

## Eventos adversos de quimioterapia en régimen ambulatorio en pacientes con cáncer colorrectal y del canal anal

### Chemotherapy adverse events in patients with colorectal and anal cancer treated in ambulatory setting



Jorge Luis Soriano-Lorenzo<sup>1\*</sup>, Karla Zaldivar-Blanco<sup>2</sup>, Pablo Fabián Rojas Argüelles<sup>3</sup>, Adolfo Peña Velázquez<sup>4</sup>, Mayte Lima Pérez<sup>5</sup>, Jorge Luis Soriano García<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Estudiante de 3<sup>er</sup> año de Medicina. Alumno ayudante de Oncología. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas "Manuel Fajardo". La Habana-Cuba.

<sup>2</sup>Estudiante de 3<sup>er</sup> año de Medicina. Alumna ayudante de Ginecología y Obstetricia. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas "Manuel Fajardo". La Habana-Cuba.

<sup>3</sup>Estudiante de 3<sup>er</sup> año de Medicina. Alumno ayudante de Neurocirugía. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas "Manuel Fajardo". La Habana-Cuba.

<sup>4</sup>Especialista de II grado en Farmacología. Profesor Auxiliar. Máster en Enfermedades Infecciosas. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas "Manuel Fajardo". La Habana-Cuba.

<sup>5</sup>Especialista de II grado en Oncología. Profesora Auxiliar. Servicio de Oncología Clínica. Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana-Cuba.

<sup>6</sup>Doctor en Ciencias Médicas. Profesor e Investigador Titular. Especialista de II grado en Oncología. Servicio de Oncología Clínica. Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana-Cuba.

Recibido: 18/07/18 | Revisado: 31/12/18 | Aceptado: 25/01/19 | Online: 30/01/19

\*Correspondencia: (J.L. Soriano-Lorenzo). Correo electrónico: [sorianolorenzo@infomed.sld.cu](mailto:sorianolorenzo@infomed.sld.cu)



Citar como: Soriano-Lorenzo JL, Zaldivar-Blanco K, Rojas PF, Peña A, Lima M, Soriano JL. Eventos adversos de quimioterapia en régimen ambulatorio en pacientes con cáncer colorrectal y del canal anal. 16 de Abril. 2018;57(270):260-269.

## Resumen

**Introducción:** El cáncer colorrectal es la tercera localización más frecuente y la cuarta en mortalidad por cáncer. Al igual que en otros procesos neoplásicos, el uso de quimioterapia tiene gran importancia en su tratamiento.

**Objetivo:** Identificar los eventos adversos presentados en pacientes con cáncer colorrectal y de canal anal debido al uso de quimioterapia antineoplásica en régimen ambulatorio.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal en el Servicio de Oncología del Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" en La Habana. El universo estuvo determinado por todos los pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal y canal anal tratados con quimioterapia en régimen ambulatorio durante el período de enero a junio de 2017, ambos meses incluidos (n=152).

**Resultados:** El esquema de quimioterapia más empleado fue la capecitabina en un 48 % de los pacientes. La mayor cantidad de reportes de toxicidad hematológica fueron por anemia. Los grados más frecuentes de toxicidad renal y

hepática fueron de grado I. En cuanto a la incidencia de náuseas y vómitos no hubo diferencias significativas. El esquema con mayores casos reportados de diarrea fue XELOX.

**Conclusiones:** El esquema de quimioterapia que mayor toxicidad hematológica reportó fue la capecitabina, y en el grupo de los pacientes con  $\geq 70$  años fue FLOX. La toxicidad hepática y renal fue mayor en los tratados con FLOX, al igual que en los pacientes de  $\geq 70$  años. Las diarreas, náuseas y vómitos, fueron mayormente producidas por el esquema XELOX, y en la población de  $\geq 70$  años fue FLOX.

**Palabras clave:** neoplasias colorrectales, quimioterapia, reacciones adversas relacionadas con medicamentos

## Abstract

**Introduction:** Colorectal cancer is the third most frequent location and the fourth in cancer mortality. As in other neoplastic processes, the use of chemotherapy has great importance in its treatment.

**Objective:** To identify the adverse events presented in patients with colorectal and anal cancer due to the use of antineoplastic chemotherapy in ambulatory setting.

**Material and Methods:** A cross-sectional, descriptive, observational study was conducted at the Oncology Service of the "Hermanos Ameijeiras" Hospital in Havana. The universe was determined by all patients diagnosed with colorectal and anal canal cancer treated in ambulatory setting during the period of January-June 2017, both months included ( $n = 152$ ).

