de alto grado.

Nota: Elaborado por Yelitza Quirós, 2020.

### Unidad de análisis

Tabla 17. Unidad de análisis.

Objetivo	Categoría de análisis	Definición conceptual	Instrumento
----------	-----------------------	-----------------------	-------------





radioterapia, quimioterapia, uso de los distintos anticuerpos monoclonales como nuevas alternativas de tratamiento del cáncer colorrectal, así como su eficacia y seguridad que conlleva el uso de estas terapias en los pacientes. Por otro lado, no se hizo diferenciación por edad o por sexo y fue una revisión a nivel internacional. Los artículos se obtuvieron principalmente de base de datos en línea como SciELO, Redalyc, Elsevier, BINASS, y también se obtuvieron artículos de Google Scholar.

Se excluyeron todos aquellos artículos con un año de publicación mayor a 10 años y en los cuales no incluían información sobre el cáncer colorrectal, o no mencionaban datos relevantes sobre tratamientos que se utilizan en la actualidad tanto los tradicionales como de las nuevas terapias con anticuerpos monoclonales, así como aquellos artículos que no aportaban ningún dato nuevo innovador sobre el tema de investigación.

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

### **Principales anticuerpos monoclonales que se utilizan en el tratamiento del cáncer colorrectal como alternativa para aumentar la expectativa de vida de la persona con cáncer.**

Los principales anticuerpos monoclonales, que se encuentran aprobados para el cáncer colorrectal según la Sociedad Española de Oncología Médica, 2013, son el bavacizumab, el cetuximab y el panitumumab. Como se mencionó anteriormente, el bevacizumab se encuentra dirigido al receptor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y posee actividad antiangiogénica. El cetuximab y panitumumab por su lado, se encuentran dirigidos contra el receptor de factor de crecimiento endotelial (EGFR).

Pérez, Cárdenas, Mondragón y Erao, en el 2017, señalaron que aquellos fármacos que se encuentran dirigidos al receptor de factor de crecimiento epidérmico como lo es el cetuximab y el panitumumab lograron manifestar un papel sumamente importante en el tratamiento del cáncer de colon y recto. Sin embargo, se menciona que el beneficio que generan estos fármacos en los pacientes es exclusivamente para aquellos tumores que no presentan alguna mutación en la proteína RAS.

Por otro lado, es importante mencionar que el uso del anticuerpo monoclonal bevacizumab, el cual está dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular, logró evidenciar la eficacia que tiene para distintas neoplasias, incluyendo cáncer colorrectal metastásico, esto se da ya que la angiogénesis que produce esta vía de señalización es un rasgo que se da a menudo en algunas neoplasias.

Para Roa, Game, Bizama y Schalper (2014), uno de los factores más importantes que pueden establecer una resistencia a los anticuerpos monoclonales es la mutación del gen KRAS, el cual puede estar presente en alrededor de 40% de los cánceres. La gran mayoría de estas mutaciones se pueden hallar en sitios específicos como lo son los codones 12 y 13 y en menor frecuencia en el 61. Estas mutaciones son activantes, por lo que activan la proliferación celular independiente del bloqueo de uno de los más potentes estimuladores de esta vía, como lo es EGFR.

García y Linertova, en el 2010, mencionaron un estudio de fase III que fue realizado por van Cutsem, el cual valoraba panitumumab en combinación con la mejor terapia de soporte (MTS)

frente a MTS solo, donde se incluye tratamiento antibiótico, analgésicos, radioterapia paliativa limitada a las metástasis óseas, corticoides, transfusiones, psicoterapia, factores de crecimiento, cirugía paliativa o cualquier tratamiento sintomático. El ensayo se caracterizó por ser abierto, multicéntrico, aleatorizado y no doble ciego, debido a la toxicidad cutánea que puede presentar panitumumab.

Se estudiaron 463 pacientes que presentaban diagnóstico de adenocarcinoma colorrectal metastásico, los cuales fueron asignados aleatoriamente a panitumumab 6 mg/kg cada 2 semanas + MTS o MTS solo. Para el grupo de MTS 176 pacientes recibieron panitumumab tras la progresión de la enfermedad y fueron incluidos en un estudio de extensión. En cuanto a este estudio, se evaluó la supervivencia libre de progresión como medida principal, respuesta tumoral objetiva, supervivencia global y seguridad. La mediana de seguimiento fue de 72 semanas.

Se presentó una sobrevida libre de progresión más prolongada en el grupo de panitumumab frente al grupo MTS. La mediana de SLP fue de 8 semanas para el grupo de panitumumab frente a 7.3 para el grupo de MTS. A las 8 semanas la SLP fue de 49% para el panitumumab y de 30% para el MTS; las diferencias de SLP entre grupos fueron favorables para el grupo de panitumumab en todas las evaluaciones que se realizaron desde la semana 8 hasta la 32.

La respuesta objetiva que presentó a los 12 meses como mínimo fue de 10% con el grupo de panitumumab y de 0% para el grupo de MTS. Se presentó una mediana del tiempo hasta respuesta de 7.9 semanas y la mediana de la duración de la respuesta fue de 17 semanas. En cuanto a la SG no se observaron diferencias, probablemente por el diseño cruzado para el grupo de MTS.

Sin embargo, el ensayo de referencia no fue diseñado de forma adecuada para poder mostrar diferencias en SG, debido a que los pacientes del grupo de MTS fueron admitidos al tratamiento con panitumumab al progresar la enfermedad y eso impidió la comparación de SG entre los grupos. La primera valoración que se realizó fue a las 8 semanas, cuando algunos de los pacientes ya habían progresado. La falta de visitas planificadas más tempranas en los dos grupos pudo llevar a sesgos y la diferencia en la SLP puede estar probablemente sobreestimada. Igualmente, se vio una muy pequeña mejora en la SLP, ninguna diferencia en SG y una respuesta objetiva baja.

La diferencia que se presentó en las medianas de SLP fue muy reducida (5 días) y aunque estadísticamente significativa, la SLP es una variable intermedia y la efectividad se debería valorar

en función de variables finales como SG, en la que no se demostró mejora en el estudio de referencia. Por esto, la EMEA consideró en un primer momento que el balance beneficio-riesgo resultaba desfavorable.

En el 2008, el mismo autor van Cutsem publicó un estudio de extensión del ensayo de referencia de un solo brazo, en el cual se valoraron 176 pacientes que fueron tratados con panitumumab los cuales estaban en el grupo control del ensayo de referencia y en los que hubo progresión de la enfermedad en la primera revisión a las 8 semanas. El tratamiento que se utilizó fue igual que el del grupo de intervención del ensayo anterior. La mediana del seguimiento que se obtuvo fue de 61 semanas y la mediana de infusiones por paciente fue de 5.

La principal mediana de resultado evaluada fue la seguridad y como variables secundarias se evaluó la SLP, la SG y la respuesta objetiva. El 11% de los pacientes presentó una respuesta objetiva parcial con panitumumab y solo el 0.6% tuvieron respuesta completa. De igual manera, el 33% de los pacientes tuvieron una respuesta estable, la mediana de SLP fue de 9.4 semanas y la SG mediana fue de 6.3 meses.

Según Rosati, Aprile, Cardellino y Avallone (2016), es importante realizar una evaluación geriátrica donde se pueda evaluar el estado funcional del paciente, las comorbilidades, la polifarmacia, el estado nutricional entre otras, esto con el fin que los oncólogos puedan distinguir entre aquellos pacientes que están en forma los cuales pueden ser tratados igual que un paciente joven y los que son frágiles que deben recibir un tratamiento personalizado o recibir la mejor atención de apoyo.

Estos mismos autores mencionan que en un meta-análisis realizado hace algunos años, los pacientes que presentaban cáncer colorrectal metastásico y eran tratados con fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán tenían un buen beneficio de supervivencia durante el tratamiento. Aun así, al adicionar anticuerpos monoclonales como el bevacizuab, cetuximab y panitumumab a la quimioterapia habían logrado mejorar mucho más los resultados en tasa de respuesta y supervivencia global.

En este mismo artículo se mencionan otros estudios como es el caso del estudio de fase III ASPECCT, el cual incluyó a 345 pacientes  $\geq 65$  años, en él se comparó cetuximab y panitumumab en pacientes con CCR metastásico refractario a quimioterapia. Donde la mediana de supervivencia

global fue de 10,4 meses con panitumumab y de 10,0 meses con cetuximab, esto demuestra que estos dos fármacos tienen beneficios similares de mediana de supervivencia general en estos pacientes.

Igualmente, se encontró un estudio italiano realizado de fase II en el que participaron 40 pacientes ancianos frágiles  $\geq 75$  años, los cuales presentaban RAS metastásico de tipo salvaje (WT). Se les administró panitumumab como tratamiento de primera línea a 10 (25%) de los pacientes que tenían contraindicación absoluta a cualquier quimioterapia o como segunda línea a 30 (75%) de los pacientes después del fracaso de una terapia basada en fluoropirimidina.

Se demostró que la mediana de supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fue de 6.4 meses y 14.3 meses respectivamente. Los resultados confirman que las terapias anti-EGFR son activas independientemente de la línea de tratamiento y sobre todo que incluso los ancianos frágiles que no se consideran aptos para la quimioterapia pueden tener beneficios al utilizar panitumumab en la inducción de la contracción del tumor, lo que retrasa que haya síntomas relacionados con el tumor y mejora la calidad de vida del paciente.

Van Helden et al, en el 2017, mencionan que en un estudio retrospectivo se reveló que la presencia de mutaciones en el exón 2 del homólogo oncogénico viral del sarcoma de rata Kirten (KRAS), tiene un valor predictivo negativo para lo que es el beneficio de la terapia con anti-EGFR. Recientemente, se demostró lo mismo para las mutaciones en los exones 3 y 4 de KRAS. Sin embargo, señala que, aunque se dé una selección de los pacientes basada en el estado del gen RAS WT, aproximadamente, un 30% de los pacientes no podrán recibir un beneficio clínico del tratamiento con anti-EGFR.

