



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**RELACIÓN ENTRE LA INTENSIDAD DE DOSIS RECIBIDA Y DESENLACES
CLÍNICOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON Y RECTO QUE
RECIBIERON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN IMAT ONCOMEDICA
DURANTE 2014-2020**

NANCY PAOLA ACOSTA ACOSTA

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia
Bogotá, Colombia

2023

**RELACIÓN ENTRE LA INTENSIDAD DE DOSIS RECIBIDA Y DESENLACES
CLÍNICOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON Y RECTO QUE
RECIBIERON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN IMAT ONCOMEDICA
DURANTE 2014-2020**

NANCY PAOLA ACOSTA ACOSTA
Química Farmacéutica

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al
título de: Magister en Ciencias -Farmacología

Director (a):

MsC. Química Farmacéutica, Farmacoepidemióloga Claudia Patricia Vaca
González

Asesor metodológico:

Esp. Químico Farmacéutico Javier Darío Ospina Martínez

Línea de Investigación:

Farmacoepidemiología

Grupo de Investigación:

RAM (Red para el uso Adecuado de Medicamentos)

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia
Bogotá, Colombia

2023

*A Dios por su inmenso amor, a mi familia:
mis Padres y mi hermana, quienes me
acompañaron durante este camino de
formación y me impulsaron a seguir
adelante.*

*No hay Mejor Medicina que tener
pensamientos alegres.*

Totus Tuus Mariae

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Nancy Paola Acosta Acosta

Fecha: 02/08/2023

Agradecimientos

Doy gracias a Dios y a la virgen por permitirme llegar a este momento, y poder darle buen término a este proyecto tan retador que es el conocimiento, agradecimiento infinito a mis Padres: Luis Alejandro Acosta Rodríguez y María Clemencia Acosta Torres quienes me dieron la vida y son mi mayor fuente de inspiración para seguir adelante.

A mi Hermana, mis compañeros de trabajo, mis colegas, mis amigos y cada una de las personas que me colaboraron en este arduo camino, por su colaboración y enseñanzas.

A mi directora de Tesis la Profe Claudia Vaca quien desde el principio creyó en mí.
A mi asesor de Tesis Javier Darío Ospina por su confianza, apoyo y dedicación.

A IMAT Oncomedica, por darme la oportunidad de desarrollar este proyecto de investigación, especialmente a Danis Mestra por su destreza y disposición.

A la Universidad Nacional de Colombia por brindarme las herramientas académicas para la construcción de este proyecto, a todos los profesores del departamento de Farmacia y mis compañeros de maestría quienes me aportaron sus conocimientos y sugerencias.

Resumen

RELACIÓN ENTRE LA INTENSIDAD DE DOSIS RECIBIDA Y DESENLACES CLÍNICOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON Y RECTO QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN IMAT ONCOMEDICA DURANTE 2014-2020

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuente en los países occidentales, principalmente en los de mayor desarrollo urbano e industrial. Según la Cuenta de Alto Costo (CAC) durante el período 02 de enero de 2018 y 01 de enero de 2019 se reportaron en Colombia 2285 casos nuevos de CCR, ocupando así el tercer lugar en términos de proporción de casos nuevos reportados (PCNR), dentro de los 11 tipos de cáncer priorizados por la CAC. La intensidad de dosis se relaciona con los desenlaces clínicos de interés en el tratamiento oncológico.

Objetivo: Determinar la intensidad de dosis recibida en el tratamiento de quimioterapia adyuvante de pacientes con cáncer de colon y recto atendidos en IMAT oncomedica durante 2014-2020

Metodología: Estudio de corte transversal retrospectivo con enfoque analítico en pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal en estadio clínico II y III confirmado histológicamente que iniciaron quimioterapia adyuvante respectivamente en IMAT oncomedica durante el período 1 enero 2014 a 31 diciembre 2020; teniendo como fecha máximo de inicio de tratamiento 31 de diciembre de 2018.

Resultados: En los 98 pacientes con cáncer colorrectal que se incluyeron en este estudio se observó que la intensidad de dosis recibida de quimioterapia adyuvante no está asociada con la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, tanto en los pacientes con estadio clínico II y III de la enfermedad. Sin embargo, identificamos que la intensidad de dosis relativa recibida por los pacientes está asociada con el tiempo a inicio de la quimioterapia adyuvante, sobre todo, en los pacientes que recibieron el protocolo de quimioterapia FOLFOX-6.

Conclusión: En un grupo de pacientes con cáncer colorrectal la intensidad de dosis recibida de quimioterapia adyuvante no fue asociada con la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, tanto en los pacientes con estadio clínico II y III de la enfermedad. Sin embargo, la intensidad de dosis relativa recibida por los pacientes se asoció con el tiempo a inicio de la quimioterapia adyuvante, sobre todo, en los pacientes que recibieron el protocolo de quimioterapia FOLFOX-6.

Palabras Clave: Intensidad de Dosis, Cáncer colorrectal, supervivencia global y libre de progresión.

Abstract**RELATIONSHIP BETWEEN DOSE INTENSITY RECEIVED AND CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH COLON AND RECTAL CANCER WHO RECEIVED ADJUVANT CHEMOTHERAPY AT IMAT ONCOMEDICA DURING 2014-2020**

Introduction: Colorectal cancer (CRC) is one of the most frequent neoplasms in western countries, mainly in those with greater urban and industrial development. According to the High-Cost Account (CAC) during the period January 2, 2018, and January 1, 2019, 2285 new cases of CRC were reported in Colombia, thus occupying the third place in terms of proportion of new cases reported (PCNR), within the 11 types of cancer prioritized by the CAC. Dose intensity is associated with clinical outcomes of interest in cancer treatment.

Objective: Determine the dose intensity received in adjuvant chemotherapy treatment of patients with colon and rectal cancer treated in IMAT oncomedica during 2014-2020

Methodology: Retrospective cross-sectional study with an analytical approach in patients diagnosed with clinical stage II and III colorectal cancer who were histologically confirmed to initiate adjuvant chemotherapy respectively in oncomedica IMAT during the period 1 January 2014 to 31 December 2020; with a maximum start date of treatment 31 December 2018.

Results: In the 98 patients with colorectal cancer who were included in this study, it was observed that the dose intensity received of adjuvant chemotherapy is not associated with overall survival and disease-free survival, both in patients with clinical stage II and III of the disease. However, we identified that the relative dose intensity received by patients is associated with the time to initiation of adjuvant chemotherapy, especially in patients who received the FOLFOX-6 chemotherapy protocol.

Conclusions: In a group of patients with colorectal cancer, the dose intensity of adjuvant chemotherapy received was not associated with overall survival and disease-free survival, both in patients with clinical stage II and III disease. However, the relative dose intensity received by patients was associated with time to initiation of adjuvant chemotherapy, especially in patients who received the FOLFOX-6 chemotherapy protocol.

Keywords: Dose Intensity, Colorectal cancer, overall survival and progression-free survival.

Contenido**Pág.****ResumenIX****Lista de figurasXV****Lista de tablasXVI****Lista de Símbolos y abreviaturas** ¡Error! Marcador no definido.**Introducción1**

1. Capítulo I Formulación del problema	4
1.1 Planteamiento y justificación del problema	¡Error! Marcador no definido.4
2. Capítulo II. Marco Teórico	7
2.1 Conceptos básicos, aspectos generales	7
3. Capítulo 3. Pregunta de investigación, objetivos y metodología.	23
3.1 Pregunta de Investigación	23
3.2 Objetivo General	23
3.3 Objetivos Específicos	23
3.4 Metodología	24
3.6 Variables	25
3.6.1 Descripción de variables	25
3.7 Aspectos Éticos.....	28
3.8 Resultados esperados	31
3.9 Impacto esperado	31
4. Capítulo 4. Resultados	32
4.1 Resultados	32
4.2 Discusión.....	53
5. Conclusiones y recomendaciones	57
5.1 Conclusiones.....	57
5.2 Recomendaciones.....	59
A. Anexo: Esquema-matriz recolección de datos	60
C. Anexo: Aval Comité Ética IMAT.....	62