**Results:** The most used chemotherapy schedule was capecitabine in 48 % of patients. The greatest number of reports of hematological toxicity were due to anemia. The most frequent degrees of renal and hepatic toxicity were grade I. Regarding the incidence of nausea and vomiting, there were no significant differences. The chemotherapy schedule with the highest reported cases of diarrhea was XELOX.

**Conclusions:** The chemotherapy regimen that showed the highest hematological toxicity was capecitabine, and in the group of patients with  $\geq 70$  years, it was FLOX. The hepatic and renal toxicity was higher in those treated with FLOX, as in patients of  $\geq 70$  years. Diarrhea, nausea and vomiting were mostly produced by the XELOX scheme, and in the population of  $\geq 70$  years it was FLOX.

**Keywords:** adverse reactions, chemotherapy, colorectal cancer

## Introducción

El cáncer colorrectal es actualmente la tercera localización más frecuente y la cuarta en cuanto a mortalidad por cáncer, afectando mayoritariamente a personas de la tercera edad, en su mayoría comprendidas entre las edades de 60-70 años<sup>1</sup>. En 2012, en el mundo se diagnosticaron alrededor de 1,4 millones de casos nuevos de cáncer de colorrectal y murieron alrededor de 700 000 personas<sup>1,2</sup>.

La incidencia de cáncer colorrectal y de canal anal ha sufrido un marcado incremento año tras año producto de factores como el paulatino envejecimiento de la

población y la mayor prevalencia de factores de riesgo como la obesidad, el sedentarismo y el tabaquismo. La Organización Mundial de la Salud (OMS), basándose en las tasas de incidencia y mortalidad actuales, y en los cambios demográficos proyectados en la población mundial para las próximas décadas, estima que para el año 2030 se podría llegar a un aumento del 77 % en el número de nuevos diagnósticos y del 80 % en las muertes<sup>3</sup>.

En nuestro país en el año 2016 el cáncer de colon fue la causa de 2331 defunciones, de las cuales el 56,8 % correspondían al sexo femenino y el resto al masculino. El grupo de edad con mayor número de defunciones por

esta causa fue de 60-79 años con el 53,2 % del total de defunciones. En tanto el cáncer de recto y canal anal produjo 176 defunciones en el sexo masculino y 204 en el sexo femenino<sup>4</sup>.

Al igual que en otros procesos neoplásicos, la quimioterapia juega un papel de gran importancia en el tratamiento del cáncer de colorrectal y de canal anal. Esta puede tener distintos objetivos: eliminar la enfermedad micrometastásica para evitar recidivas futuras (tratamiento adyuvante) o disminuir el tamaño de la masa tumoral previo a la cirugía (tratamiento neoadyuvante)<sup>5,6</sup>. Desafortunadamente el uso de estos fármacos provoca efectos secundarios, algunos de los cuales pueden llegar a ser mortales y otros, a pesar de no constituir un riesgo mortal, impactan negativamente en la calidad de vida de los pacientes<sup>6</sup>. Es por ello que la quimioterapia representa para el paciente un proceso de gran significancia desde el punto de vista psicológico, debido a que los efectos adversos derivados de este tratamiento y la forma en las que se afecte su calidad de vida determinan en gran medida la forma de afrontar su enfermedad<sup>7,8</sup>.

La toxicidad de los fármacos antineoplásicos es predecible en función de factores dependientes del fármaco y del paciente. Dentro de los primeros hay que considerar el esquema de quimioterapia administrado, la dosis del fármaco empleado, la vía de administración y el sinergismo de los fármacos. Entre los factores dependientes del paciente, los más importantes a considerar son: el estado nutricional, la edad, la administración previa de quimioterapia o radioterapia y las patologías concomitantes con la enfermedad neoplásica<sup>9,10</sup>.

La quimioterapia antineoplásica ejerce su acción actuando sobre las células cancerígenas, las cuales comparten procesos metabólicos y funcionales con las células sanas, por lo que afecta en mayor o menor grado a las demás células del organismo. De aquí la asociación a los efectos adversos sobre el resto del organismo<sup>9,11</sup>.

La toxicidad derivada del tratamiento antineoplásico debe ser debidamente evaluada por parte del personal

médico de asistencia luego cada ciclo de quimioterapia, y la recogida de los datos de esta debe incluir: su intensidad, su frecuencia y duración, considerando tanto los síntomas que no se relacionan con signos físicos evaluables ni alteraciones analíticas (toxicidad subjetiva), como los que aparecen en los exámenes físicos y/o análisis de laboratorio (toxicidad objetiva). Luego de la culminación del tratamiento quimioterapéutico, se deberá continuar con una evaluación del paciente debido a la aparición de efectos tóxicos a mediano y largo plazo<sup>11</sup>.