Por lo cual, este autor elabora un meta-análisis en el cual analizan varios estudios, en él se encuentra el estudio 20,020,408 el cual tuvo un diseño cruzado y el CO.17, donde se informó una tasa de respuesta general de 17 y 13% respectivamente, en aquellos pacientes que fueron tratados con monoterapia anti-EGFR. Los datos una vez agrupados muestran una supervivencia libre de progresión relativamente más larga con el uso de esta monoterapia.

De igual importancia, De Pedro en el 2016, realizó un estudio randomizado controlado que incluía a 3763 pacientes mayores de 65 años con CRR metastásico, de los cuales 1773 recibieron quimioterapia y a 1990 se les aplicó quimioterapia + bevacizumab. Del total de pacientes 3178

fueron tratados en primera línea y 585 en segunda línea, el efecto del bevacizumab se estudió exclusivamente en el tratamiento de primera línea. El tratamiento tuvo un tiempo medio de 5.7 meses para los pacientes tratados solo con quimioterapia y 7.4 meses, los tratados con la combinación de bevacizumab.

El uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia dio como resultado un aumento significativo en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión en aquellos pacientes que fueron tratados en primera línea. La media de supervivencia global para los pacientes que utilizaron la combinación de tratamiento fue de 18.7 meses versus 16.1 meses para los tratados solo con quimioterapia, lo que indica que sí existe una diferencia estadísticamente significativa. Igualmente, la supervivencia libre de progresión presentó una mejora con la combinación la cual fue de 8.8 meses para los pacientes con tratamiento combinado, frente a 6.4 meses para pacientes con monoterapia, tratados en primera línea.

Desde que se aprobó el bevacizumab, los patrones de tratamiento para los pacientes con CCRm han evolucionado. Se ha observado que el bevacizumab podría ser mucho más efectivo combinado con irinotecan que con oxaliplatino. Este estudio muestra que la terapia en combinación con bevacizumab puede reducir el número de muertes y la progresión de la enfermedad comparada con la quimioterapia más placebo.

Aldecoa (2019), realizó un estudio retrospectivo, donde se analizaron las historias clínicas de 540 pacientes con un rango de edad de 15 a 90 años que presentaban CCR metastásico. En este estudio se evaluó básicamente a tres grupos distintos de pacientes desde el punto de vista en cuanto a las respuestas del tratamiento y la supervivencia global. Se agruparon de acuerdo con la modalidad de tratamiento que recibieron, el primer grupo fueron aquellos pacientes que solo recibieron tratamiento de soporte, el segundo grupo tuvo la posibilidad de tener una resección quirúrgica de las metástasis con o sin tratamiento neoadyuvante, adyuvante o ambos y el tercer grupo fueron los que tuvieron tratamiento con quimioterapia asociada o no a anticuerpos monoclonales pero que no fueron metastasectomizados.

Lo que fue la mediana y la tasa de supervivencia global a 2 y 5 años fueron muy distintas en los 3 grupos, para los pacientes con CCRm y tratamiento de soporte, la mediana de supervivencia global fue de 4.2 meses y no hubo sobrevivientes luego de los 2 años. Para los pacientes que fueron sometidos a cirugía de las metástasis con o sin tratamiento complementario,

la mediana de supervivencia global fue de 46.8 meses y para los que recibieron algún tipo de tratamiento con quimioterapia con o sin anticuerpos monoclonales y no fueron sometidos a metastasectomía fue de 18.8 meses.

Por otra parte, para los pacientes que solo recibieron quimioterapia en la primera línea de tratamiento para CCRm versus los que recibieron tratamiento con anticuerpos monoclonales con o sin quimioterapia la supervivencia global fue de 18.1 meses para los que recibieron quimioterapia versus 24.2 meses para los que recibieron terapia con anticuerpos monoclonales, la tasa de supervivencia a 2 años fue mayor al utilizar los anticuerpos monoclonales (50.2% vs 35.8%).

**Analizar la eficacia y seguridad de las nuevas terapias con anticuerpos monoclonales anti-angiogénicos y los dirigidos al receptor de factor de crecimiento epidérmico versus medicamentos tradicionales.**

Según Francoso y Ucelli (2017), al hacer una combinación de anticuerpos monoclonales anti-VEGF y anti-EGFR con quimioterapia ha demostrado tener una buena actividad clínica en casos de tumores colorrectales metastásicos. Sin embargo, al utilizar ambas moléculas en combinación con quimioterapia puede llegar a presentar varios efectos adversos, por lo que se han desarrollado ensayos clínicos para evaluar los efectos tanto de bevacizumab como de cetuximab y panitumumab.

Para Herrera (2016), la mutación en RAS es un marcador predictivo negativo de la eficacia de las terapias anti-EGFR, por lo que su determinación es necesaria al considerar su utilización. El uso de anti-EGFR en el tratamiento para pacientes con CCRm solo se debe aplicar si la mutación en RAS nativo no existe. La existencia de mutación en el gen BRAF también se considera un marcador pronóstico negativo del CCRm y ello hace recomendable su determinación.

En ausencia de mutaciones RAS, el tratamiento debería asociar quimioterapia más terapia biológica ya sea con anti-EGFR o anti-VEGF. Las opciones de quimioterapia que se consideran en primera línea están compuestas por dobletes con oxaliplatino (FOLFOX y CAPOX) o dobletes con irinotecan (FOLFIRI). Con el triplete de citotóxicos (FOLFOXIRI) puede aumentar la tasa de respuestas, con unas mayores tasas de toxicidad, pero su uso puede indicarse en pacientes seleccionados.

Por otro lado, este mismo autor menciona que al asociar quimioterapia con bevacizumab puede aumentar la eficacia y los resultados de su empleo son independientes del estado mutacional de RAS. La combinación de FOLFOXIRI/Bevacizumab aumenta significativamente la tasa de respuestas y la supervivencia global, siendo también este resultado independiente del estado mutado o nativo de RAS y BRAF.

En el estudio que se mencionó anteriormente en el cual se mencionaban distintos estudios y el cual fue elaborado por Rosati, Aprile, Cardellino y Avallone, 2016, habla, además, sobre un estudio realizado en 41 pacientes ancianos quienes no habían sido tratados antes para el CCR metastásico, se pretendía con el estudio evaluar la eficacia y seguridad del uso de cetuximab. Los pacientes presentaban una edad media de 76 años y muchos de ellos presentaban condiciones comórbidas concomitantes, incluidos trastornos vasculares y anomalías del metabolismo.

El cumplimiento del tratamiento estuvo bien ya que la mediana de intensidad de la dosis fue de solo 245.5 mg/m<sup>2</sup>/semana y solamente se pospuso en un 26.8% debido a la toxicidad de la piel. Esto, pudo deberse a que la duración del tratamiento fue solo de 57 días. En cuanto a los resultados, en términos de respuesta clínica, tiempo de progresión y sobrevida global fueron un poco decepcionantes. Sin embargo, esto se debió a que los pacientes no fueron diagnosticados anteriormente para el estado de RAS.

Además, se realizó un análisis post hoc, que contaba con 23 pacientes para los cuales el tejido tumoral estaba disponible para determinar el estado de KRAS, siete de 18 pacientes con KRAS de tipo salvaje estaban libres de progresión durante el mismo periodo y 21 de los 41 pacientes recibieron una combinación con capecitabina e irinotecán u oxaliplatino como agente único luego de la progresión con cetuximab. Se presentó una toxicidad cutánea frecuente la cual se evidenció en 29 pacientes (70.7%) y al menos, solo cinco casos (12.2%) se mostraron como grado 3. Otros efectos como astenia, diarrea, náuseas y anorexia fueron graves en menos del 5% de los pacientes.

Igualmente, en este artículo se evidenció un estudio francés retrospectivo donde se evaluó la eficacia y seguridad del panitumumab, el estudio contó con 136 pacientes que presentaban edad avanzada y a los cuales se les trató previamente con quimioterapia que contenía fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán. Se dividieron los pacientes en dos cohortes: la primera consistía en pacientes de 70 a 74 años y la segunda los mayores de 75 años. No se encontró diferencia alguna

en los resultados de las dos cohortes. En específico, la SLP fue de 13 semanas y la supervivencia de 16,6 meses. La tolerabilidad del tratamiento fue aceptable con una tasa de toxicidad de la piel de 67%, con un 11% grado 3. Esto indica que el panitumumab puede administrarse sin ningún problema en pacientes de edad avanzada y que fueron tratados anteriormente.

En una revisión elaborada por Díaz, et al (2012), se mencionó que la primera administración de cetuximab fue ensayada en monoterapia en pacientes no seleccionados con CCR avanzado refractario a quimioterapia convencional. Cetuximab inducía una tasa de respuesta modesta en pacientes tratados previamente con irinotecan, esta tasa se aumentaba cuando se utilizaba la terapia combinada en los mismos pacientes.

Por esto se creó el estudio BOND, el cual se caracterizó por ser de tipo aleatorizado y en el cual se pudo observar que al combinar cetuximab con irinotecan producía el doble de respuestas y presentaba una SLP más prolongada que utilizando cetuximab como monoterapia. Esto demostró que al adicionar dicho fármaco se podía revertir la resistencia que podía generar el irinotecan en varios pacientes.

En este mismo grupo de pacientes refractarios a irinotecan se creó el estudio BOND-2 donde se demostró que al utilizar irinotecan en combinación ya sea con bevacizumab o cetuximab provocaba una mejoría en cuanto a la tasa de respuesta y el tiempo hasta la progresión de aproximadamente 8.5 meses en la población de pacientes pretratados.

En esta misma revisión se demostró que en el 2008 al haber una presencia de mutaciones en el gen KRAS, se podía considerar un factor predictivo negativo relevante, esto debido a que seleccionaba aproximadamente al 40% de pacientes que no recibían beneficio alguno de los tratamientos que estaban dirigidos frente al EGFR. Por lo cual se ha observado que los pacientes que presentan KRAS nativo, el empleo de cetuximab en monoterapia, comparado con tratamiento de soporte, aumenta considerablemente la SLP (3.7 meses vs 1.9 meses) y la supervivencia global (9,5 meses vs 4.8 meses).