Lista de figuras	Pág.
Figura 1: Sobrevida Global pacientes con cáncer colorrectal.	31
Figura 2: Sobrevida Global de acuerdo al estadio.	31
Figura 3: Sobrevida libre de enfermedad pacientes con cáncer colorrectal	32
Figura 4: Sobrevida Global de acuerdo con IDR protocolo FOLFOX-6	33
Figura 5: Sobrevida Global de acuerdo a intensidad de dosis 5-FU.	33
Figura 6: Sobrevida Global de acuerdo a intensidad de dosis Oxaliplatino.	33
Figura 7: Sobrevida libre de enfermedad de acuerdo a la intensidad de dosis protocolo.....	35
Figura 8: Sobrevida libre de enfermedad de acuerdo a la intensidad de dosis 5- FU.	35
Figura 9: Sobrevida libre de enfermedad de acuerdo a la intensidad de dosis Oxaliplatino.	36

Lista de tablas	Pág.
Tabla 1: Variables sociodemográficas.....	26
Tabla 2: Ciudad de residencia.....	28
Tabla 3: Protocolos de QMT prescritos en los pacientes con CCR según estadio clínico al momento del diagnóstico	29
Tabla 4: Intensidad de dosis relativa para fluoropirimidina y oxaliplatino en pacientes que recibieron los Protocolos de quimioterapia Adyuvante.	30
Tabla 5: Intensidad de dosis relativa de los tratamientos de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal más utilizados.....	30
Tabla 6: Intensidad de dosis relativa y tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante.....	37

Abreviaturas**Abreviatura Término**

5-FU	5-Fluorouracilo
ACCENT	Adjuvant Colon Cancer End Points
CAC	Cuenta de Alto Costo
CCR	Cáncer colorrectal
CCRm	Cáncer Colorrectal metastásico
CIE10	Clasificación internacional de las enfermedades 10ma edición
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
EXCEL	Programa informático
GPC	Guías de Práctica Clínica
HR	Hazard Ratio
ID	Intensidad de dosis
IDR	Intensidad de dosis relativa
IMC	Índice de masa corporal
Mg	Miligramos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCNR	Proporción de casos nuevos reportados
RIQ	Rango Intercuartílico
SC	Superficie corporal
SD	Desviación Estándar
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SLP	Supervivencia libre de progresión
TR	Tasa de respuesta

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuente en los países occidentales, principalmente en los de mayor desarrollo urbano e industrial (1,2). Afecta con mayor frecuencia a las personas de edad avanzada, de ahí que, 40% de los casos sean identificados entre los 60 y 70 años de edad, 30% entre los 50 y 60 años y el resto entre la octava década de vida. Además su incidencia es mayor en hombres que mujeres (1,3).

Los factores de riesgo identificados con el CCR son diversos: colitis ulcerativa crónica, colangitis esclerosante, ciertos problemas hereditarios, mayor edad, aspectos relacionados con los hábitos alimentarios, como la dieta rica en grasas saturadas, bajo consumo de frutas y hortalizas, diabetes, obesidad, sedentarismo, tabaquismo, ingesta de bebidas alcohólicas, raza y otros factores genéticos(1).

Según la Cuenta de Alto Costo (CAC) durante el período 02 de enero de 2018 y 01 de enero de 2019 se reportaron en Colombia 2285 casos nuevos de CCR. Ocupa el tercer lugar en términos de proporción de casos nuevos reportados (PCNR), dentro de los 11 tipos de cáncer priorizados por la CAC. Estimándose 1357 casos nuevos correspondientes a cáncer de colon, 702 para cáncer de recto, 142 para cáncer de ano y canal anal, y 46 para cáncer de la unión rectosigmoidea. Durante el período analizado se registraron 1901 muertes relacionadas con CCR. (4)

Con respecto a casos nuevos reportados de CCR por departamento, la CAC registra una PCNR ajustada de 3.27 casos nuevos por cada 100 000 habitantes para Córdoba en 2019. Asimismo, una prevalencia de CCR ajustada de 20.55 casos por cada 100 000 habitantes y mortalidad general ajustada en pacientes con CCR de 1.48 fallecimientos por cada 100 000 habitantes para el departamento en el mismo año (4).

Además, según el reporte de la CAC, el 34,79% (n=637) de los casos nuevos de CCR identificados en el país durante período de análisis fueron clasificados en estadio clínico III, 25,61% (n=469) estadio II y 22,39% (n=410) estadio clínico IV. Estos casos fueron

principalmente reportados en pacientes afiliados al régimen contributivo (n= 1235) y subsidiado (n=522) del sistema general de salud (4).

Por otra parte, los desenlaces en salud de interés en cáncer como la tasa de respuesta (TR), supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia libre de progresión (SLP) están asociados con variables de diferente naturaleza. Algunas relacionadas al tratamiento antineoplásico como el número de esquemas recibidos con anterioridad, otras relativas a la situación clínica del paciente y en el caso de los pacientes de América Latina y el Caribe, las relacionadas con el sistema de salud como acceso y fragmentación de los servicios de salud tienen una fuerte asociación con los resultados clínicos (5–7).

Ahora bien, el tratamiento con quimioterapia antineoplásica posterior a una intervención quirúrgica potencialmente curativa (quimioterapia adyuvante) en pacientes de CCR, tiene como intención erradicar las micrometástasis, de modo que la probabilidad de recurrencia de la enfermedad se reduzca y la tasa de curación se aumente. Estos beneficios se han demostrado más claramente en pacientes con CCR en estadio III (ganglios positivos), con una reducción de aproximadamente 30% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad y una reducción del 22% al 32% en la mortalidad (1). Así pues, diferentes sociedades académicas en sus guías de práctica clínica recomiendan el uso de quimioterapia adyuvante en pacientes con CCR estadio III, tanto jóvenes como, pacientes de edad avanzada.

El grupo colaborativo Adjuvant Colon Cancer End Points (ACCENT, por su abreviatura del inglés) realiza periódicamente evaluaciones a los criterios de valoración de los ensayos de quimioterapia adyuvante en cáncer de colon. Un nuevo análisis de este grupo con datos de 12676 pacientes que recibieron poliquimioterapia antineoplásica, procedentes de 6 ensayos clínicos, confirma que la SLE a los 2 o 3 años se asocia con la SG a los 5 o 6 años en pacientes con CCR en estadio III, pero no en aquellos en estadio II. En todos los pacientes analizados, la asociación entre SLE con SG era mayor con el seguimiento a 6 años, lo cual indica que para una valoración adecuada de la SG en estudios clínicos de quimioterapia adyuvante basada en 5-Fluorouracilo (5-FU) en CCR, se requiere un tiempo mínimo de 6 años de seguimiento (9). Asimismo, otros estudios del grupo ACCENT muestran que la mayoría de las recaídas se producen durante los dos años posteriores a

la cirugía y que las tasas de recidivas son inferiores al 1.5% anual después de cinco años e inferiores al 0.5% anual después de 8 años de la intervención quirúrgica (9).

No obstante la poca evidencia existente sobre el beneficio de la quimioterapia adyuvante en pacientes con CCR estadio II, la segunda edición de la guía de práctica clínica para la atención integral del cáncer de colon desarrollada por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, recomienda realizar quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon y cáncer rectal en estadio II de alto riesgo para reducir el riesgo de recurrencia sistémica (Recomendación débil a favor), basándose en la advertencia de los expertos clínicos desarrolladores de la guía, quienes coinciden en afirmar que el riesgo de recaída de los pacientes en estadio II de la enfermedad es similar al de pacientes con CCR en estadio III (10).

1. 1. Capítulo I Formulación del problema

1.1 Planteamiento y justificación del problema

Un factor identificado como útil para predecir la efectividad de la quimioterapia en cáncer es la intensidad de dosis (ID). La ID se define como la cantidad de citostático administrado por superficie corporal (SC) y por unidad de tiempo (mg/m^2 /semana) (5). Este indicador se utiliza principalmente para tumores que son relativamente sensibles a los fármacos antitumorales y se ha utilizado en el tratamiento del linfoma maligno, cáncer de mama, cáncer de próstata y cáncer colorrectal.