## Objetivos

- Identificar los eventos adversos hematológicos, hepáticos, renales y gastrointestinales presentados en pacientes con cáncer colorrectal y del canal anal según el esquema de quimioterapia antineoplásica empleado.
- Identificar los esquemas de quimioterapia más tóxicos para pacientes mayores de 70 años.

## Material y Métodos

### Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, en el Servicio de Oncología Clínica del Hospital Clínico-Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” en La Habana durante los meses de enero a junio del año 2017.

### Universo

El universo estuvo determinado por todos los pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal y canal anal tratados con quimioterapia antineoplásica en régimen ambulatorio durante el período comprendido de enero a junio del año 2017, ambos meses incluidos (n=152).

- *Criterios de inclusión:* Pacientes con diagnóstico histológico de cáncer colorrectal, con historias clínicas disponibles, tratados de forma ambulatoria y que hubieran terminado todos los ciclos de quimioterapia planificados.
- *Criterios de exclusión:* Pacientes que hubiesen recibido tratamiento con citostáticos o radioterapia

anteriormente y/o que hubieran requerido ingreso hospitalario para su tratamiento con quimioterapia.

### Procedimientos y recolección de datos

Se revisaron las historias clínicas disponibles, de las cuales se extrajo: las características generales de cada paciente (edad, sexo, sitio de tumor primario y estadio de enfermedad), el esquema de quimioterapia antineoplásica empleado (XELOX: Capecitabina + Oxaliplatino; FLOX: 5-Fluorouracilo + Ácido Folínico + Oxaliplatino, y Capecitabina aislada) y las toxicidades presentadas durante el periodo de tratamiento (Anemia; Leucopenia; Trombocitopenia; Neutropenia; Toxicidad Hepática, definida por aumento de las enzimas ALAT y ASAT en base a los valores de referencia de la institución; Toxicidad Renal, en base al filtrado glomerular; Náuseas; Vómitos; Diarreas) así como la intensidad de esta.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó en el programa estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versión 20 para Windows. Se utilizó el método estadístico descriptivo. Los grados de toxicidad presentada fueron graduados de acuerdo a los criterios establecidos, según el programa de evaluación de criterios adversos en terapia para cáncer del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos (NCI-CTC) en su versión 4.03 del año 2010.

### Aspectos éticos

La investigación se diseñó y ejecutó según los principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos, establecidos en la actualización de la Declaración de Helsinki en la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Edimburgo, Escocia, octubre 2000, acatando siempre los cuatro principios éticos básicos: el respeto a las personas, la beneficencia, la no maleficencia, y el de justicia. Además, en todo momento, la investigación se condujo de acuerdo con las normas éticas imperantes en el Sistema Nacional de Salud del cual se beneficia toda la sociedad.

## Resultados

En la **tabla 1** se muestran las principales características de los pacientes. Se incluyeron 152 pacientes, con una media de edad de 63 años (rango 19-81 años), la mayoría (61,8 %) se encontraban dentro de las edades de 45-69 años, y con un predominio del sexo masculino representando el 54,6 % del total de los pacientes. El sitio de tumor primario más común fue el colon con el 57,2 % del total de pacientes. El 56 % de los pacientes presentaban un estadio III de enfermedad.

En la **tabla 2**, se muestran los esquemas de quimioterapia antineoplásica utilizados en función del sitio del tumor primario. El esquema de quimioterapia más empleado fue la Capecitabina en un 48 % del total de pacientes estudiados, siendo su uso más frecuente en el cáncer de colon representando un 46,5 % de su empleo.

En la **tabla 3**, se muestran las toxicidades registradas de acuerdo a sus grados de intensidad con relación al esquema de quimioterapia empleado. Dentro de las toxicidades hematológicas registradas, la anemia fue la más frecuente, siendo el grado II el más frecuente y fue presentada mayormente en pacientes tratados con Capecitabina con un 41,1 % del total de reportes.

La mayor cantidad de reportes de leucopenia y trombocitopenia fueron de pacientes tratados con capecitabina que representaron un 42,9 % y 38,7 % del total de reportes de cada uno. En cambio, la neutropenia se reportó con mayor frecuencia en pacientes que fueron tratados con esquema FLOX representando el 46,4 % del total de reportes de esta. En todos estos casos el grado de toxicidad más frecuente fue el grado I.

La mayor cantidad de reportes de toxicidad hepática se registraron en los pacientes tratados con FLOX y XELOX ambos con igual número de pacientes, aunque los tratados con FLOX registraron grados más altos de toxicidad. La toxicidad renal fue más reportada en los pacientes tratados con FLOX lo que representó un 38,7 % del total de reportes de este tipo, siendo el grado I el más frecuente.