Por otro lado, para la segunda línea de tratamiento, se realizó el estudio EPIC donde se comparó irinotecan en monoterapia vs irinotecan con cetuximab, esto tras una progresión a primera línea basada en oxaliplatino, se logró mostrar un beneficio en la tasa de respuesta de 16.4 vs 4,2%, y supervivencia libre de progresión de 4.0 meses vs 2.6 meses. Sin embargo, no se logró demostrar

el objetivo principal el cual era el incremento en la supervivencia global la cual dio como resultado 10.7 meses vs 10 meses.

Otro estudio que se consideró en esta revisión fue el Prime, en el que se pudo evaluar el papel del panitumumab en primera línea en combinación con FOLFOX, evaluándose además el estado mutacional de KRAS en la población, mostrando en los pacientes con KRAS nativo un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión (9.6 meses vs 8 meses).

Sáenz, Filipovich, Martínez y Jiménez, 2017 realizaron una revisión del tratamiento quirúrgico y quimioterapéutico del cáncer de colon y recto en personas adultas mayores. Dentro de este se mencionan varios estudios como es el caso del realizado por Jehn et al, en el que se comparaban adultos  $\geq 65$  años con pacientes jóvenes, con diferentes asociaciones de cetuximab con quimioterapia, monoterapia y otras líneas de tratamiento, señalando que se puede tener el mismo beneficio en respuesta y supervivencia en jóvenes con una tasa de respuesta de 37.9% vs. 35.4% y supervivencia libre de progresión similar para ambas edades entre 6.5 y 7 meses.

En este mismo artículo, Folprecht et al, menciona dos estudios aleatorizados que se realizaron con cetuximab + FOLFIRI o FOLFOX respectivamente (CRYSTAL y OPUS), el cual se hizo en conjunto a pacientes ancianos  $\geq 70$  años. Se demostró, que la edad no podía interferir en el beneficio, ya que presentaba una supervivencia global equivalente para ambos grupos de 23 meses y tampoco podía aumentar la toxicidad.

También, Filipovich, Martínez y Jiménez (2017), mencionan el estudio español de fase II que muestra la eficacia y seguridad al utilizar panitumumab en la población anciana frágil específicamente, a la cual no se le puede aplicar quimioterapia. El estudio presenta una mediana de supervivencia libre de progresión de 7.9 meses y de supervivencia global de 12.3 meses, demostrando que las personas adultas que presentan comorbilidades pueden ser tratados de forma segura y efectiva con panitumumab como segunda o tercera línea de tratamiento.

Por su parte, Barragán (2018), en su proyecto de graduación mencionó otros estudios donde se puede evidenciar los beneficios de las terapias combinadas. Este es el caso del estudio PEAK fase II, donde se evaluaron 285 pacientes que presentaban CCRm irsecable con mutación de KRAS y NRAS WT y que no recibieron algún tratamiento previo. Los pacientes se asignaron a diferentes grupos para recibir FOLFOX6m en combinación con panitumumab o bevacizumab.

El principal objetivo de este estudio era la SLP y como objetivos secundarios la SG y evaluar los efectos de este tratamiento. Se pudo evidenciar una SLP muy similar para ambos medicamentos, en cuanto a la SG fue de 41.3 meses y 28.9 meses en los grupos de panitumumab y bevacizumab respectivamente, lo que fueron las interrupciones por eventos adversos se dieron similares en ambos tratamientos.

Por otra parte, se mencionó también el FIRE-3 el cual fue un estudio europeo de fase III, en el que colaboraron 752 pacientes con CCRm de estos, 592 tenían KRAS WT. Se comparó cetuximab vs bevacizumab con el régimen de quimioterapia FOLFOX6m o FOLFIRI. En el grupo de Cetuximab se indujo una mayor tasa de contracción temprana del tumor y una mayor profundidad de respuesta, en comparación con la terapia de bevacizumab + FOLFIRI en pacientes con KRAS WT.

En la población final que presentaba RAS de tipo salvaje, se evidencio un ORR del 72% en el brazo de cetuximab vs 10.2 para bevacizumb, lo que fue la mediana de SG fue muy superior en todos los pacientes con RAS no mutado que recibieron cetuximab 33.1 meses vs 25.0 meses para el grupo de bevacizumab. En cuanto a los efectos adversos fueron parecidos en todos los grupos de tratamiento, donde el bevazicumab presentó hipertensión de grado 3 o más y lo que fue cetuximab presento más erupción cutánea.

Otro de los estudios mencionados de fase III fue el CALGB/SWOG 80405, se realizó en pacientes que presentaban adenocarcinoma colorrectal metastásico KRAS WT en primera línea. Se comparó cabeza a cabeza FOLFIRI o FOLFOX6m con bevacizumb o cetuximab para poder con esto definir cuál puede ser el mejor tratamiento ya sea con anti-EGFR o anti-VEGF.

Los resultados obtenidos en la población con RAS de tipo salvaje o no mutado lograron evidencia una SG que incrementó hasta 30 meses más y no hubo diferencias significativas entre el cetuximab y el bevacizumab combinado con quimioterapia. Lo que fue la SLP fue de 10.5 meses con cetuximab + quimioterapia y de 10.6 meses con bevacizumab + quimioterapia.

También se habló de lo que fue el estudio TRIBE de fase III donde se comparaba la sobrevida con el uso de FOLFIRI con bevacizumab vs FOLFORIXI más bevacizumab. Se reportó en este estudio que la SG, el intervalo de confianza y la tasa de respuesta global mejoraron significativamente al utilizar FOLFORIXI más bevecizumab. Sin embargo, los efectos secundarios

al utilizar esa terapia fueron más altos produciendo neutropenia, anemia, diarrea, estomatitis y neuropatía grado 3 o 4.

Rubiano, Garrido y Castillo en 2012, elaboraron un estudio retrospectivo donde se incluyó a 38 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y un diagnóstico de CCRm que requería el uso del medicamento bevacizumab. La edad promedio de los pacientes fue de 57 años, la mayoría de ellos fueron mujeres (60%). Nueve de los pacientes se encontraban en estadio II y III y los restantes en estadio IV.

El esquema inicial de quimioterapia más utilizado en combinación con bevacizumab fue 5 fluoruracilo/leucovorina (42.1%) seguido de FOLFOX en 13 pacientes (34.2%) y luego FOLFOX + bevacizumab en 8 pacientes (21%). El promedio de ciclos asociados al bevacizumab por paciente fue de 7 ciclos. En cuanto a lo que fue la adherencia el primer esquema lo recibieron todos los pacientes, el segundo esquema fue recibido en un 94.7%, el tercero en un 71% y el cuarto en 42%.

La respuesta que tuvo la quimioterapia en los pacientes que utilizaron bevacizumab según los criterios de RECIST fue completa en 2 pacientes, parcial en 2 pacientes, enfermedad estable en 7 pacientes y progresión en 24 pacientes. Respecto a los efectos adversos asociados al uso de bevacizumab en general fue bien tolerado, sin embargo, un paciente presentó sangrado de vías digestivas altas y otros dos pacientes presentaron trombosis venosa profunda e hipertensión arterial. Por otro lado, durante el tiempo de observación se presentaron 8 muertos y en general, la supervivencia global fue de 528 días.

Por otra parte, en este mismo artículo, el autor menciona otros estudios como es el caso del TREE-2, estudio de fase II el cual incluyó a 213 pacientes que no fueron tratados previamente y que presentaban CCRm. Fueron asignados aleatoriamente para utilizar bevacizumab en cada uno de los tres esquemas los cuales fueron: FOLFOX-6m (bolo de infusión de 5-fluorouracilo y leucovorina con oxaliplatino); oxaliplatino mas bolo de 5-fluorouracilo y leucovorina (bFOL) y capecitabina mas oxaliplatino (CapeOx).

Se pudo encontrar menos efectividad del bevacizumab en el brazo de bFOL respecto al CapeOx y al FOLFOX-6m los cuales demostraron una actividad similar. Igualmente, se demostró que el bevacizumab mejoró significativamente la tasa de respuesta de todos los regímenes. Los brazos de tratamiento con bevacizumab, en conjunto, resultaron en una mediada de supervivencia

global de 23,7 meses. Este es uno de los más altos valores para la mediana de supervivencia global registrados. Sin embargo, este fármaco también presentó un incremento en las tasas de hipertensión grado 3 y 4, las tasas de perforación intestinal y las de hemorragias.

Otro estudio de fase IV, donde 209 pacientes con CCRm sin tratamiento previo recibieron bevacizumab y esquema FOLFIRI cada 2 semanas. El tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad y el objetivo primario de este estudio fue la supervivencia libre de progresión, con determinaciones adicionales de la supervivencia global, la respuesta y la toxicidad.

La duración media de la supervivencia libre de progresión fue de 11.1 meses y se puede comparar con otros estudios de fase III donde se administra como primera línea bevacizumab mas FOLFIRI. Conto con una mediana de supervivencia global de 22.2 meses, la tasa de respuesta global fue de 53.1%, la mayoría de efectos adversos fueron de grado ½ y pudieron ser manejables.

Respecto a la segunda línea de tratamiento, se encuentra el estudio ECOG 3200, que tenía como objetivo determinar el efecto del bevacizumab sobre la supervivencia en pacientes que presentaban cáncer colorrectal metastásico con quimioterapia basada en oxaliplatino, previamente tratados. Se incluyeron en este estudio 829 pacientes que fueron tratados anteriormente con fluoropirimidina e irinotecán. A estos pacientes se les asignó aleatoriamente uno de los 3 esquemas de tratamiento: 5-fluorouracilo y leucovorina (FOLFOX4) + bevacizumab, FOLFOX4 sin bevacizumab y bevacizumab solo.