De igual manera, la intensidad de dosis relativa (IDR) es otro indicador asociado con la efectividad de la quimioterapia antineoplásica. La IDR relaciona la cantidad de fármaco administrada por unidad de tiempo con la cantidad planificada de fármaco en el momento programado (11). También la IDR se utiliza para evaluar la viabilidad de un tratamiento farmacológico con una concentración determinada (12). La IDR se considera una medida de la calidad del tratamiento y se ha observado una fuerte asociación con resultados clínicos como SG y SLE (5,6). Algunos estudios en pacientes con cáncer de mama metastásico indican que obtener una IDR igual o superior al 85% de la programada es un factor predictivo positivo para la SG y SLE (5). A pesar de estos hallazgos, existen pocos estudios de la vida real que analizan la relación entre IDR y dichos desenlaces clínicos en el paciente oncológico (6).

Como se mencionó antes, el pronóstico de la enfermedad oncológica en los pacientes latinoamericanos está influenciado por variables del sistema de salud como la oportunidad de inicio de tratamiento y su continuidad (15). La continuidad del tratamiento puede afectar la intensidad de dosis recibida y la intensidad de dosis relativa, puesto que el tiempo que ocurre entre la administración de cada ciclo de quimioterapia que es también la frecuencia de aplicación es un dato necesario incluido en el denominador de las fórmulas de cálculo de estos dos indicadores. Así pues, lapsos prolongados entre los ciclos de tratamiento conllevan a una reducción de la ID e IDR (16).

Agregado a lo anterior, el último informe de la Cuenta de Alto Costo señala que a nivel país la oportunidad entre la sospecha clínica y el diagnóstico de los casos nuevos de cáncer de colon y recto está en 43 días promedio y la oportunidad entre el diagnóstico y el tratamiento

en 51 días promedio (4). Ciertamente, estos son datos relevantes para mejorar en la gestión clínica de este grupo de pacientes, ya que, un reciente metaanálisis de ensayos clínicos controlados y estudios de cohorte retrospectivos, que comparó el efecto del inicio temprano de la quimioterapia adyuvante (entre 6-8 semanas post cirugía) vs el inicio tardío (después de la semana 8 post cirugía) en la supervivencia global de pacientes con cáncer de colon y recto en estadio clínico II y III, concluyó que iniciar tardíamente la quimioterapia adyuvante aumenta un 27% el riesgo relativo de muerte en esta población (HR: 1.27, IC 95% 1.21-1.33; ; $p < 0.001$) (17)

Adicionalmente, un estudio observacional retrospectivo analizó el impacto de la IDR de 5-FU, oxaliplatino e irinotecan en la SG y SLP de un grupo de pacientes ($n=75$) con CCR metastásico no resecable que recibieron los protocolos de quimioterapia FOLFOX y FOLFIRI como parte de su tratamiento. El estudio evidenció que los pacientes con alta IDR ($>78,3\%$) para oxaliplatino-irinotecan tuvieron una mejor SLP en comparación con los pacientes con baja IDR ($\leq 78,3\%$) (HR 0,58; $p = 0,03$). Además, para 5-Fluorouracilo (5-FU) se observó una tendencia en favor de los pacientes con alta IDR ($> 78,3\%$) (HR, 0.66; 95% CI, 0.41–1.07; $p = 0.09$). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG para los pacientes con una IDR alta de 5-FU (HR, 0,77; IC del 95%, 0,48-1,25; $p = 0,29$) o los pacientes con una IDR alta de oxaliplatino-irinotecan (HR, 0,72; IC del 95%, 0,45-1,17; $p = 0,18$) (14).

Igualmente, Yang y col analizaron retrospectivamente el impacto de la intensidad de dosis del protocolo de quimioterapia FOLFOX como primera línea de tratamiento en la tasa de control y SG de la enfermedad en un grupo de pacientes ($n=37$) con CCR metastásico (CCRM). Los puntos de corte utilizados para el análisis de la IDR de cada medicamento fueron 80% en el caso de oxaliplatino, 75% en 5-FU y 85% para la IDR promedio del protocolo (18).

El estudio evidenció que la tasa de control (desenlace oncológico que incluye: respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable) de la enfermedad en los grupos de oxaliplatino IDR $\geq 80\%$, 5-FU IDR $\geq 75\%$ e IDR promedio protocolo $\geq 85\%$ fueron respectivamente mayores que las de los grupos oxaliplatino IDR $< 80\%$, 5-fluorouracilo IDR $< 75\%$ e IDR promedio protocolo $< 85\%$, respectivamente; pero no se alcanzó significancia estadística (todos $P > 0.05$).

Además, factores como la edad, cirugía posterior, quimioterapia posterior, IDR de oxaliplatino, IDR de 5-FU y nivel sérico del antígeno CA 19-9 antes de la quimioterapia tuvieron efectos sobre la SG de los pacientes con CCRm (todos $p < 0,05$). El análisis multivariado de COX mostró que la cirugía posterior, la quimioterapia posterior y la IDR de oxaliplatino ($\geq 80\%$), fueron factores de pronóstico independientes para la SG (todos $p < 0,05$) de los pacientes con CCRm.

2. Capítulo II Estado del Arte

2.1 Estado del Arte

Al realizar la búsqueda en varias bases de datos (Pubmed, Scopus, Google Scholar, LILACS) para identificar estudios recientes que evaluaron la relación entre la intensidad de dosis y los desenlaces clínicos en los pacientes con cáncer colorrectal, se encontró que:

Robert Yoon et al, evaluaron la relación entre la ID de un grupo de pacientes (n=257) con cáncer de colon y recto estadio III que recibieron quimioterapia adyuvante combinada de Capecitabina + Oxaliplatino (CAPOX) o 5-Fluorouracilo + Oxaliplatino (FOLFOX) y sus desenlaces clínicos. Los pacientes fueron seguidos durante 10 años. Los investigadores encontraron que los pacientes que recibieron FOLFOX registraron una ID media más alta tanto para el 5-FU (85%) como para Oxaliplatino: (72%) Sin embargo, los pacientes que recibieron CAPOX y obtuvieron una IDR menor (78% para Capecitabina y 66% para Oxaliplatino) tuvieron una mejor SLE a 5 años con una SG similar en comparación con los pacientes que recibieron FOLFOX, aunque los que recibieron CAPOX experimentaron mayores efectos secundarios: Diarrea y síndrome mano plantar. Los autores concluyeron que, en el entorno adyuvante, los pacientes con CAPOX tuvieron una SG similar en comparación a los que recibieron FOLFOX a pesar de una menor IDR.

Otro estudio relevante para esta investigación fue el de Daniel Breadner et al. quienes examinaron la influencia de la ID en la supervivencia global de 531 pacientes diagnosticados con cáncer de colon resecaado en estadio II y III, que habían recibido oxaliplatino con capecitabina (CAPOX) o 5-FU (FOLFOX), en un periodo entre 2006 y 2011. El estudio encontró que la mediana de ID para 5-FU y capecitabina fue del 100% y del 100%, con un 13,6% y un 9,8% de pacientes que recibieron $\leq 80\%$ de ID, respectivamente. La mediana de la ID del oxaliplatino fue del 70%, con un 56,8% de pacientes que recibieron una ID del 80%; y concluye que una $ID > 80\%$ para cada componente de la quimioterapia se asoció con una mejora significativa de la supervivencia global en comparación con aquellos con una ID de $\leq 80\%$.

De modo similar Suganija Lakkunarajah et al. tenían como objetivo evaluar la influencia de la intensidad de la dosis (ID) y la intensidad de dosis relativa (IDR) en la SLE y la SG a 3 y 5 años en 192 pacientes con cáncer de colon resecaado que recibieron monoterapia con

capecitabina o tratamiento doble con fluorouracilo y oxaliplatino (FOLFOX) (5-FU y oxaliplatino evaluados por separado), por lo menos durante 6 semanas. Encontrando que en el grupo de capecitabina, las tasas de SLE a 3 años fue del 66,7% y a 5 años fue del 57,6%, mientras que las tasas de SG fueron del 80,3% y el 66,7%, respectivamente. Los pacientes que recibieron FOLFOX obtuvieron unas tasas de SLE a los 3 años del 76,9% y el 71,2% a los 5 años. Las tasas de SG fueron del 86,4% a los 3 años y el 76,7% a 5 años. La mediana de IDR de capecitabina fue del 73,8% para oxaliplatino del 76,3% y para el 5-FU del 85,6%. Sin embargo, los pacientes que recibieron FOLFOX, y que obtuvieron una ID de oxaliplatino > 80% presentaron mejoras en la SLE y la SG en comparación con aquellos con una ID de oxaliplatino \leq 80%.