Con respecto a la toxicidad gastrointestinal, las náuseas y vómitos fueron más reportadas en los pacientes

tratados con Capecitabina representando un 48,2 % y 43 % del total de reportes de su tipo, la mayoría dentro de grado I. Las diarreas, fueron más reportadas en los pacientes que recibieron XELOX representando el 36,9 % del total de estos reportes, con un mayor predominio del grado I.

En cuanto al subgrupo de pacientes  $\geq 70$  años, en la figura 1, se representan las toxicidades hematológicas que presentaron de acuerdo al esquema de quimioterapia empleado. El esquema de quimioterapia que mayor toxicidad hematológica en pacientes mayores de 70 años fue FLOX, siendo responsable del 37,1 % del total de toxicidades hematológicas de este grupo.

En la figura 2 se muestra la toxicidad hepática y renal registrada en los pacientes  $\geq 70$  años según el tratamiento empleado. El esquema que mayor toxicidad hepática y renal reportó en los pacientes  $\geq 70$  años fue el FLOX con 13 y 15 pacientes respectivamente.

La figura 3 muestra la toxicidad gastrointestinal presentada en el grupo de pacientes con edades  $\geq 70$  años. El esquema que mayor reporte de toxicidad gastrointestinal tuvo en este grupo de pacientes fue el FLOX con un 37,3 % del total de reportes de toxicidad gastrointestinal.

**Tabla 1.** Principales características de los pacientes estudiados.

Características	n (%)
<b>Total de Pacientes</b>	152
<b>Edad</b>	
Media	63
Rango	19 - 81
< 45 años	11 (7,2)
45 - 69 años	94 (61,8)
$\geq 70$ años	47 (30,9)
<b>Sexo</b>	
Masculino	83 (54,6)
Femenino	69 (45,4)
<b>Sitio del tumor primario</b>	
Colon	87 (57,2)
Recto	55 (36,2)
Canal anal	10 (6,6)
<b>Estadios de la enfermedad</b>	
Estadio I	-
Estadio II	42 (27,6)
Estadio III	85 (56,0)
Estadio IV	25 (16,4)

**Tabla 2.** Esquemas de quimioterapia antineoplásica utilizados según localización de tumor primario.

Esquema de Quimioterapia	Cáncer de colon		Cáncer de recto		Cáncer de canal anal		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Capecitabina	34	46,5	31	42,4	8	10,9	73	48,0
XELOX	24	58,5	16	39,0	1	2,4	41	27,0
FLOX	29	76,3	8	21,0	1	2,6	38	25,0

## Discusión

Las características generales de los pacientes incluidos en este estudio corresponden con aquellas de presentación del cáncer colorrectal y de canal anal, donde hay un predominio del sexo masculino y la media de edad de presentación oscila alrededor de los 60 años<sup>12</sup>. En estudios observacionales realizados en muestras de pacientes oncológicos en los cuales se recogen las reacciones adversas mostradas a lo largo de

su tratamiento con quimioterapia, las toxicidades más frecuentes, sin importar el tipo de tratamiento o localización del proceso neoplásico incluyen: anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, infecciones, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, náuseas y vómitos, diarreas y neurotoxicidad<sup>13-16</sup>.

En un estudio llevado a cabo por Pearce *et al*<sup>13</sup>, en distintos centros de atención oncológica con la finalidad de recoger todas las reacciones adversas debidas a

quimioterapia, incluyó un grupo de 441 pacientes, de los cuales 141 tenían diagnóstico de cáncer colorrectal. Las características generales de los pacientes incluidos en este estudio eran similares a las de este estudio, solamente que había un mayor predominio de los pacientes en etapa IV.

El 89 % de los pacientes con cáncer colorrectal desarrolló al menos un evento adverso agudo relacionado

con la quimioterapia durante su tratamiento, siendo la anemia, y las diarreas, las causas de eventos adversos agudos más frecuentes en estos pacientes con un predominio del grado I-II. Sin embargo, dicho estudio no relaciona el esquema de tratamiento antineoplásico empleado con la aparición del evento adverso.

Tabla 3. Grado de las toxicidades reportadas por sistemas según esquema de quimioterapia antineoplásica utilizado.