Se demostró en el estudio que aquellos pacientes que fueron tratados con FOLFOX4 mas bevacizumab tuvieron una mediana de supervivencia de 12.9 meses, en comparación con los 10.8 meses para el grupo tratado con FOLFOX4 únicamente. Lo que fue la mediada de supervivencia libre de progresión para el grupo tratado con FOLFOX4 mas bevacizumab fue de 7.3 meses en comparación con los 4.7 meses de los tratados con FOLFOX4 solamente, y de 2.7 meses para los que fueron tratados con bevacizumab solo.

### **Comparar la eficacia y seguridad del tratamiento con medicamentos convencionales en cáncer colorrectal.**

Ramos, Fernández, Vargas y Cordero, en 2017, realizaron un análisis retrospectivo con 20 pacientes en el que tenían como objetivo principal evaluar la efectividad y seguridad de la quimioterapia de inducción en el tratamiento del cáncer de colon y con esto poder determinar la

sobrevida global y la seguridad del uso de este tipo de quimioterapia, mediante la identificación de reacciones adversas en los pacientes tratados.

Los pacientes que estuvieron en este estudio no tenían una alteración en el estado funcional que los hiciera propensos a presentar toxicidad por la quimioterapia en el momento de iniciada. Por otro lado, algunos estudios señalan que esta quimioterapia de inducción puede causar más toxicidad al paciente mientras otros indican que esta quimioterapia es menos toxica y mejor tolerada, los pacientes de este estudio que utilizaron este tipo de quimioterapia no presentaron ninguna toxicidad.

Este estudio mostró que un 60% de los pacientes que recibieron esta quimioterapia fueron sometidos a una cirugía RAB. Estos resultados también fueron observados por Bhatti et al, donde se determina que la preservación del esfínter es posible con mucha más frecuencia en grupos de pacientes que han recibido quimioterapia de inducción. En el estudio de Bhatti et al, un 93% de los pacientes recibieron quimioterapia de inducción y un 100% tuvieron una escisión total del mesorrecto.

Incluso, un estudio que se realizó en el Hospital Royal Marsden demostró que los pacientes que presentan riesgo bajo con cáncer de recto tratados con quimioterapia de inducción a base de capecitabina + oxaliplatino, antes de quimiorradioterapia concomitante, han mostrado retroceso sustancial del tumor, respuesta sintomática rápida sin progresión de la enfermedad durante el tratamiento preoperatorio. Los dos estudios coinciden con los resultados del presente estudio, sin embargo, la población obtenida en el Hospital San Juan de Dios no fue la suficiente para poder realizar la comparación entre el grupo que recibió quimioterapia de inducción y el grupo que no la recibió como parte del tratamiento.

De la misma forma, este autor menciona que hay otros estudios que han demostrado que la administración de FOLFOX y XELODA seguidos de quimiorradiación preoperatoria resulta en la regresión del tumor de manera sustancial, además, de presentar una respuesta sintomática y una no progresión de la enfermedad durante el tratamiento preoperatorio. Inversamente, a la creencia de que la reducción en la masa del tumor luego de la quimiorradioterapia aumentaría la probabilidad de resección anterior, un estudio polaco y un meta-análisis expusieron que la reducción del tumor no tuvo impacto en la tasa de resección anterior. Solamente, el estudio alemán elaborado por Sauer, Becker, Hohenberger et al mostraron un aumento significativo en la preservación del esfínter.

En el estudio presente, se vio un downstaging positivo en aquellos pacientes que pudieron recibir quimioterapia de inducción como en aquellos que no la recibieron. El porcentaje es mucho mayor en aquellos pacientes que pudieron recibir quimioterapia de inducción, sin embargo, la diferencia no es muy significativa. Igualmente, en muchos de los pacientes no pudo determinarse el downstaging.

También en este estudio se menciona, un meta-análisis que elaboró Li et al, donde se estudió la sobrevida libre de progresión en los paciente que manifestaron una respuesta patológica completa después de ser tratados solamente con quimioterapia neoadyuvante en comparación con los pacientes que fueron sometidos a cirugías de resección, llegó a la conclusión que no existe diferencia en la supervivencia a largo plazo, la aparición de metástasis distal, la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global en los pacientes que fueron tratados únicamente con quimioterapia neoadyuvante en comparación con los que se sometieron a cirugía radical luego de la quimioterapia.

Sin embargo, los pacientes que fueron tratados únicamente con quimioterapia neoadyuvante están asociados a mostrar un mayor riesgo de recurrencia local. Por lo que hay una relación directa en la sobrevida libre de progresión y una respuesta patológica completa. Lo que fue este estudio, la probabilidad de supervivencia libre de progresión demostró ser favorable.

Aunque hipotéticamente se espera que aproximadamente el 40% de los pacientes que se presentan con enfermedad en estadio II o III lleguen a tener una recurrencia de la enfermedad después de la terapia primaria y que más del 90% de las recidivas se desarrollen en los primeros tres a cinco años después del tratamiento y que la mayoría de los pacientes que tienen la enfermedad recurrente mueran de esta causa, los resultados del estudio presentan una diferencia valiosa debido a que solo el 20% de los pacientes presento recurrencia. De la misma forma, la probabilidad de supervivencia libre de progresión mostro ser alta ya que aproximadamente a los 2 meses se puede observar una recaída en solamente 2 pacientes.

Bellolio, et al (2016) realizaron un estudio que contó con 370 pacientes, donde el 49% correspondieron a hombres y la edad promedio fue de 67,5 años. La localización anatómica del tumor en el colon izquierdo fue de 42% y en el colon derecho en 40% de los casos. La histología correspondió en 93.5% de los casos a adenocarcinoma tubular, mientras que la variante mucinosa fue la segunda en frecuencia con 5.9% del total.

Se diagnosticó en etapa II 202 pacientes y en etapa III 168, de los que fueron diagnosticados en etapa II, 58.9% presentaban algún factor de mal pronóstico, proporción que fue mayor en aquellos pacientes que recibieron quimioterapia en comparación a los que no recibieron (86.6% vs 50.5%). Los factores de riesgo más prevalentes fueron las permeaciones linfovascuales con 22.7% y los tumores T4 o perforados, con 13.3%. Para los pacientes en etapa III, el número promedio de ganglios con metástasis fue de 4.1, en este grupo 59% tuvieron de 1 a 3 ganglios comprometidos por tumor, 27% de 4 a 6 y un 13% igual o más a 7.

La mediana de seguimiento de este estudio fue de 4.6 años. El promedio de edad de los pacientes que recibieron quimioterapia fue de 59 años y la de los que no recibieron fue de 74 años. Asimismo, se administró quimioterapia a 45 de los 202 pacientes que estaban en etapa II y a 117 de 168 en etapa III. Para el primer grupo el esquema que más se utilizó fue 5-FU/LV en 76.7% de los casos y para el segundo grupo fue FOLFOX en 60.1%.

El estudio presentó una sobrevida a 5 años de 79% en el grupo en etapa II y de 74% en el grupo en etapa III. Los pacientes que pertenecían a la etapa II y que tenían factores de riesgo tuvieron una tendencia a peor sobrevida a 5 años respecto a los que no lo presentaban. Cuando se consideró el efecto que posee la quimioterapia en este estadio se pudo observar que la sobrevida a 5 años fue de 80% en el grupo tratado y de 79% en los no tratados. La sobrevida libre de enfermedad en ambos grupos fue de 84%.

Para los pacientes en etapa III, se observó una relación entre el compromiso ganglionar y un peor pronóstico, con una sobrevida a 5 años en aquellos pacientes con menos del 20% y más del 40% de ganglios comprometidos por tumor, de 84% y 40% respectivamente. Por otro lado, los pacientes que pudieron recibir quimioterapia tuvieron una sobrevida a 5 años de 81% comparado con 56% para los que no la recibieron. Presentó una sobrevida libre de enfermedad a 3 años mejor en el grupo tratado respecto al no tratado, 78% vs 73%.

Por otro lado, se encuentra otro estudio realizado en el 2011 por Cabello, et al, donde participó un total de 118 pacientes que presentaban cáncer de colon metastásico. La edad promedio de los pacientes fue 58 años. Igualmente, no hubo diferencias en cuanto a la distribución por sexo (50%), el adenocarcinoma fue el grupo histológicamente más frecuente documentado en 116 pacientes (98.3%). El tamaño tumoral que predominó fue T3 en 60 pacientes y el estadio ganglionar

más frecuente fue NO en 53 pacientes y solamente en 98 pacientes pudo comprobarse que no había enfermedad metastásica, mientras que en 15 no se pudo confirmar.

Más de la mitad de los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante (72 pacientes que corresponden al 63.2%), mientras que 42 pacientes no la recibieron (36.8%). El esquema de quimioterapia que más se utilizó fue el FOLFOX-4 en 45 pacientes (62.5%), seguido de XELOX en 13 pacientes (8.1%) y Xeloda como monodroga en 10 pacientes (13.9%). Lo que fue el número de ciclos promedio fue de 12 ciclos en 28 pacientes que continuo con 6 ciclos en 21 pacientes.

Sin embargo, en el estudio se registraron eventos adversos que estuvieron o no relacionados con la quimioterapia en 48 (66.7%) pacientes de 72 que recibieron adyuvancia. Luego de un análisis se determinó que el esquema FOLFOX-4 produjo toxicidad en 31 pacientes (64.6%), seguido de XELOX en 10 pacientes (20.8%), Xeloda en 5 pacientes (10.4%) y 5-FU/LV en 2 pacientes (4.2%).

Los principales eventos que se presentaron estuvieron relacionados con la esfera gastrointestinal, presentándose diarrea, náuseas y vómitos grado 2 como los más frecuentes en los pacientes. También, se encontraron trastornos neuro-sensoriales, como neuropatía sensitiva distal grado 1 en 11 pacientes y grado 2 en 10 pacientes y síndrome de mano-pie grado 1 y 2 en 8 y 6 pacientes respectivamente. Por último, se pudo encontrar también toxicidad hematológica donde la neutropenia grado 3 fue la más frecuente en 6 pacientes y grado 2 y 4 en 5 pacientes.