Por otro lado Meijiao Zhou et al. Analizaron el impacto de la IDR en el riesgo de muerte de tal manera que se identificara la IDR óptima de FOLFOX para pacientes con cáncer de colon en estadio III de alto y de bajo riesgo (siendo alto riesgo: T4 y/o N2 y bajo riesgo: T1-T3 y N1). 407 pacientes fueron incluidos en el estudio. Se observó que la asociación de la IDR con la mortalidad global y por causas específicas variaba significativamente según el perfil de riesgo. El análisis estratificado por riesgo mostró que en los pacientes con cáncer de colon en estadio III de alto riesgo, una menor IDR se relacionaba con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas cuando los puntos de corte eran 55%, 60% o 65%. Por lo tanto, los hallazgos confirmaron que era necesaria una IDR quimioterápica más alta en los cánceres de colon en estadio III de alto riesgo, en comparación con los cánceres de bajo riesgo. Los autores concluyeron que no hay alteración significativa en el riesgo de muerte cuando se reduce la ID por debajo del 30% en pacientes de alto riesgo. Para los pacientes de bajo riesgo, encontramos que la ID tan baja como el 45% no afectó significativamente el riesgo de muerte.

Por último, en el estudio de Jolanta Żok et al. Quisieron demostrar la relación entre la intensidad de dosis relativa de oxaliplatino (IDR-O) y la recurrencia precoz entre los pacientes (n=365) con Cáncer de Colon en estadio III, sometidos a tratamiento quirúrgico radical seguido de quimioterapia adyuvante con fluoropirimidina y oxaliplatino (FOLFOX/CAPOX), diagnosticados y tratados entre el año 2000 y 2014 en Polonia. Se demostró que un IDR-O inferior al 60% aumenta aparentemente la probabilidad de recurrencia precoz en los 18 meses siguientes a la cirugía, especialmente en los pacientes de bajo riesgo. La recurrencia temprana frente a la tardía se correlacionó negativamente con la supervivencia global (SG) independientemente de la IDR-O.

Marco teórico

2.2 Conceptos básicos y aspectos generales.

Quimioterapia Citotóxica: Medicamentos contra el cáncer que destruyen células, especialmente las células cancerosas.(19)

Terapia adyuvante: Tratamiento adicional para el cáncer que se administra después del tratamiento primario para disminuir el riesgo de que el cáncer vuelva. La terapia adyuvante puede incluir quimioterapia, radioterapia, terapia con hormonas, terapia dirigida o terapia biológica.(19)

Supervivencia general (SG): Tiempo que pasa desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad, como el cáncer, durante el cual los pacientes con la enfermedad siguen vivos. En un ensayo clínico, se mide la supervivencia general como una manera de determinar la eficacia de un tratamiento nuevo. También se llama SG, sobrevida global y supervivencia global.(19)

Supervivencia libre de enfermedad (SLE): En el ámbito del cáncer, tiempo que pasa después de terminar un tratamiento primario para un cáncer, durante el cual el paciente sobrevive sin signos ni síntomas del cáncer. En un ensayo clínico, medir la supervivencia sin enfermedad es una manera de determinar la eficacia de un tratamiento nuevo. También se llama SSE, SSR y supervivencia sin recaída.(19)

Supervivencia libre progresión (SLP): Tiempo que pasa desde que comienza el tratamiento de una enfermedad (como el cáncer), y después del tratamiento, durante el cual un paciente convive con la enfermedad, pero esta no empeora. En un ensayo clínico, medir la supervivencia sin progresión es una manera de determinar la eficacia de un tratamiento nuevo. También se llama SSP. (19)

Progresión de la enfermedad: Cáncer que continúa creciendo o diseminándose. (19)

Metástasis: Diseminación de células cancerosas desde el lugar donde se formó el cáncer por primera vez hasta otra parte del cuerpo. La metástasis se presenta cuando las células cancerosas se desprenden del tumor original (primario), viajan por el cuerpo a través de la sangre o el sistema linfático y forman un tumor nuevo en otros órganos o tejidos. El nuevo tumor metastásico es el mismo tipo de cáncer que el tumor primario. Por ejemplo, si el cáncer de mama se disemina al pulmón, las células cancerosas del pulmón son células de cáncer de mama, no son células de cáncer de pulmón. También se llama metástasis cancerosa.(20)

Estadificación clínica. La estadificación clínica es la estadificación que se realiza antes de que comience cualquier tratamiento. Esta se realiza mediante la información de los exámenes físicos, antecedentes médicos y las imágenes o pruebas diagnósticas a las cuales el paciente se haya sometido. Resultados de cualquier biopsia de los ganglios linfáticos o de otro tejido del paciente. La estadificación clínica ayuda a planificar el tratamiento inicial del paciente. (20)

Estadificación patológica. La estadificación patológica se basa en la misma información que la estadificación clínica y le suma cualquier información nueva que se obtenga durante la cirugía, si la cirugía fue el primer tratamiento contra el cáncer.(20)

Clasificación TNM: El sistema TNM utiliza letras y números para describir el tumor (T), los ganglios linfáticos (nodos, N), y si el cáncer se ha diseminado o tiene metástasis (M). Las definiciones específicas para cada categoría son diferentes para cada tipo de cáncer que se estadifica mediante este sistema.(20)

Tumor (T): La letra T va seguida de una letra, un número o una combinación de letras. Esto proporciona información adicional sobre el tumor. Las diferentes letras y números que pueden verse incluyen las siguientes: (20)

- **TX** significa que no hay información sobre el tumor o que no se puede medir.(20)
- **T0** significa que no hay evidencia de un tumor.(20)
- **Tis** se refiere a un tumor “in situ”. Esto significa que el tumor solo se encuentra en las células donde comenzó. No se diseminó a ningún tejido circundante.(20)

- **T1-T4** describe el tamaño y la ubicación del tumor, en una escala de 1 a 4. Un tumor más grande o un tumor que haya crecido más profundamente en el tejido adyacente obtendrá un número más alto. (20)

En algunos tipos de cáncer, el estadio T se puede dividir en subcategorías para brindar incluso más detalles. Esto se indica con una letra minúscula, como “a” o “b”; por ejemplo, “T2b”. El significado de estas letras depende del tipo de cáncer. (20)

Ganglio (Node, N): La letra N y el número que le sigue describen si el cáncer afectó a los ganglios linfáticos. Son un punto frecuente en el que el cáncer se disemina por primera vez. Los ganglios linfáticos cercanos al sitio donde se originó el cáncer se llaman ganglios linfáticos regionales. Los ganglios linfáticos ubicados en otras partes del cuerpo se denominan ganglios linfáticos distantes. La categoría N sólo se refiere a los ganglios linfáticos cercanos al cáncer (ganglios linfáticos regionales). Los ganglios linfáticos distantes que se encuentran en cualquier otro lugar del cuerpo se incluyen en la categoría “M”.(20)

Después de la letra N, habrá un número de 0 (cero) a 3. N0 significa que no hay ganglios linfáticos con cáncer. La mayoría de las veces, cuantos más ganglios linfáticos tengan cáncer, más alto será el número. Pero en el caso de algunos tumores, la ubicación de los ganglios linfáticos con cáncer puede determinar la categoría “N”. (20)

Metástasis (M): La letra M y el número que le sigue describen si el cáncer se diseminó. Si el cáncer no se diseminó, el estadio es M0. Si el cáncer se diseminó a otras partes del cuerpo, el estadio es M1.(20)

Agrupación de Estadios: La mayoría de los tipos de cáncer tienen cuatro estadios: del estadio I (1) al IV (4). Algunos tipos de cáncer también tienen estadio 0 (cero). (20)

- **Estadio 0.** Este estadio describe el cáncer in situ. “In situ” significa “en el lugar”. Los cánceres de estadio 0 aún se ubican en el lugar en el que se iniciaron. No se diseminaron a los tejidos adyacentes. Este estadio del cáncer suele ser curable. Por lo general, se puede extirpar todo el tumor con una cirugía.(20)
- **Estadio I.** Por lo general, este estadio es un cáncer que no ha crecido profundamente en los tejidos adyacentes. Además, no se ha diseminado a los

ganglios linfáticos ni a otras partes del cuerpo. A menudo se le denomina cáncer en estadio temprano.(20)

- **Estadio II.** Cánceres que han crecido más profundamente en los tejidos adyacentes.(20)
- **Estadio III.** Cánceres que han crecido en los tejidos adyacentes diseminándose a los ganglios linfáticos regionales, pero no a otras partes del cuerpo.(20)
- **Estadio IV.** Este estadio significa que el cáncer se ha diseminado a otros órganos o partes del cuerpo. También se le puede denominar cáncer avanzado o metastásico.(20)

Superficie corporal:

La superficie corporal es un concepto médico que se refiere a la medida total del área externa del cuerpo humano. Este es un parámetro vital en el campo de la medicina, ya que se utiliza en varias aplicaciones diagnósticas, terapéuticas y de investigación. La superficie corporal se calcula generalmente en metros cuadrados (m^2), y su valor varía en función de factores como el peso, la altura, el género y la edad del individuo.(21)

Intensidad de la dosis (ID) se define como la cantidad de fármaco administrada a un paciente por semana de tratamiento generalmente medida en mg/m^2 (5).