Evento	Esquema de Quimioterapia												Total
	Capecitabina				FLOX				XELOX				
	Grados de toxicidad				Grados de toxicidad				Grados de toxicidad				
	I	II	III	Total	I	II	III	Total	I	II	III	Total	
Anemia	18	24	1	43	14	13	3	30	11	15	3	29	102
Leucopenia	22	10	3	35	7	4	3	14	10	12	1	23	71
Trombocitopenia	12	0	0	12	9	1	0	10	9	0	0	9	31
Neutropenia	5	0	0	5	12	1	0	13	9	1	0	10	28
Toxicidad Hepática	19	8	0	27	20	7	4	31	27	2	2	31	89
Toxicidad Renal	14	4	0	18	19	5	0	24	19	0	1	20	62
Náuseas	37	4	0	41	19	2	0	21	21	2	0	23	85
Vómitos	36	7	0	43	25	4	1	30	21	5	1	27	100
Diarreas	25	3	0	28	23	2	0	25	30	1	0	31	84

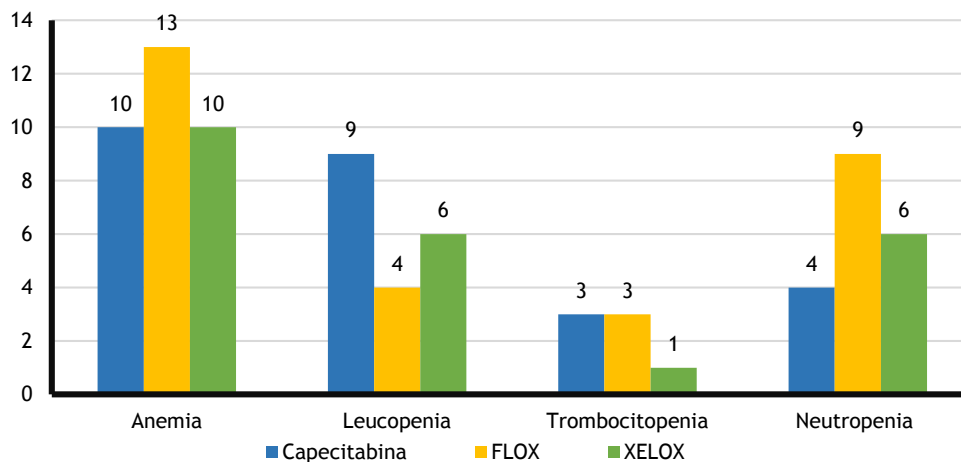


Figura 1. Registro de toxicidad hematológica en pacientes ≥ 70 años según esquema de quimioterapia empleado.

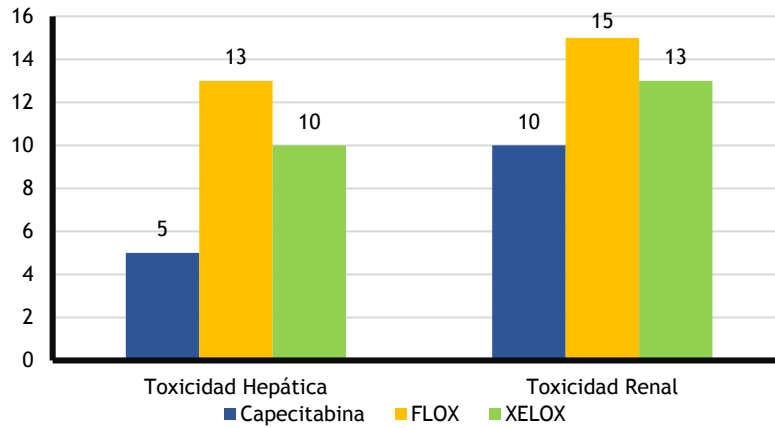


Figura 2. Registro de toxicidad hepática y renal en pacientes ≥ 70 años según esquema de quimioterapia empleado.

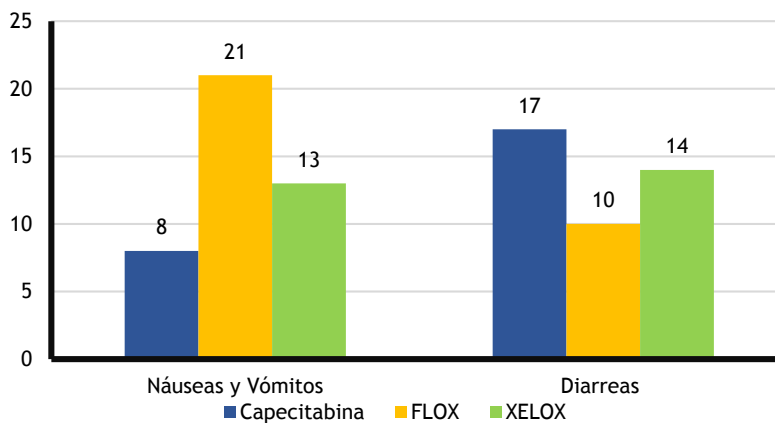


Figura 3. Registro de la toxicidad digestiva en pacientes ≥ 70 años según esquema de quimioterapia empleado.