En cuanto a la sobrevida global, para el grupo que recibió adyuvancia fue mayor, respecto al que no la recibió y no se pudo alcanzar la mediana de sobrevida global. Para la sobrevida libre de enfermedad, se encontraron datos similares, siendo esta mayor en el grupo que recibió quimioterapia vs el grupo que no la recibió. Cuando se analizaron los pacientes que presentaban ganglios positivos, el grupo que más se benefició en cuanto a sobrevida global y libre de enfermedad fue el que recibió tratamiento adyuvante. Al discriminar los datos de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad de acuerdo al esquema de quimioterapia determinado, se consigue que el esquema que brinda mayores ventajas es FOLFOX-4 sobre XELOX y Xeloda.

Tomalá, en 2012, realizó un estudio donde el total de casos de CCR fue de 341, sin embargo, solo 101 pacientes fueron incorporados por presentar los criterios de selección los cuales fueron, que el paciente presentara diagnóstico de cáncer colorrectal en estadio II con factores de alto riesgo,

intervenidos quirúrgicamente y que hubieran recibido tratamiento quimioterápico. Las edades de los pacientes seleccionados estuvieron entre 50 y 69 años con un promedio de 57.4 años y con una mediana de edad de 61 años.

Un 56.4% de los pacientes seleccionados para este estudio, no mostraron antecedentes de cáncer, frente a 23.8% que, si presentaron antecedentes neoplásicos, el 19.8% de los pacientes restantes no presentaron antecedente alguno. La mayor parte de los pacientes (61.4%) en el estudio mostraron niveles normales preoperatorios de antígeno carcinoembrionario (CEA), el 22.8% reportaron CEA con niveles elevados y en un 15.8% no se conocieron los niveles de CEA preoperatorio.

El tipo de cirugía que más se presentó fue la Hemicolectomía Radical derecha, en un 47.5%, seguida de la Hemicolectomía Radical izquierda en un 42.5% y en cuanto a la transectomía junto con la sigmoidectomía se presentó en un 5% para ambas. La localización de cáncer que se presentó más frecuente fue en el ciego y colon ascendente en un 46.5%. El colon-sigmoide fue el segundo sitio que fue afectado con más frecuencia en un 41.5% de los casos, el colon transversal presentó un 6% de afectación y el colon descendente un 5%.

El adenocarcinoma no mucinoso constituyó el subtipo histológico más frecuente con un 60.39% en los pacientes que estaban incorporados en el estudio, seguido de los mucinosos con un 32.61%. Los subtipos poco frecuentes y agresivos de mal pronóstico que se encontraron fueron los de células en “anillo de sello” y mucoprotectores con un 3% para ambos y el 1% para la variedad mucosecretora. De los pacientes seleccionados el 6.9% presentaron infiltración linfática como factor desfavorable de riesgo.

Igualmente, 64 de los pacientes seleccionados presentaron estadio II de alto riesgo 36 pacientes fueron estadio III, los mismos que recibieron quimioterapia adyuvante posteriormente. Dentro de esta población el estadio IIA fue el más frecuente con un 34%. El esquema adyuvante más utilizado fue el FOLFOX 4 en un total de 62 pacientes, seguido del FOLFOX6 en 19 pacientes y posteriormente el protocolo de 5FU + Leucovorina fue utilizado en 11 pacientes. Asimismo, el protocolo CAPOX el cual está conformado por capecitabina + oxaliplatino solo fue utilizado en 9 pacientes.

Los 6 ciclos de tratamiento fueron completados por 72 pacientes, los que recibieron menos de 6 ciclos fueron 22 pacientes y solamente 7 pacientes recibieron entre 7 y 9 ciclos de tratamiento. Por otra parte, 30 pacientes presentaron recurrencia tumoral, 58 no presentaron y 13 no presentaron reportes de recaída tumoral. El protocolo de segunda línea que más se utilizó para los pacientes que presentan recaída fue FOLFIRI y 78 pacientes no se sometieron a tratamiento de segunda línea.

Del total de pacientes que se seleccionaron para el estudio, 71 pacientes se encuentran vivos y 29 pacientes fallecidos y un paciente desaparecido, esto refleja una mejor calidad de vida con la quimioterapia adyuvante. Igualmente, se puede mencionar que fueron pocos los efectos adversos reportados con la quimioterapia adyuvante, entre ellos la neurotoxicidad por el oxaliplatino en un paciente y las hematológicas en dos de ellos.

El estudio en mención, identificó el protocolo de quimioterapia más utilizado (FOLFOX 4) en 37 pacientes, con una supervivencia global media del 78.4%, mientras que el protocolo FOLFOX 6 evidenció una mejoría en la supervivencia global media de un 81.8%. el protocolo 5FU + Leucovorina demostró una mejoría en un 70% en la supervivencia global en este grupo de pacientes.

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones

- Los principales anticuerpos monoclonales que se utilizan en el cáncer colorrectal son aquellos que están dirigidos al receptor de factor de crecimiento endotelial como es el cetuximab y el panitumumab y el dirigido al factor de crecimiento endotelial vascular como lo es el bevacizumab.
- Es importante considerar siempre las mutaciones que se pueden presentar en el gen KRAS a la hora de utilizar terapias anti-EGFR, con el fin de lograr beneficios satisfactorios en el tratamiento del cáncer colorrectal.
- Al utilizar panitumumab en combinación con alguna terapia de soporte, se demostraron beneficios importantes, debido a que presentó una supervivencia libre de progresión prolongada. Sin embargo, la respuesta objetiva fue baja y la supervivencia global no mostró mejora en el estudio, esto pudo deberse al diseño cruzado que presentaba el grupo que recibió terapia de soporte.
- En el estudio de extensión que se realizó de panitumumab más terapia de soporte, se demostró igualmente una respuesta objetiva total baja. No obstante, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global mostraron datos más elevados, esto debido a la progresión presente en la enfermedad.

- Los estudios demuestran que el uso de cetuximab o panitumumab en pacientes que presentaban cáncer colorrectal metastásico, genera respuestas favorables al verse un aumento en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global de la enfermedad.
- Se considera que el uso de panitumumab es beneficioso para aquellos pacientes frágiles los cuales no pueden ser aptos para recibir quimioterapia. Además, cumple un papel importante al retrasar los síntomas que se relacionan con el tumor y al mejorar la calidad de vida de los pacientes.
- El uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia genera beneficios en todos los casos estudiados, esto se demuestra con el aumento significativo de la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión. Asimismo, se observó que el bevacizumab es mucho más efectivo al combinarlo con irinotecan ya que esta combinación puede generar una disminución en las muertes y una disminución de la progresión de la enfermedad.
- Se evidenció que la tasa de supervivencia global fue mayor al utilizarse anticuerpos monoclonales en combinación con o sin quimioterapia.
- Al utilizar FOLFOXIRI más Bevacizumab genera un aumento significativo tanto en la tasa de respuesta como en la supervivencia global, aunque se debe destacar que estos resultados deben ser independientes de mutaciones en el gen RAS.
- Al utilizar Capecitabina más Oxaliplatino luego de una progresión con Cetuximab, se evidenciaron varios efectos secundarios, donde la toxicidad cutánea fue la más frecuente en la mayoría de los pacientes tratados.
- Al utilizar cetuximab se evidencio que los pacientes presentaban una mayor tasa de contracción temprana del tumor.

- Se vio un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en aquellos pacientes que fueron tratados con panitumumab, pero que anteriormente se les aplicó quimioterapia.
- Se demostró que a los adultos mayores se les puede administrar el anticuerpo monoclonal panitumumab sin ningún problema, ya que no se presenta ningún efecto adverso en la terapia.
- Se detalló en varios estudios los beneficios obtenidos al utilizar terapias con anticuerpos monoclonales más esquemas de quimioterapia, tanto en la tasa de respuesta como en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global.
- El uso de la terapia combinada de bevacizumab más FOLFORIXI demostró altos efectos secundarios como neutropenia, anemia, diarrea y neuropatías.
- Aquellos pacientes con riesgo bajo de cáncer de recto han mostrado un retroceso del tumor y una respuesta sintomática rápida, al ser tratados con una combinación de capecitabina mas oxaliplatino antes de ser expuestos a quimioradioterapia.
- Al emplear FOLFOX o Xeloda seguidos de una quimioradicación, ha indicado una regresión sustancial del tumor en pacientes tratados con estas terapias.
- No se encuentran diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión ni en la aparición de metástasis distales en los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante o con cirugía de resección.
- La terapia con FOLFOX 4 fue la que más presentó toxicidad en pacientes tratados y los eventos adversos más frecuentes estuvieron asociados al sistema gastrointestinal.
- Se reflejó una mejor calidad de vida con el uso de la quimioterapia adyuvante. Igualmente, fueron pocos los efectos adversos que presenta esta terapia.

- Según el análisis de resultados se puede observar que el tratamiento con anticuerpos monoclonales, con quimioterapia e incluso las nuevas terapias que incluyen la asociación de las mismas, tienen buenos beneficios en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes que presentan cáncer colorrectal.

### **Recomendaciones**

- Dada la tendencia en un futuro cercano a contar con muchos más medicamentos biológicos, se les recomienda a las universidades privadas y públicas, que imparten carreras de salud, incluir en la malla curricular, en el curso que corresponda el tema de los medicamentos biológicos, con el fin de preparar mejor a los futuros profesionales.
- Dado a que la incidencia y mortalidad en cáncer de colon en Costa Rica es progresivo según las estadísticas del Centro Nacional de Tumores, se le recomienda al Ministerios de Salud, elaborar la Norma de Atención de Cáncer, enfatizada como lo indica la OMS en el tamizaje y diagnóstico temprano, para que en una proyección de 5 años se haya logrado una reducción en la incidencia y mortalidad.
- A los gastroenterólogos oncólogos que trabajan en la CCSS y en el sector privado, se les recomienda, solicitarle a las empresas farmacéuticas fabricantes de estos medicamentos que impartan talleres o seminarios de actualización sobre los nuevos tratamientos que están dirigidos al cáncer colorrectal.
- A los farmacéuticos que trabajan en farmacia hospitalaria e incluso en comunitaria, tener conocimientos más actualizados tanto del manejo, como de los tratamientos actuales para poder brindar una mejor atención al paciente oncológico.
- A los pacientes con cáncer gástrico o cáncer de colon, realizar consultas a los médicos para obtener mayor información sobre las terapias o medicamentos que están recibiendo.