El método de Hryniuk & Goodyear es el más utilizado para calcular la intensidad de dosis (ID) en el tratamiento farmacológico del cáncer. Este método consta de 5 pasos descritos a continuación:

PASOS PARA EL CÁLCULO DE LA ID REAL PARA UN PACIENTE INDIVIDUAL (16)

Para calcular la ID, divida el total de miligramos administrados por el producto del área de superficie corporal (SC) y el número total de semanas de tratamiento. Para cada paciente, calcule la dosis total de cada medicamento administrado durante todo el curso del tratamiento.

Paso 1: Calcule la dosis total de medicamento

Miligramos totales de ciclofosfamida (CTX) para el paciente no. 1 (un paciente que ha recibido los seis ciclos estándar de terapia)

Se calcula de la siguiente manera:

$C1CTX + C2CTX + C3CTX + C4CTX + C5CTX + C6CTX = \text{mg totales de CTX}$

$1300 \text{ mg} + 1300 \text{ mg} + 1300 \text{ mg} + 1300 \text{ mg} + 1300 \text{ mg} + 650 \text{ mg} = 7150 \text{ mg CTX}$

Por tanto, la dosis total de CTX para este paciente es de 7.150 mg.

Paso 2: Calcular la duración total del tratamiento

El número total de semanas de tratamiento se calcula dividiendo el intervalo de tiempo en días entre el ciclo (C) 1, el día (D) 1 y el último ciclo, D22 por 7. C6 D22 sería D1 del próximo ciclo si se diera el próximo ciclo, porque un ciclo de ProMACE-CytaBOM es de 21 días. (Si el paciente había recibido ocho ciclos, C8D22 es la fecha de finalización. Si el régimen tiene una duración de 4 semanas ciclo, se calcularía el número de días desde C1D1 hasta el último ciclo, D29).

$12/01/81 \text{ (C1D1)} \text{ a } 04/07/82 \text{ (C6D22)} = 127 \text{ días} / 7 = 18,14 \text{ semanas}$

Paso 3: Calcular ID

La ID de CTX para el paciente no.1, cuya SC es de $2,0 \text{ m}^2$ se calcula de la siguiente manera:

$\text{Total mg CTX} / (\text{SC} \times \text{no. semanas}) = 7,150 / (2,0 \times 18,14) = 197,07 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$.

Por lo tanto, para este paciente, el ID CTX es 197,07

Paso 4: Calcular el porcentaje de ID proyectado

El porcentaje de CTX proyectado para este paciente se calcula de la siguiente manera:

$\text{ID real para este paciente} / \text{ID proyectado para el régimen} = 197,07 / 216,67 = 0,9095$

Paso 5: Calcular el Porcentaje Promedio de ID Proyectado para Todos los Medicamentos

Para cada paciente, calcular para cada fármaco del régimen la dosis total, la ID y el porcentaje proyectado. Para resumir el curso de tratamiento de un paciente individual y expresarlo como un solo número, calcule el porcentaje promedio proyectado (PPJ) para todos los medicamentos en el régimen. Por ejemplo, para el paciente no. 1, el PPJ promedio se calcula de la siguiente manera:

$\%CTX + \%ADR + \%VP16 + \%AraC + \%Bleo + \%VCR + \%MTX + \%Pred / 8 =$

$$.91 + .91 + .93 + .92 + .94 + .91 + .92 + .93 = .92$$

Por lo tanto, el promedio del PPJ para el paciente no. 1 es 92%. Este promedio de PPJ convierte el curso de tratamiento completo de un paciente individual en un solo número. (16)

Intensidad de dosis relativa (IDR): Se expresa en porcentaje, corresponde a la relación entre el ID real y el previsto. (11)

Retraso de inicio de tratamiento: Intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio de la terapia. (22)

Programa de tratamiento: Plan gradual del tratamiento que un paciente va a recibir. Un programa de tratamiento incluye el tipo de tratamiento que se le administrará (por ejemplo, quimioterapia o radioterapia), cómo se va a administrar (por ejemplo, por vía oral o por infusión en una vena) y la frecuencia con que se administrará (por ejemplo, una vez por día o una vez por semana). También incluye la cantidad de tiempo entre ciclos de tratamiento y el período total de tiempo del tratamiento. (19)

De acuerdo a la Versión N° 4 de las Guías NCCN de 2020 los principios del tratamiento adyuvante, pautas y referencias de la quimioterapia para CCR son los siguientes: (9)

mFOLFOX-6

Oxaliplatino 85mg/m² IV día 1

Leucovorina 400 mg/m² IV día 1

5-FU 400 mg/m² n inyección intravenosa rápida el día 1

Después 2400 mg/m² en infusión continua durante 46-48 h.

Repetir cada 2 semanas. (9)

FOLFOX-M Aplica el mismo régimen terapéutico que mFOLFOX-6, pero en algún momento del transcurso de su tratamiento se suspendió el Oxaliplatino.

CAPEOX

Oxaliplatino 130 mg/m² IV día 1

Capecitabina 1000 mg/m² VO dos veces al día los días 1-14 cada 3 semanas durante 24 semanas. (9)

CAPECITABINA

Capecitabina 1000-1250 mg/m² VO dos veces al día los días 1-14 cada 3 semanas durante 24 semanas. (9)

MAYO:

5-FU 425 mg/m² IV día 1 - 5

Leucovorina 50 mg día 1 - 5 Cada 4 semanas durante 24 semanas (23)

3. Capítulo III. Pregunta de investigación, objetivos y metodología.

3.1 Pregunta de investigación

¿Cuál es la relación entre la intensidad de dosis recibida y desenlaces clínicos en pacientes con cáncer de colon y recto en estadio clínico II y III que recibieron quimioterapia adyuvante en IMAT oncomedica durante 2014-2020?

3.2 Objetivo General

Determinar la intensidad de dosis recibida en el tratamiento de quimioterapia para adyuvancia de pacientes con cáncer de colon y recto atendidos en IMAT oncomedica durante 2014-2020.

3.3 Objetivos Específicos

1. Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con cáncer colorrectal que recibieron quimioterapia adyuvante.
2. Estimar la intensidad de dosis relativa de los tratamientos de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal.
3. Determinar supervivencia global y, libre de enfermedad, de los pacientes con cáncer de colon y recto que recibieron tratamiento de quimioterapia adyuvante.
4. Determinar el efecto de la intensidad de dosis relativa alcanzada por medicamento y protocolo de quimioterapia en las curvas de supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes con cáncer colorrectal en estadio clínico II y III.
5. Establecer la asociación entre las variables demográficas y clínicas con la intensidad de dosis relativa alcanzada en los protocolos de quimioterapia adyuvante recibidos por la población de interés.

3.4 Metodología

3.4.1. ENFOQUE METODOLOGICO:

Se trata de un estudio observacional, con recolección retrospectiva de información, con enfoque analítico en pacientes con diagnóstico de CCR confirmado histológicamente y en estadio II y III que iniciaron quimioterapia adyuvante en IMAT oncomedica durante el período 1 enero 2014 a 31 diciembre 2020.

3.4.2. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO:

Estudio longitudinal con recolección de información retrospectivo.

3.4.3. POBLACIÓN A ESTUDIO:

Pacientes diagnosticados con Cáncer Color rectal estadio II y III

3.4.4. DISEÑO MUESTRAL:

Se incluirán todos los pacientes que hayan recibido quimioterapia adyuvante entre 1 de enero de 2014 y 31 de diciembre de 2020.