En la presente serie de pacientes, el esquema de quimioterapia con el que más eventos adversos se relacionaron fue la capecitabina, sobre lo cual influye en gran manera la gran cantidad de pacientes que fueron tratados con este esquema con respecto a los demás. La capecitabina hoy día es uno de los fármacos de primera línea para el tratamiento del cáncer de colon, de recto y de canal anal. Posee un buen margen de seguridad, y las reacciones adversas que limitan sus dosis son todas prácticamente reversibles, lo cual permite que no se interrumpa permanentemente el tratamiento, aunque pueda ser necesario una reducción de la dosis<sup>17,18</sup>.

La relación de la duración del ciclo de tratamiento con la aparición de reacciones adversas, han mostrado similitudes en varios estudios <sup>19,20</sup>. Suto *et al*<sup>20</sup> encontraron un predominio de las reacciones adversas hematológicas, seguido de las gastrointestinales, sobre

todo las incluidas dentro de los grados I-II, aspecto que guarda similitud con lo encontrado en nuestros pacientes. Sin embargo, los datos recogidos sobre toxicidad hepática y renal, solamente representaban un por ciento muy reducido del total de pacientes que se estudiaron.

El empleo de Capecitabina en pacientes ancianos es otro punto importante de investigación. En un estudio multicéntrico aleatorizado fase I-II, llevado a cabo por Vicent *et al*<sup>21</sup> determinaron que la toxicidad por Capecitabina no muestra ninguna diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la edad del paciente y la toxicidad que se presenta. Se concluye que la administración de Capecitabina 1000mg/m<sup>2</sup>/ 2 veces por día, es un régimen seguro y bien tolerado por pacientes ancianos con cáncer de colon avanzado, con resultados terapéuticos satisfactorios en cuanto a control

de enfermedad. Este resultado contrasta y corrobora la eficacia de lo anteriormente recomendado en otros estudios<sup>22,23</sup>.

La adición de Oxaliplatino al esquema de quimioterapia con capecitabina se relaciona con la aparición de un número mayor de reacciones adversas. En estudio realizado por Díaz-Rubio *et al*<sup>24</sup> en pacientes tratados con el esquema XELOX, las principales toxicidades reportadas fueron las diarreas y las náuseas y vómitos con un predominio de los grados II-III, le siguieron las toxicidades hematológicas: la leucopenia (52 %) y la trombocitopenia (22 %) las más registradas con igual incidencia de grados II-III.

En estudio similar, Chiu *et al*<sup>25</sup> obtuvo que de 100 pacientes tratados con esquema XELOX, las toxicidades más frecuentes fueron la anemia y la trombocitopenia, ambas en el 84 % de los pacientes, y le siguieron, la neutropenia y la leucopenia, desarrolladas en el 67 % y 54 %, de los pacientes, respectivamente. El grado I fue el de mayor predominio en todas las toxicidades. En ambos estudios, no se reportan toxicidades hepáticas, ni renales, los cuales si se presentaron en nuestro estudio. Tampoco se destaca en ninguno de los estudios, una diferencia estadísticamente significativa en las reacciones adversas presentadas entre los pacientes ancianos y jóvenes al adicionar Oxaliplatino al esquema de quimioterapia. En la presente serie, los resultados obtenidos a partir de 41 pacientes tratados con XELOX, las reacciones adversas más comunes fueron las náuseas y vómitos seguido de las diarreas, muy similar a lo obtenido por Díaz-Rubio *et al*<sup>24</sup> aunque en nuestro caso con mayor número de pacientes dentro del grado I.

A pesar de las reacciones adversas provocadas por el esquema XELOX, los pacientes muestran en general una buena adherencia al tratamiento, Kawakami *et al*<sup>26</sup> encontró un índice de adherencia del 94 % en el primer ciclo de tratamiento, que llegaba a ser del 98 % en el octavo, encontrando que los efectos adversos que con mayor frecuencia provocaban la falla en el tratamiento eran la presencia de náuseas, vómitos, y diarreas, siendo estos efectos adversos manejables desde el punto de

vista médico, mejorando la adherencia, y así los resultados terapéuticos.

En el grupo de pacientes tratados con XELOX y FLOX, la anemia igualmente fue la toxicidad con mayor registro con ligero incremento de grado I para el grupo FLOX, y de grado II para XELOX, comportándose ambos aproximadamente con igual cantidad de incidencias. Las diarreas, náuseas y vómitos fueron mayormente registradas en los pacientes tratados con XELOX, mientras que la toxicidad hepática fue mayor en los pacientes que recibieron FLOX. En el grupo de los pacientes  $\geq 70$  años, los reportes de toxicidad fueron mayores con el uso de FLOX en relación a XELOX. Estos resultados contrastan con los obtenidos por Pectadises *et al*<sup>27</sup> en un ensayo aleatorizado fase III en el cual se comparaba la eficacia terapéutica y tolerancia de los esquemas FLOX *versus* XELOX. En otro estudio clínico fase III, desarrollado por Lonardi *et al*<sup>28</sup> las reacciones adversas más reportadas debido al uso de FLOX y XELOX se comportaron prácticamente igual, siendo la neutropenia, la de mayor frecuencia seguida de la leucopenia, todas mayormente dentro de grado I.