- A los grupos interdisciplinarios que atienden a los pacientes con cáncer colorrectal, brindar un servicio especializado para poder sobrellevar con mejor calidad de vida en esta enfermedad y los efectos secundarios asociados a los tratamientos.
- Se recomienda a la CCSS al departamento de farmacoterapia, considerar la inclusión de medicamentos utilizados en las nuevas terapias de cáncer colorrectal, para que aquellos pacientes que puedan aspirar a una mejor calidad de vida.
- Es importante que esta investigación sirva de base para otros estudios, con el fin de seguir analizando los diferentes fármacos, las reacciones adversas, estudios comparativos de la unión de la terapia convencional con anticuerpos monoclonales o en si solamente la terapia con anticuerpos monoclonales o la terapia convencional.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abreu, J. (2012). Hipótesis, Método & Diseño de Investigación. Revista internacional de la buena conciencia. México, pp. 187-197
- Acosta, A., et al. (2009). Detección oportuna y diagnóstico de cáncer de colon y recto no hereditario en adultos en primero, segundo y tercer nivel de atención. Guía de práctica clínica, Secretaria de salud. México. pp.1-50
- Acosta, N. (2018). Tamizaje de Cáncer de Colon en Pacientes de Medicina Interna del Hospital San Vicente de Paúl Ibarra. Proyecto de Investigación. Facultad de ciencias médicas. Ecuador. pp.1-96
- Adell, R., et al. (2002). ¿Es el adenocarcinoma colorrectal mucinoso una entidad diferente? Gastroenterología y Patología, España. pp.534-540. Tomado de [https://doi.org/10.1016/S0210-5705\(02\)70308-7](https://doi.org/10.1016/S0210-5705(02)70308-7)
- Aldecoa, F. (2019). Cáncer colorrectal metastásico: supervivencia global con diferentes alternativas de tratamiento en Lima Metropolitana. Acta Médica Peruana, Perú, pp.195-201. Tomado de: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v36n3/a03v36n3.pdf>
- Alfaro, I., et al. (2009). Características de los pacientes con poliposis adenomatosa familiar en España. Resultados iniciales del Registro Español de Poliposis Adenomatosa Familiar. pp.103-108. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2009.09.054>
- Algara, M., Blanch, A., Domínguez, M., Foro, P. y Verdú, J. (2002). Atención de los efectos secundarios de la radioterapia. Revista de Familiar y Comunitaria. España, pp. 426-435. Tomado de: <http://scielo.isciii.es/pdf/medif/v12n7/colabora.PDF>

- Álvarez, M., et al. (2017). Diagnóstico y manejo de colitis ulcerosa grave. Una mirada actualizada. Revista Médica de Chile. pp. 96-105. Tomado de: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v145n1/art13.pdf>
- Álvarez, M., Escudero, P. y Hernández, N. (2008). Cáncer de próstata, Revista Mexicana de Urología, México, pp.245-254. Tomado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/uro/ur-2008/ur0841.pdf>
- American Brain Tumor Association, (ABTA). (2014). Quimioterapia. Chicago, USA, pp. 3-25.
- Amorín, E. (2013). Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. pp. 85-95. Recuperado de <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v30n1/a17v30n1>
- Angulano, L., et al. (2013). Aspectos farmacocinéticos de bevacizumab. Revista del Hospital Juárez de México. pp.73-78. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2013/ju1311.pdf>
- Antón, I., et al. (2006). Las metástasis óseas del cáncer. Revista Anales del Sistema Sanitario de Navarra. España. pp. 177-187. Recuperado de <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v29n2/colaboracion.pdf>
- Archundia, A. (2013). Cirugía, España. Editorial McGRAW-HILL Interamericana.
- Arvelo, F., Sojo, F. y Cotte, C. (2016). Progresión tumoral y metástasis. Fundación Instituto de Estudios Avanzados IDEA, Venezuela, pp.1-44
- Asociación Española Contra el Cáncer, (aecc). (2018). ¿Qué es la Quimioterapia?. España, pp. 3-27. Tomado de: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tratamientos/quimioterapia/que-es-quimioterapia>
- Asociación Española contra el Cáncer. (aecc). (2014). Cáncer de mama, Madrid, España. tomado de: <https://www.aecc.es/sites/default/files/migration/actualidad/publicaciones/documentos/cancer-mama-2014.pdf>

- Balagué, C., et al. (2005). Tratamiento mínimamente invasivo de la neoplasia oclusiva del colon izquierdo: prótesis endoluminal autoexpandible y colectomía laparoscópica. Asociación Mexicana de Cirugía Endoscópica, México pp.19-24. Tomado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/endosco/ce-2005/ce051c.pdf>
- Balaguer, F. (2014). Cáncer colorrectal familiar y hereditario. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas. España. pp. 77-84. [https://doi.org/10.1016/S0210-5705\(14\)70086-X](https://doi.org/10.1016/S0210-5705(14)70086-X)
- Balaguer, F., Piñol, V. y Castells, A. (2012). Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. España. Jarpyo Editores, S.A.
- Balibrea, J., et al. (2007). Efectos de la cirugía laparoscópica en pacientes de cancer colorrectal: calidad de vida, estado emocional y satisfacción. Revista psicooncología. España, pp. 121-132. Tomado de: <https://revistas.ucm.es/index.php/PSIC/article/view/PSIC0707120121A/15757>
- Barragán, E. (2018). Sobrevida del cáncer colorrectal metastásico KRAS no mutado en relación uso bevacimumab o cetuximab. Proyecto Investigación. Universidad de Guayaquil. Pp.1-65. Tomado de: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/38304>
- Barreda, C., Chu, L. y Herrera, A. (2019). Meduloblastoma y meningioma recidivante asociados a poliposis colónica: una presentación inusual del síndrome de turcot. Revista de Gastroenterología Perú. Perú. pp.280-283. Recuperado de [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292019000300013&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292019000300013&script=sci_arttext)
- Bellolio, F., et al. (2016). Beneficio de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon: cohorte retrospectiva de un hospital clínico universitario. Revista Médica de Chile. pp.145-151. Tomado de: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v144n2/art01.pdf>
- Belmonte, C., Castañeda, L., Cosme, C., Guerrero, V y Jean, E. (2008). Colectomía laparoscópica manualmente asistida en cáncer del colon y recto. Asociación Mexicana de Cirugía Endoscópica, México, pp. 92-96. Tomado de: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=20065>

- Beltrán., B., et al. (2007). Linfoma de células grandes B Difuso primario colorrectal: experiencia en un hospital general. Revista Gastroenterología del Perú. Perú. pp.235-238. Tomado de: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v28n3/a04v28n3.pdf>
- Bermúdez, K., et al. (2019). Anticuerpos monoclonales Biespecíficos: Desarrollo, Producción y uso como terapia anticancerígena. Revista Médica de la Universidad de Costa Rica. Costa Rica. pp.11-29. Tomado de: <http://10.15517/RMUCR.V13I1.37573>
- Besa, P. (2013). Radioterapia externa: lo que el médico general debe saber. Revista Médica Clínica Las Condes. Chile, pp.705-715. Tomado de: [http://10.1016/S0716-8640\(13\)70210-4](http://10.1016/S0716-8640(13)70210-4)
- Brenes, S. (2019). Análisis comparativo de la terapia tradicional para el tratamiento del cáncer de colon avanzado vs. terapia con anticuerpos monoclonales. Licenciatura en Farmacia. Universidad Internacional de las Américas.
- Bueren, J. y Motellón, J. (2007). Curso de Biotecnología Aplicada. Sanidad y Ediciones. España.pp.3-224.
- Cabello, A., et al. (2011). Tratamiento adyuvante en cáncer de colon. Nuestra experiencia. Revista Venezolana de Oncología. Pp.66-75. Tomado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375634867007>
- Cajaraville, G., Carreras, M., Masso, J. y Tamés, M. (2001). Oncología. Farmacia Hospitalaria. pp.1171-1226.
- Calva, M. y Acevedo, M. (2009). Revisión y actualización general en cáncer colorrectal. Revista Anales de Radiología. México. pp.99-105. Tomado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2009/arm091i.pdf>
- Camps, C., et al. (2010). Toxicidad cutánea asociada a cetuximab en cáncer colorrectal metastásico. Revista de Farmacia Hospitalaria. España. pp. 114-120. Tomado de: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.10.004>
- Cano, A., et al. (2013). Localización y clínica asociada al cáncer de colon. Hospital Arzobispo Loayza: 2009-2013. Perú. pp.49-55. Tomado de: <http://www.scielo.org.pe/pdf/hm/v15n2/a08v15n2.pdf>

- Carretero, M. (2005). Cáncer colorrectal metastásico, tratamiento con un nuevo agente biológico. Revista Offarm vol 24. España. pp.114-116. Tomado de <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13074475>
- Carretero, M. (2005). Cetuximab, Inhibidor del crecimiento del cáncer colorrectal. Revista Offarm vol. 24. España. pp.126-130. Tomado de <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13076827>
- Casadó, A. (2017). Diseño de nuevas formulaciones farmacéuticas mucoadhesivas para la quimioterapia del cáncer de colon. (Tesis doctoral). Universitat de Barcelona. España. pp.1-260. Recuperado de: <http://hdl.handle.net/2445/120392>
- Cascales, M. y Doadrio, A. (2014). Fisiología del Aparato digestivo. Real Academia Nacional de Farmacia. España. pp. 12-27.
- Castellanos, S., Soto, M., Galarrieta, J., Valledor, A. y Miján, A. (2014). Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Burgos. España. pp. 259-268. Tomado de: <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v29n2/04revision03.pdf>
- Charúa, L., et al. (2008). Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento del carcinoma de colon y recto. Tratamiento del cáncer de colon y recto. Revista Gastroenterología de México vol 73. México, pp. 121-125. Tomado de: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-guias-clinicas-diagnostico-tratamiento-del-articulo-13132127>
- Chimenos, E., Pascual, M., Blanco, I. y Finestres, F. (2004). Poliposis familiar hereditaria y síndrome de Gardner: aportación de la exploración odontoestomatológica a su diagnóstico y descripción de un caso. Medicina y patología oral. España. pp. 402-409. Tomado de: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1698-44472005000500004](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-44472005000500004)
- Clavero, J. (2013). Estado actual del tratamiento del cáncer pulmonar. Revista Médica Clínica las Condes. Pp. 611-625. Tomado de: [http://10.1016/S0716-8640\(13\)70200-1](http://10.1016/S0716-8640(13)70200-1)
- Collia, K. (2017). Enfermedades inflamatorias intestinales: indicaciones técnicas y quirúrgicas. Revista Argentina de Coloproctología vol. 28. Pp.1-3.