3.4.5. CRITERIOS DE INCLUSION:

- Edad mayor a 18 años
- Pacientes con CCR en estadio clínico II, III según clasificación TNM
- Pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante a base de fluoropirimidinas (5-FU y Capecitabina) en la institución
- Paciente con seguimiento por lo menos de 2 años.

3.4.6. CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes que no hayan completado el tratamiento de quimioterapia adyuvante
- Pacientes que no tengan seguimiento en la institución.
 - Pacientes que tengan datos faltantes requeridos para estimar la intensidad de dosis recibida y relativa, asimismo, los necesarios para estimar la supervivencia global y libre de enfermedad.

3.4.7. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN:

La fuente principal de información fueron los registros de administración de quimioterapia de la unidad Oncológica de IMAT, como fuente secundaria se revisó la historia clínica electrónica.

3.5 Variables

A continuación se describen las variables de interés para el estudio así:

3.5.1 Descripción de variables

Variable	Definición	Tipo	Categoría	Codificación
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. Se describirá en años	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos
Sexo	La totalidad de las características de las estructuras reproductivas y sus funciones, fenotipo y genotipo, que diferencian al organismo masculino del femenino.	Cualitativa	Nominal	1=Masculino 2=Femenino
Municipio de residencia	Entidad territorial política administrativa fundamental de un estado donde residen personas	Cualitativa	Nominal	Código de municipio establecido por el DANE reportado en la historia clínica
Ubicación anatómica del tumor primario	Sitio anatómico donde se origina el tumor primario	Cualitativa	Nominal	1=Colon 2= Recto 3= Ano 4= Canal anal

				5=Unión rectosigmoidea 6=otro
Estadificación clínica o grupo pronóstico	Estadificación de la patología oncológica según la escala TNM	Cualitativa	Ordinal	Estadio II Estadio III
Diagnóstico histológico	Caracterización histológica del tumor reportada en el informe de patología	Cualitativa	Nominal	No aplica
Intención de tratamiento	Enfoque del tratamiento oncológico según el estado de la enfermedad	Cualitativa	Nominal	1=Curativo 2=Paliativo
Tratamiento oncológico previo	Se refiere a las intervenciones terapéuticas recibidas anteriormente para el tratamiento del cáncer	Cualitativa	Nominal	1=Quimioterapia 2=Radioterapia 3=Cirugía 4=otra
Protocolo de quimioterapia adyuvante recibido	Nombre del protocolo de quimioterapia recibido	Cualitativa	Nominal	1= 5-FU+ folinato de Calcio(MAYO) 2=5-FU+ folinato de calcio + oxaliplatino (FOLFOX) 3=Capecitabina + oxaliplatino (CAPEOX) 4=Capecitabina Monoterapia
Dosis de medicamento antineoplásico administrada	Cantidad de medicamento prescrita para el tratamiento del cáncer determinada por la superficie corporal del paciente	Cuantitativa	Continua	No aplica

Frecuencia de administración del protocolo	Espacio de tiempo entre cada administración de medicamento	Cuantitativa	Discreta	Cuantitativa
Fecha de administración de protocolo de quimioterapia	Tiempo en el cual el paciente debe recibir el tratamiento de quimioterapia	Cuantitativa	Continuo	No aplica
Reducción de dosis	Ajuste de la dosis de medicamento prescrita debido a condiciones clínicas del paciente	Cualitativa	Nominal	1=Si 2=No
Motivo de reducción de dosis	Causas relacionadas con el ajuste de dosis de medicamento	Cualitativa	Nominal	Se reportará el motivo descrito en la historia clínica del paciente
Eventos adversos	Trastornos que resultan del uso previsto de los medicamentos.	Cualitativa	Nominal	Se reportará el evento adverso descrito en la historia clínica del paciente
Respuesta tumoral	Estado clínico de la enfermedad posterior a la administración del protocolo de quimioterapia	Cualitativa	Nominal	1=Enfermedad estable 2=Respuesta parcial 3=Progresión
Fecha de realización de cirugía	Tiempo cuando el paciente fue intervenido para resección tumoral	Cuantitativa	continua	No aplica
Fecha de recaída	Tiempo cuando se identifica reaparición de neoplasia maligna en pacientes clasificados libres de enfermedad	Cuantitativa	continua	No aplica
Fecha de fallecimiento	Tiempo cuando ocurre la muerte de una persona reportado en el	Cuantitativa	continua	No aplica

	informe de defunciones no fetales			
--	-----------------------------------	--	--	--

3.6 Sesgos

- **Selección:** Para mitigar este sesgo se utilizarán criterios de inclusión y exclusión.
- **Información:** Para controlar este sesgo en el estudio se realizará verificación de calidad a los datos reportados en el formato de registro antes de iniciar la fase de análisis de información. Además, serán excluidos del instrumento de recolección los registros con datos faltantes requeridos para la estimación de la intensidad de dosis recibida y relativa y el análisis de supervivencia.
- **Confusión:** Se realizará revisión de literatura y discusión con expertos clínicos para confirmar las variables del estudio y así evitar interpretaciones ambiguas de los resultados. También, se realizará análisis estratificado y multivariado de las características que tengan asociación estadísticamente significativa con la intensidad de dosis relativa.

3.7 Aspectos Éticos

Según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 este proyecto de investigación se clasifica como sin riesgo lo cual aplica para los “estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta” (17).

El diseño y ejecución del estudio se sustenta en los 3 principios éticos del Informe Belmont: “Respeto, beneficencia, y justicia”(9). Adicionalmente los investigadores acogen las recomendaciones éticas internacionales para la investigación biomédica en humanos establecidas por CIOMS/OMS. (10).

La protección de los datos de los pacientes se realizará siguiendo los principios establecidos en la ley estatutaria 1581 de 2012 en la cual se dictan las disposiciones generales para la protección de datos personales (11), con lo cual se asignará un código

único de identificación a cada paciente dentro del estudio, con lo que se garantiza que solo el investigador conocerá la identidad del paciente.

3.8 Análisis Estadísticos

La descripción de las características clínicas y demográficas se realizará mediante análisis univariado. Para las variables cualitativas se calcularán frecuencias absolutas y relativas. A las variables cuantitativas medidas de tendencia central y de dispersión según la distribución de los datos, así: media y desviación estándar para datos con distribución normal; mediana y rango intercuartílico en datos con distribución no paramétrica.

La estimación de la supervivencia general y libre de enfermedad será mediante el método de Kaplan-Meier. Para comparar las curvas de supervivencia global y libre de enfermedad de cada estadio clínico (II y II) se usará la prueba logrank, agrupando a los pacientes por la intensidad de dosis relativa alcanzada en cada medicamento: 5-Fu IDR \geq 75%, IDR < 75%, Oxaliplatino IDR \geq 80%, IDR < 80%, y la intensidad de dosis relativa promedio del protocolo de quimioterapia (IDR \geq 75% y IDR < 75%). Se tomará un valor $p < 0.05$ para establecer diferencias estadísticas entre las curvas de supervivencia de los grupos.

Se utilizará un modelo de Cox para calcular la función de riesgo (Hazard ratio) y sus intervalos de confianza correspondientes (IC del 95%) en aquellas variables donde se cumplan los supuestos del modelo.

Se utilizará la prueba de chi cuadrado (X^2) para determinar la relación entre las variables cualitativas y la IDR.

3.9 Resultados esperados

Tabla Generación de nuevo conocimiento/Tabla Apropriación social del conocimiento.

Resultado/Producto esperado	Beneficiario
1 Presentación oral, discusión en un evento académico en un seminario de investigación con la perspectiva de escribir los resultados en forma de artículo de revisión por pares.	Comunidad académica Población de pacientes con CCR en el departamento de Córdoba Resultados interesantes, para poderlo publicar

3.10 Impacto esperado

Impacto esperado	Plazo (años) después de finalizado el proyecto: corto (1-4), mediano (5-9), largo (10 o más)	Indicador verificable	Supuestos*
Social: Aumentar el conocimiento de la evolución y gestión clínica del cáncer de colon y recto en el departamento de Córdoba	Mediano plazo	Tasa de mortalidad por cáncer de colon y recto departamental Supervivencia general y libre de progresión en pacientes de CCR.	Actualización de la guía de práctica clínica nacional para atención y manejo de pacientes con cáncer de colon y recto

4. Capítulo IV Resultados

4.1. Resultados Contexto Institucional

La institución de salud que nos abrió las puertas para esta investigación fue la Clínica IMAT Oncomedica auna, la cual es una IPS privada, ubicada en la ciudad de Montería, especializada en la atención de pacientes con cáncer y enfermedades cardiovasculares.