Park *et al*<sup>29</sup> en estudio observacional realizado en 1548 pacientes con diagnóstico de cáncer de colon, la mayoría de ellos en etapa III de su enfermedad y tratados con esquema de quimioterapia que incluían Oxaliplatino (XELOX y FLOX), encontró que la mayor cantidad de eventos adversos estaban clasificados dentro de grado I-II, siendo la neutropenia y la diarrea los eventos adversos más comunes de grado  $\geq 3$  y con mayor predominio en los pacientes tratados con FLOX (22%) con respecto a los que recibieron XELOX (6,9 %). Resultados similares se muestran en diversos estudios los cuales concluyen que la adición de Oxaliplatino a la quimioterapia incrementa la aparición de reacciones adversas<sup>30-32</sup>.

El esquema de FLOX en esta investigación fue el que mayor número de reportes de toxicidad tuvo en pacientes mayores de 70 años, con mayor número de reportes debido a las náuseas y vómitos. En estudios llevados a cabo en pacientes mayores de 70 años que utilizan el esquema FLOX en los que se ha registrado la presencia de



eventos adversos, se ha demostrado igualmente la mayor presencia de náuseas y vómitos como el evento adverso de mayor frecuencia, el cual puede ser controlado desde el punto de vista médico<sup>33,34</sup>.

## Conclusiones

El esquema de quimioterapia que mayor toxicidad hematológica reportó en los pacientes estudiados fue la capecitabina, seguido de XELOX, mientras que en el subgrupo de pacientes con 70 años y más fue el FLOX. En cuanto a la toxicidad hepática y renal, el esquema más tóxico fue FLOX, y de igual manera se comportó en el grupo de pacientes con 70 años y más. En cuanto a las diarreas, náuseas y vómitos, la capecitabina fue el que mayor número de reportes tuvo, la mayoría registradas como grado I y en la población de 70 años y más fue el FLOX para las náuseas y vómitos, y la capecitabina, para las diarreas.

## Autoría

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Ninguno.

## Referencias

1. Arnold M, Sierra M, Laversannel. Global patterns and trend in colorrectal cancer incidence and mortality. *GUT*. 2016;10:1-9.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2017;60:277-300.
4. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros médicos y estadísticas de salud. Anuario Estadístico de Salud 2016. Cuba: La Habana; 2017 [consultado el 15 de marzo de 2018].

Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-decuba/>

5. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal Cancer. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2015 [consultado el 15 de marzo de 2018]; 1: 15065. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2015.65>
6. Ferreira J, García JL, Barcelo R, Rubio I. Quimioterapia: Efectos secundarios. *Gac Med Bilb*. 2003;100:69-74.
7. Blasco T, Inglés N. Calidad de vida y adaptación a la quimioterapia en pacientes con cancer. *Anuario Psicología*. 1997;72:81-90.
8. Blasco, T. y Bayés, R. Factores psicológicos en la tolerancia a los efectos secundarios de la quimioterapia. *Clínica y Salud*. 1990;1(2):133-141.
9. Aston WJ, Hope DE, Nowak AK, Robinson BW, et al. A systematic investigation of the maximum tolerated dose of cytotoxic chemotherapy. *BMC Cancer*. 2017;17:684-694.
10. Zietarska M, Krawczyk-Lipiec J, Kraj L, Zaucha; R Malgorzewicz. Chemotherapy-Related Toxicity, Nutritional status and quality of life in oncology patients, with or without, high protein nutritional support. A prospective, randomized study. *Nutrients*. 2017;9:1108-1120.
11. Bounkeua RF, Thumme G, Westfall TC. Principles of Antineoplastic Chemotherapy. En: Brunton L, Chabner B and Knollmann. Goldman and Gilman's. The Pharmacological basis of the therapeutic. 12ma Ed. New York. McGraw-Hill. 2011.
12. Libutti SV, Saltz LB, Willett CG, and Levine RA. En: DeVitta, Hellman and Rosemberg. Cancer: Principles and practice of oncology. 10 Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015;p. 1526-1550.
13. Pearce A, Haas M, Viney R, Pearson S-A, Haywood P, Brown C, et al. Incidence and severity of self-reported chemotherapy side effects in routine care: A prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2017;12(10):1-12.
14. Wahlang JB, Laishram PD, Brahma DK, Sarkar C, Lahon J and Nongkynrih BS. Adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care teaching hospital. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8(2):61-66.
15. Chopra D, Rehan H, Sharma V, Mishra R. Chemotherapy-induced adverse drug reactions in oncology patients: a prospective observational survey. *Ind J Med Paediatr Oncol*. 2016;37:42-46.
16. Khandelwal S, Bairy L, Vidyasagar M, Chogtu B, Sharan K. Adverse drug reaction profile of cancer patients on chemotherapy in a tertiary care hospital. *Int J Pharm Bio Sci*. 2015;6:233-244.
17. Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, Pentheroudakis G, Yamazaki K, Xu RH, Kim TW, Ismail F, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2018;29: 44-70.

18. Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D, et al. Rectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 [consultado el 16 de marzo de 2018];28(Suppl 4):22-40. Disponible en: <http://www.kosmidisoncology.com/img/551175153f60a6c6438e783cbe3f31faGUIDELINES%20FOR%20RECTAL%20CANCER.full.pdf>
19. Twelves C, Wong A, Nowacki MP. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Eng J Med*. 2005;352:2696-2704.
20. Suto T, Ishiguro M, Hamada C, Kunieda K, Masuko H. Preplanned safety analysis of the JFMC37-0801 trial: a randomized phase III study of six months versus twelve months of capecitabine as adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *Int J Clin Oncol*. 2017;22:494-504.
21. Vincent MD, Breadner D, Cripps MC, Jonker DJ, Klimo P. Phase I/II trial of dose-reduced capecitabine in elderly patients with advanced colorectal cancer. *Curr Oncol* [Internet]. 2017 [consultado el 16 marzo de 2018];24(4):e261-e268. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5576465/>
22. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (mrc focus2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet Oncol*. 2011;377:1749-59.
23. Cassidy J, Taberner J, Twelves C. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:2084-91.
24. Diaz-Rubio D, Evans TR, Taberner J, Cassidy J, Sastre J, Eatock M, et al. Capecitabine (Xeloda) in combination with oxaliplatin: a phase I, dose-escalation study in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Ann Oncol*. 2002;13(4):558-65.
25. Chiu J, Tang V, Leung R, Wong H, Chu KW. Efficacy and tolerability of adjuvant oral capecitabine plus intravenous oxaliplatin (XELOX) in asian patients with colorectal cancer: 4-year analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(11):6585-6590.
26. Kawakami K, Yokokawa T, Kobayashi K, Sugisaki T. Self-reported adherence to capecitabine on XELOX treatment as adjuvant therapy for colorectal cancer. *Oncol Research*. 2017; 25:1625-1631.
27. Pectasides D, Karavasilis V, Papaxoinis G, Gourgjoti G, Makatsoris T. Randomized phase III clinical trial comparing the combination of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) with the combination of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (modified FOLFOX6) as adjuvant therapy in patients with operated high-risk stage II or stage III colorectal cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 [consultado el 16 de marzo de 2018];15:348. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1406-7>
28. Leonardi S, Sobrero A, Rosati G, Di Bartolomeo M, Ronzoni M, Aprile G, et al. Phase III trial comparing 3-6 months of adjuvant FOLFOX/XELOX in stage II-III colon cancer: safety and compliance in the TOSCA trial. *Ann of Oncol*. 2016;27:2074-2081.
29. Park YS, Ji J, Zalberg JR, Mostafa EL, Serafi AE, Buzaid A, et al. Oxaliplatin/5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy as a standard of care for colon cancer in clinical practice: Outcomes of the ACCElox registry. *Asian-Pacific J Clin Oncol*. 2015;11:334-342.
30. Schmoll HJ, Twelves C, Sun W, O'Connell MJ, Cartwright T, McKenna E, et al. Effect of adjuvant Capecitabine or Fluorouracil, with or without Oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: A pooled analysis of individual patient data from four randomized trials. *Lancet Oncol*. 2014;15(13):1481-1492.
31. De Felice F, Musio D, Magnante AL, Bulzonetti N, Benevento I, Caiazzo R, Tombolini V. Disease control, survival, and toxicity outcome after intensified neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a single-institution experience. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;28(3):18-24.
32. De Felice F, Benevento I, Magnante AL, Musio D, Bulzonetti N, Caiazzo R, et al. Clinical benefit of adding oxaliplatin to standard neoadjuvant chemo-radiotherapy in locally advanced rectal cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2017;17:325.
33. Lund CM, Nielsen D, Dehlendorff C. Efficacy and toxicity of adjuvant chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer: the ACCORE study. *ESMO Open*. 2016;1:e000087.
34. Sanoff HK, Carpenter WR, Stürmer T. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. *J Clin Oncol*. 2012;30:2624-34.



Este artículo de *Revista 16 de Abril* está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, *Revista 16 de Abril*.