- Creus, N., Massó, J., Codina, C. y Ribas, J. (2002). Anticuerpos monoclonales en Oncología. Hospital Clínic Barcelona. España. pp.28-43.
- Cutsem, E., et al. (2009). Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. Massachusetts Medical Society. Tomado de: <http://10.1056/NEJMoa0805019>
- Cydulka, R., et al. (2018). Manual de Medicina de Emergencias. México. Editorial Mcgraw Hill Interamericana.
- De la Garza y Sánchez. (2014) El Cáncer. Universidad autónoma de Nuevo León. México. pp.1-188.
- De Pedro, S. (2016). Terapia antiangiogénica de aplicación oncológica basada en la utilización de bevacizumab. Trabajo de fin de grado. Universidad Complutense de Madrid. España. pp.1-20.
- Delgado, D. (2016). Cáncer de Próstata: Etiología, Diagnóstico y Tratamiento. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica. Costa Rica. Pp.707-710. Tomado de: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/620/art53.pdf>
- Díaz, C., Gabay, C., Caldano, J. y Nannini, P. (2017). Cáncer de Colon: Terapia de alto costo en cáncer colorrectal avanzado. Instituto Nacional del Cáncer. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. pp. 1-127. Tomado de: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001125cnt-20180305-cancer-colon%20terapia-alto-costo-cc-avanzado.pdf>
- Díaz, E., et al. (2012). Recomendaciones para la determinación de mutaciones de K-RAS en cáncer de colon. Revista Española de Patología vol. 45. Pp.76-85. Tomado de: <https://doi.org/10.1016/j.patol.2011.11.005>
- Díaz, M. (2018). Protocolos de Tratamiento Oncológico. Instituto Nacional del Cáncer. Argentina, pp.3-27.
- Donoso, A., Villaroel, L. y Pinedo, G. (2006). Aumento de la mortalidad por cáncer de colon en Chile, 1990-2003. Revista Médica de Chile. Pp. 152-158. Tomado de: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v134n2/art03.pdf>

- Escobar, Y., Khosravi, P., Encinas, S. y Izarzugaza, Y. (2008). Efectividad de Cetuximab en monoterapia en el tratamiento de cánceres de cabeza y cuello avanzado refractario. Revista Anales de Medicina Interna vol 25.pp. 154-162. Tomado de: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v25n4/original1.pdf>
- Espinosa, M., Góngora, K. y Morales, L. (2018). Aplicaciones de los anticuerpos monoclonales en la medicina del siglo XXI. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Merinello Vidaurreta. Cuba. pp 1-8. Tomado de: [http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1507/pdf\\_540](http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1507/pdf_540)
- Evaristo, J. (2015). Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. Área de microbiología. Universidad de Oviedo. España pp. 3-9 recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309238517001>
- Feliu, J. (2012). Terapia personalizada en cáncer colorrectal metastásico: Panitumumab. Hitos Oncológicos: Lo mejor del 2012. España. pp. 1-75.
- Ferreiro, J., García, J., Barceló, R. y Rubio, I. (2003). Quimioterapia: Efectos secundarios. Gaceta Médica de Bilbao. España, pp. 69-74. tomado de: <http://www.gacetamedicabilbao.eus/index.php/gacetamedicabilbao/article/view/524/0>
- Flores, J., García, H., Morales, E. e Islas, C. (2019). Usos de Anticuerpos Monoclonales en Medicina. TEPEXI Boletín Científico de la Escuela Superior Tepeji del Río, pp.25-28 tomado de: <https://doi.org/10.29057/estr.v6i11.3829>
- Francoso, A. y Ucelli, P. (2017). Immunotherapy for the treatment of colorectal tumors: focus on approved and in-clinical-trial monoclonal antibodies. Journal Drug Design, Development and Therapy. Pp.117-184. Tomado de: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S119036>
- Fuenmayor, J. (2013). Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer. Terapia dirigida para tumores sólidos. Revista venezolana de oncología. Venezuela, pp.236-254. Recopilado en <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375634881005>
- [Gal Iglesias, B., López, M., Martín, A. y Prieto, J. \(2000\). Bases de la fisiología. España. Editorial Tébar S. L. p. 312.](#)

- Galiano, M. (2005). Cáncer Colorrectal (CCR). Revista Colombiana de Gastroenterología. Colombia. pp. 43-53. Recuperado de <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v20n1/v20n1a06.pdf>
- García, A. (2010). Anticuerpos monoclonales (Revisión). Elsevier Doyma, España, pp.301-306. doi:10.1016/j.nrl.2010.10.005
- García, E. (2016). Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer. Trabajo Fin de Grado, Universidad Complutense, pp.1-20.
- García, L. y Linertova, R. (2010). Seguridad, efectividad, coste-efectividad e impacto presupuestario de Panitumumab (Vectibix) para el cáncer colorrectal metastásico. Servicio de Evaluación y Planificación. España. pp. 1-13.
- Grávalos, C. (2020). Cáncer gástrico, Sociedad Española de Oncología Médica, España. tomado de: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/estomago?showall=1>
- Grossman, S y Porth, G. (2014). Fisiopatología. Alteraciones de la salud. Conceptos básicos. España. Editorial Lippincott Williams & Wilkins.
- Guillén, C. y Molina, M. (2019). Qué es, cómo funciona y tipos de quimioterapia. Sociedad Española de Oncología Médica, España. tomado de: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia>
- Hano, O., Wood, L., Galbán, E. y Abreu, M. (2011). Factores de riesgo para el cáncer colorrectal. Revista Cubana de Medicina. pp. 118-132. Recuperado de <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v50n2/med02211.pdf>
- Hernández, R. (2014). Metodología de la Investigación, México. Editorial McGraw Hill Education. pp, 1-634
- Herrera, C. (2016). Tratamiento del cáncer colorrectal desde una perspectiva cronofarmacológica. Trabajo Fin de grado. Universidad Complutense de Madrid. España. pp. 2-20.
- Hontiyuelo, L. (2017). Indicaciones de los Anticuerpos Monoclonales y la Intervención de Enfermería. Trabajo Fin de Grado. Universidad de Valladolid. pp. 1-43.

- Huicochea, S., González, P., Tovar, I., Olarte, M. y Vásquez, J. (2009). Cáncer de mama. Anales de Radiología México. Pp. 117-126. <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2009/arm091j.pdf>
- Jonker, D. et al. (2007). Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. Massachusetts Medical Society pp.2040-2048. Recuperado de: <http://10.1056/NEJMoa071834>
- Juhn, E. y Khachemoune, A. (2010). Síndrome de Gardner, Revista Intramed, pp.117-122 .Recuperado de <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=65769>
- Jurado, D., Bravo, L., Cerón, C., Guerrero, N. y Yépez, M. (2014). Hábitos de vida y cáncer colorrectal: un estudio de casos y controles en una población de ingresos medios y bajos. Universidad y Salud. pp. 7-17. Tomado de: <https://revistas.udenar.edu.co/index.php/usalud/article/view/2393>
- Kasper, et al. (2017). Harrison, Manual de Medicina, México, Editorial Mcgraw Hill Interamericana.
- Langjahr, P. y Sotelo, P. (2016). Presente y futuro de los anticuerpos recombinantes terapéuticos. Revista Memorias del Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud. Paraguay, pp.110-121. Recuperado de: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v14n2/v14n2ar4.pdf>
- Lara, N., Álvarez, K., Cuñat, Y. y Ramírez, E. (2017). Dinámica para el cuidado a pacientes con cáncer de colon en Atención Primaria de Salud. Revista Información Científica. Cuba. pp.757-768. Tomado de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6145436>
- Lièvre, A., et al. (2008). KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. American Society of Clinical Oncology, Paris
- López, G. (2014). Monografía sobre el intestino grueso: Enfermedades inflamatorias intestinales. Curso de adaptación al grado de enfermería, España. pp.1-36.tomado de: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/5116/LopezMoraG.pdf?sequence=1>
- López, M. (2019). Farmacoterapia del cáncer de colon metastásico. Trabajo fin de grado. Universidad de Sevilla, España. pp.1-33.