Una vez dada la viabilidad para el proyecto y su aprobación por el comité de ética de la institución como consta en el Anexo B, se procedió a la recolección de los registros de administración de quimioterapia de los años 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, y 2020, para luego hacer un solo consolidado en una base de datos que se destinó para el registro único de la información. Los casos con datos faltantes fueron verificados por el asesor metodológico quien trabaja en la clínica. Además, este al final de la fase de registro de datos revisó la calidad de los datos ingresados por el investigador principal, todo esto de forma confidencial.

4.2. Descripción y Análisis de Resultados

Luego de consolidar las bases de datos se encontraron 2950 (n=305 pacientes) registros de atenciones a pacientes con cáncer colorrectal que recibieron quimioterapia para tratamiento del cáncer. Se excluyeron 158 pacientes que se encontraban en estadio IV, 44 pacientes cuya duración de tratamiento fue menor a tres meses y 5 pacientes quienes tenían datos incompletos en la Historia clínica. Al final se seleccionaron 98 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

A continuación se presenta en detalle las características sociodemográficas de los pacientes incluidos que se encuentran en la tabla 1:

El 48% (n=47) de los pacientes analizados eran mujeres y el 52% (n=51) eran hombres. La edad promedio (desviación estándar) al momento del diagnóstico de cáncer fue 59,68 (SD: 11.3) años en las mujeres y 56,13 (SD: 13) años en los hombres.

El 97% (n=95) de los pacientes fueron diagnosticados con tumor maligno de colon y 3% (n=3) con tumor maligno de recto. De ese grupo 56 (57%) pacientes al momento del diagnóstico de cáncer fueron clasificados en estadio clínico III y 42 (43%) en estadio clínico II

de la enfermedad. En cuanto a clasificación histopatológica del tumor, 93%(n=91) de los tumores fueron adenocarcinomas, 3% (n=3) carcinomas y 4% (n=4) no reportaron clasificación (desconocido).

Todos los pacientes, cuyo estadio clínico de la enfermedad era II y III, recibieron quimioterapia con intención adyuvante durante su proceso de atención (n=98). Los protocolos de poliquimioterapia adyuvante basados en 5-fluorouracilo (5-FU) más oxaliplatino (FOLFOX-6 Y FOLFOX-M) fueron los esquemas de tratamiento más utilizados (37,7% n=37, 15,3% n=15 respectivamente), seguido por 5-FU con folinato de calcio (protocolo MAYO) (28,5%, n=28), capecitabina vía oral más oxaliplatino (16,5%, n=16) y capecitabina monoterapia (2%, n=2).

En lo que se refiere al régimen de afiliación al sistema de salud, 52% (n=51) de las personas estaban afiliadas al régimen contributivo, 30% (n=29) al régimen subsidiado 30% (n=29) y 18% (n=18) a los regímenes especiales.

Tabla 1. Variables sociodemográficas

VARIABLES	n=98 (100%)	
	FEMENINO (n=47) 48%	MASCULINO (n=51) 52%
Edad (años)		
Promedio (Desviación estándar)	59,68(11.34)	56,137(13.0)
Mediana (Rango Intercuartílico)	60(55.5-67.5)	57(49.5-66)
Diagnóstico oncológico CIE-10		
Tumor Maligno de Colon, Parte no especificada	44 (45%)	51 (52%)
Tumor Maligno de Recto	3 (3%)	-
Histopatología del Tumor		
Adenocarcinoma	42(43%)	49 (50%)
Carcinoma	3 (3%)	-
Desconocido	2 (2%)	2 (2%)
Estadio Clínico al momento del Diagnóstico		
II	23 (23,5%)	19 (19,4%)
III	24(24,5%)	32 (32,6)
Protocolo Quimioterapia		
MAYO	18 (18,3%)	10 (10,2%)
CAPEOX	5(5%)	11(11,5%)

FOLFOX -6	14(14,2%)	23(23,5%)
FOLFOX -MODIFICADO	8(8,1%)	7(7,2%)
CAPECITABINA MONOTERAPIA	2(2%)	-
Intención del tratamiento		
Curativo	46 (47%)	51 (52%)
Paliativo	1(1%)	-
Régimen de Afiliación		
Contributivo	26 (26,5%)	25 (25,5%)
Subsidiado	15(15,7%)	14(14,3%)
Regímenes de excepción	4(4%)	11(11%)
Régimen especial	2(2%)	1(1%)
Estado vital		
Vivo	36 (36,8%)	40(40,8%)
Fallecido	11(11,2%)	11(11,2%)

Fuente: elaboración propia

Al final del periodo de seguimiento de 6 años, fallecieron 22 pacientes: 11 Mujeres y 11 hombres, respecto al sexo femenino 7 (63,6%) mujeres estaban diagnosticadas en Estadio III y 4 (36,3%) en Estadio II. Entre ellas 3 (27,3%) recibieron protocolo MAYO, 3 (27,3%) recibieron FOLFOX-6, 3 (27,3%) recibieron FOLFOX-M, 1 (9,1%) recibió CAPEOX y 1 (9,1%) Capecitabina Monoterapia. Respecto al sexo masculino 10 (90%) hombres fueron diagnosticados en Estadio III y 1 (10%) en estadio II. Entre ellos 5 (45,4%) pacientes recibieron protocolo FOLFOX-6, 3 (27,3%) FOLFOX-M, 2 (18,2%) CAPEOX y 1 (9,1%) MAYO.

De acuerdo con la ciudad de residencia registrada en la historia clínica, la mayoría de los pacientes vivían en Montería (n=47;48%), seguido por Lórica (n=9;9%), Chinú (n=5;5%), Sahagún (n=5;5%) y Planeta Rica (n=5;5%).Tabla 2.

Tabla 2. Ciudad de residencia

Ciudad	Número de pacientes	Porcentaje
MONTERIA	47	48%
LORICA	9	9%
CHINÚ	5	5%
PLANETA RICA	5	5%
SAHAGUN	5	5%

CERETE	3	3%
SAN PELAYO	3	3%
BUENAVISTA	2	2%
CIENAGA DE ORO	2	2%
PURISIMA	2	2%
SAN MARCOS	2	2%
SINCELEJO	2	2%
TIERRALTA	2	2%
BARRANQUILLA (Distrito)	1	1%
COROZAL	1	1%
COTORRA	1	1%
MOMIL	1	1%
MOÑITOS	1	1%
SAN ANDRES SOTA-VENTO	1	1%
SAN ANTERO	1	1%
SAN BERNARDO DEL VIENTO	1	1%
VALENCIA	1	1%

Fuente: elaboración propia

Según el estadio clínico del cáncer al momento del diagnóstico, el protocolo MAYO fue la quimioterapia adyuvante más prescrita (n=26; 27%) en los pacientes con estadio II de la enfermedad, seguido de FOLFOX-6 (n=7; 7%) y capecitabina combinada con oxaliplatino (n=5; 5%). Por el contrario, en los pacientes con estadio clínico III la quimioterapia adyuvante más utilizada fue la combinación de 5-FU + Oxaliplatino: 31% (n=30) FOLFOX-6, 13%(n=13) FOLFOX-M, Y 11%(n=11) CAPEOX. Solo un 1%(n=1) recibió Capecitabina monoterapia. Tabla 3.

Tabla 3. Protocolos de QMT prescritos en los pacientes con CCR según estadio clínico al momento del diagnóstico

PROTOCOLO DE QMT	ESTADIO CLÍNICO II	ESTADIO CLÍNICO III
FOLFOX-6	7 (7%)	30 (31%)
FOLFOX-M	2 (2%)	13 (13%)
MAYO	27 (26%)	1 (1%)
CAPEOX	5 (5%)	11 (11%)

CAPECITABINA MONOTERAPIA	1 (1%)	1 (1%)
--------------------------	--------	--------

Fuente: elaboración propia

La IDR promedio para 5- Fluorouracilo fue mayor en el protocolo MAYO (104%) y para oxaliplatino la IDR promedio fue mayor en el protocolo CAPEOX (93%) Tabla 4. En el caso de 5-FU, la IDR promedio en todos los protocolos analizados fue $\geq 75\%$. En cambio, oxaliplatino reportó una IDR promedio $\geq 80\%$ solo en el grupo de pacientes que recibió el protocolo CAPEOX, sin embargo, la IDR promedio calculada para los otros protocolos (FOLFOX-6 y FOLFOX-m) no fue inferior a 75%.