- Machado, N., Téllez, G. y Castaño, J. (2006.). Anticuerpos Monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. Universidad de Sucre. Colombia pp. 186-197. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v10n3/v10n3a06.pdf>
- Madrigal, A. y Mora, B. (2018). Generalidades de cáncer de mama para médico general. Medicina General. Universidad de Ciencias Médicas. Costa Rica. Tomado de: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00152018000100044](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152018000100044)
- Martin, L. (2018). Paciente adulto con obstrucción intestinal relacionado con tumor de colon. Escuela de enfermera. Universidad Técnica de Babahoyo. Ecuador. pp- 1-24.
- Martini, R, Timmons, F y Tallitsch M. (2017). Anatomía Humana. España. Editorial Madrid Pearson.
- Mearin, F., et al. (2016). Guía de práctica clínica: síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos: concepto, diagnóstico y continuidad asistencial. Semergen Medicina de Familia. España. pp. 1-14.
- Méndez, N. (2018). Gastroenterología. México. Editorial Mcgraw Hill Interamericana.
- Menéndez, P., Padilla, D., Villarejo, P., Menéndez, J. Rodríguez, J. y Martín, J. (2010). Aspectos históricos de las enfermedades neoplásicas: El cáncer colorrectal. Servicio de Cirugía y de Aparato Digestivo. Hospital General de Ciudad Real. España. pp. 541-546. Tomado de: <http://10.1016/j.gastrohep.2010.04.006>
- Menéndez, P., Villarejo, P., Padilla, D., Menéndez, J. y Montes, J. (2012). Carcinogénesis del cáncer colorrectal. Revista Española de Investigaciones Quirúrgicas. España. pp. 27-34. Tomado de: <http://hdl.handle.net/10486/668939>
- Moctezuma, C. y Patiño, M. (2009). Cáncer de Pulmón. Revista Anales de Radiología. México. pp.33-45. Tomado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2009/arm091e.pdf>
- Moreira, V. y López, A. (2005). Enfermedad de Crohn. Revista Española de Enfermedades Digestivas. España. p. 838. Tomado de: <http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v97n11/paciente.pdf>

- Nacif, P., Caballero, G., Gutiérrez, C. y Méndez, V. (2006). Poliposis adenomatosa familiar. Presentación de dos casos. Archivos de pediatría del Uruguay. Uruguay. pp.262-266. Tomado de: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-12492006000300009](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492006000300009)
- Organización Mundial de la Salud, (OMS). (2020). Centro de prensa. Cáncer. Tomado de: <https://www.who.int/topics/cancer/es/>
- Papadakis, M., McPhee, S. y Rabow, M. (2017). Diagnóstico Clínico y Tratamiento. Estados Unidos. Editorial Mcgraw Hill Interamericana.
- Perea, J., Lomas, M. y Hidalgo, M. (2011). Bases moleculares del cáncer colorrectal: ¿Hacia un manejo individualizado? Revista Española de Enfermedades Digestivas vol. 103. Pp.29-35. Recuperado de: [http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v103n1/es\\_puntovista.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v103n1/es_puntovista.pdf)
- Pérez, C. (2011). Prevención del cáncer colorrectal con dieta y actividad física: actualización reciente. Revista Nutrición Hospitalaria. Bélgica, p.149. Recuperado de [http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v26n6/43\\_cartas\\_cientificas\\_02.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v26n6/43_cartas_cientificas_02.pdf)
- Pérez, E., Abdo, J., Bernal, F. y Kershenobich, D. (2012). Gastroenterología. Estados Unidos. Editorial Mcgraw Hill Interamericana.
- Pérez, I., Domínguez, F., Armendáriz, P., Moras, N. y Montes, M. (1997). Carcinoma de colon de células en anillo de sello. Anales del Sistema Sanitario de Navarra vol 20. España. pp.97-101. Tomado de: <https://doi.org/10.23938/ASSN.0603>
- Pérez, J. (2017). Tratamiento del Cáncer: ¿Un Futuro Promisorio? Revista Científica Hallazgos. pp.279-291. Recuperado de <http://revistas.pucese.edu.ec/hallazgos21/>
- Pérez, R., Cárdenas, E., Mondragón, P. y Erazo, A. (2017). Biología molecular del cáncer y las nuevas herramientas en oncología. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas vol. 22. México. pp.171-181. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=47355141004>
- Piliado, H., Charua, L., Avendaño, O. y Montes, J. (2000). Leiomioma colorrectal. Reporte de dos casos. Revista Anales Médicos del Hospital ABC vol. 45. pp.140-144. Tomado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2000/bc003g.pdf>

- Quintana, J., Pinilla, R. y Quintana, M. (2012). Síndrome de Gardner. Revista Cubana de Estomatología. Cuba. Recuperado de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75072012000300008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072012000300008)
- Ramos, A., Fernández, C., Vargas, D. y Cordero, E. (2017). Efectividad y seguridad de la quimioterapia de inducción en el tratamiento del cáncer de colon en el Hospital San Juan de Dios durante los años 2010 y 2011. Revista Clínica de la Escuela de Medicina vol 7, Universidad de Costa Rica. Pp.11-18. Tomado de: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/view/31626>
- Restrepo, J. y Molina, M. (2012). Osteomas múltiples faciales asociados a síndrome de Gardner. Asociación Colombiana de Reumatología. Colombia. pp. 190-193. Tomado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcrc/v19n3/v19n3a07.pdf>
- Reyes, C., Saldarriaga, M. y Davalos, D. (2015). El cáncer de colon y recto en cuidados paliativos: una mirada desde los significados del paciente. Avances de Psicología Latinoamérica. pp.439-454. Tomado de : <http://www.scielo.org.co/pdf/apl/v33n3/v33n3a07.pdf>
- Rizo, D., Nájera, A. y Arenas, M. (2016). Conocimientos básicos de oncología radioterápica para la enseñanza. Universidad de Castilla-La Mancha, España, pp.5-91. Tomado de: [https://ruidera.uclm.es/xmlui/bitstream/handle/10578/9411/Radioterapia\\_open\\_def.pdf?sequence=4&isAllowed=y](https://ruidera.uclm.es/xmlui/bitstream/handle/10578/9411/Radioterapia_open_def.pdf?sequence=4&isAllowed=y)
- Roa, I., Game, A., Bizama, C. y Schalper, K. (2014). Mutación del gen BRAF en pacientes con cánceres de colon y recto con KRAS no mutado. Revista Medica Chiliena. Chile.pp.55-60. Tomado de: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v142n1/art09.pdf>
- Rocco, C. y Garrido, A. (2017). Seguridad del paciente y Cultura de seguridad. Revista Médica Clínica las Condes. Chile. pp.785-795.
- Rodrigo, L. y Riestra, S. (2007). Dieta y cáncer de colon. Revista Española de Enfermedades Digestivas. pp.183-189. Recuperado de <http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v99n4/editorial.pdf>
- Rodríguez, I., Valdés, Y. y Proveyer, S. (2004). Citostáticos: medicamentos riesgosos. Revista Cubana de Medicina vol. 43, Cuba, tomado de:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003475232004000200009#.Xt\\_7KNSAma8.gmail](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475232004000200009#.Xt_7KNSAma8.gmail)

- Rodríguez, N., García, C., Otero, M., López, M. y Campo, Y. (2018). Percepción sobre factores de riesgo del cáncer de colon. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar de Rio*. pp. 678-688. Recuperado de <http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v22n4/rpr06418.pdf>
- Rodríguez, R. y Lozcano, G. (2011). *Práctica de la Geriátria*. Estados Unidos. Editorial Mcgraw Hill Interamericana.
- Roldán, S., Triviño, L. y Bolaño, J. (2014). Síndrome de Turcot: reporte de caso. Universidad Libre Seccional Barranquilla. Colombia. pp.75-80. Tomado de: <https://dialnet.unirioja.es/download/articulo/5976563.pdf>.
- Rosati, G., Aprile, G., Cardellino, G. y Avallone, A. (2016). A review and assessment of currently available data of the EGFR antibodies in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Geriatric Oncology*. Pp. 143-141. Tomado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2016.01.006>
- Rubiano, J., Garrido, A. y Castillo, J. (2012). Uso de bevacizumab en pacientes con cáncer de colon metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología: una serie de casos. Grupo de Oncología Clínica. Instituto nacional de cancerología. *Revista Colombiana de Cancerología*. Colombia. pp.227-233. Tomado de: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/396>
- Ruiz, G., Moreno, M., López, M. y Vega, M. (2007). *Anticuerpos monoclonales terapéuticos*. Fundación Española para el Desarrollo de la Investigación en Genómica y Proteómica. España. pp. 4-120.
- Sáenz, P., Filipovich, E., Martínez, J. y Jiménez, S. (2017). Cáncer colorrectal en el anciano. Tratamiento quirúrgico, quimioterápico y aportación desde la geriatría. *Revista Española de Geriátria y Gerontología*. Pp:1-10. Tomado de: <https://doi.org/10.1016/j.regg.2016.10.002>

- Salas, D. y Peiró, R. (2013). Evidencias sobre la prevención del cáncer. Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanitat. Valencia, España. pp.66-75 Recuperado de [http://scielo.isciii.es/pdf/sanipe/v15n2/05\\_revision.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/sanipe/v15n2/05_revision.pdf)
- Salaverry, O. (2013). La etimología del cáncer y su curioso curso histórico. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. Instituto Nacional de Salud. Perú. pp. 137-141. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=36326085026>
- Santaballa, A. (2020). Cáncer de mama. Sociedad Española de Oncología Médica. España. Tomado de: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama>
- Serra, J. (2016). Microbiota Intestinal. Servicio de Aparato Digestivo. Revista Atención Primaria. España. pp.1-2. Tomado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2016.04.003>
- Solís, D. (2016). Factores de riesgo y papel influyente de los factores protección del cáncer colorrectal. Licenciatura en medicina y cirugía. Universidad Internacional de las Américas.
- Sollano, I. (2017). Tendencias Actuales en el Abordaje Terapéutico del Cáncer Colorrectal. Trabajo Fin de Grado. Universidad Complutense de Madrid, pp. 1-24.
- Tapia, O., Roa, J., Manterola, D. y Bellolio, E. (2010). Cáncer de Colon y Recto: Descripción Morfología y clínica de 322 casos. Instituto J Morphol pp.393-398. Tomado de: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijmorphol/v28n2/art10.pdf>
- van Helden, E., et al. (2017). Optimal use of anti-EGFR monoclonal antibodies for patients with advanced colorrectal cancer: a meta-analysis. Revista cáncer Metástasis.Holanda. Pp-395-406. Tomado de: <http://10.1007/s10555-017-9668-y>
- Vázquez, C. y Rosales, M. (2014). Cáncer colorrectal (CCR): alteraciones genéticas y moleculares. Gaceta Médica de México, pp. 154-164. Tomado de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4699672>
- Villafaña, O. y Canino, F. (2003). Tumor carcinoide de colon. Presentación de dos casos. Archivo Medico de Camagüey, vol 7. Cuba. pp1-10. Tomado de: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552003000400013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552003000400013)