Tabla 4. Intensidad de dosis relativa para fluoropirimidina y oxaliplatino en pacientes que recibieron los Protocolos de quimioterapia Adyuvante.

IDR para FLUOROPIRIMIDINA	FOLFOX-6 (n=37)	FOLFOX-M (n=15)	CAPEOX (n=16)	MAYO (n=28)	CAPECITABINA MONOTERAPIA (n=2)
Número de Pacientes	37 (100%)	15 (100%)	16 (100%)	28 (100%)	2 (100%)
> 75%	26 (70,2%)	13 (86,6%)	12 (75%)	25 (89,2%)	2 (100%)
Promedio (desviación estándar)	81%(19)	88%(13)	91%(24)	104%(19)	76%(2)
IDR para OXALIPLATINO					
Número de Pacientes	37(100%)	15 (100%)	16 (100%)	-	-
>80%	18(48,6%)	13 (86,6%)	12 (75%)	-	-
Promedio(Desviación estándar)	75%(17)	64%(13)	93%(26)	-	-

Fuente: elaboración propia

Tabla 5. Intensidad de dosis relativa de los tratamientos de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal más utilizados.

Protocolo de QMT	IDR Promedio	Q1	Q3	Desv. Estan
Mayo (5-FU)	104%	96%	111%	19
CAPEOX	92 %	79%	104%	24
FOLFOX-6	78%	63%	93%	18
FOLFOX-m	76%	71 %	83%	11

Fuente: elaboración propia

Con respecto a la IDR promedio de los protocolos más utilizados, se observa que el protocolo MAYO obtuvo el valor más alto (104%) seguido de CAPEOX (92%). Cabe destacar que ninguno de los protocolos obtuvo una IDR promedio < 75%. Tabla 5

Análisis de supervivencia (Relación entre la intensidad de dosis relativa y los desenlaces clínicos en pacientes con cáncer colorrectal que recibieron quimioterapia adyuvante)

Al final del período de seguimiento (máximo 5 años después del diagnóstico), 22 pacientes (22%) fallecieron. De estos, 17(77%) pacientes tenían cáncer en estadio clínico III y 5(29%) en estadio clínico II. El 45%(n=10) de los pacientes fallecidos pertenecían al régimen contributivo del sistema de salud, 36%(n=8) al régimen subsidiado y 18%(n=4) al régimen de excepción.

Con base en el análisis de Kaplan-Meier la tasa de supervivencia global (SG) de los pacientes a los cinco años fue del 79% (IC 95%, 71.3%-88.5%) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 24 meses fue del 92.3% (IC 95%, 87%-98%). Figura 1 y 3.

La SG de los pacientes con estadio clínico II a los cinco años fue del 92% (IC 95%, 83%-100%). En cambio, la SG de los pacientes con estadio clínico III a los cinco años fue del 70% (IC 95%, 58.4%-84.2%). Figura 2.

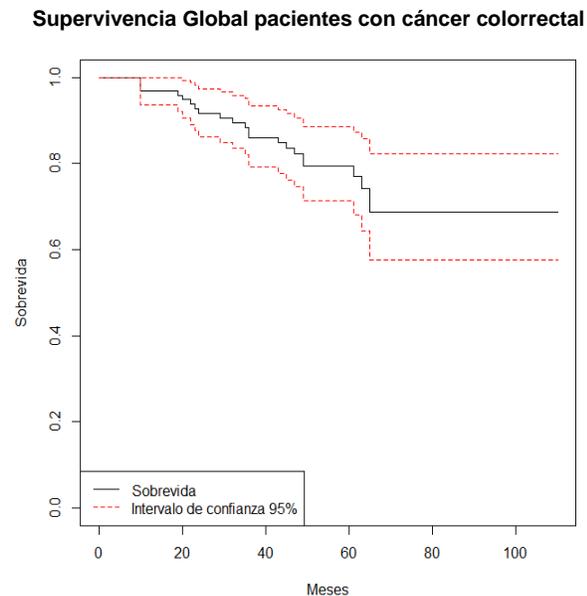


Figura 1. Supervivencia Global pacientes con cáncer colorrectal.

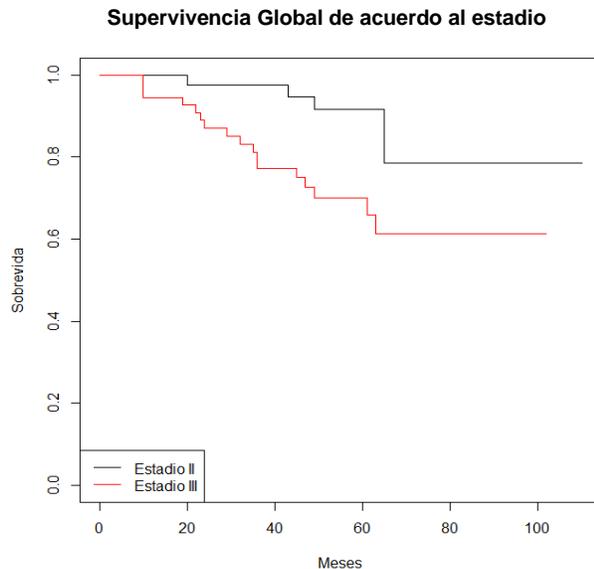


Figura 2. Supervivencia Global de acuerdo al estadio.

Supervivencia libre de enfermedad pacientes con cáncer colorrectal

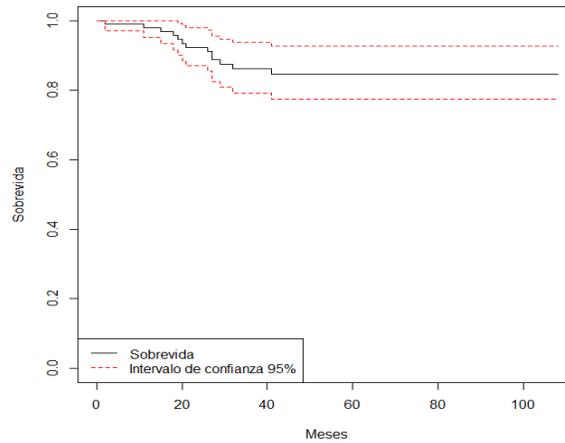


Figura 3. Supervivencia libre de enfermedad pacientes con cáncer colorrectal.

Supervivencia global e intensidad de dosis relativa

FOLFOX-6

La SG a 5 años de los pacientes que recibieron FOLFOX-6 con una IDR promedio $\geq 75\%$ fue del 75% (IC 95%, 59.3%-94.8%) mientras que la SG de los pacientes con una IDR $<75\%$ de FOLFOX-6 fue del 78.2% (IC 95%, 63.0%-97.2%). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.7$). Figura 4.

La SG a 5 años para los pacientes que recibieron una IDR promedio $\geq 75\%$ de 5-Fluorouracilo fue 75.2% (IC 95%, 61.6%-91.9%). En cambio, para los pacientes que alcanzaron una IDR promedio $< 75\%$ de 5-FU presentaron una SG de 78.8% (IC 95%, 60%-100%). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.5$). Figura 5.

Por otra parte, los pacientes que recibieron una IDR promedio $\geq 80\%$ de oxaliplatino tuvieron una SG de 75.8% (IC 95%, 57.5%-99.9%) a los 5 años. Mientras que, los pacientes que alcanzaron una IDR promedio $< 80\%$ de oxaliplatino presentaron una SG de 76.9% (IC 95%, 63.2%-93.6%) en el mismo periodo de tiempo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.5$). Sin embargo, a los 60 meses se observa que la SG correspondiente a los pacientes con IDR menor a 75% cae abruptamente. Figura 6.

Supervivencia global de acuerdo con IDR protocolo (FOLFOX-6)

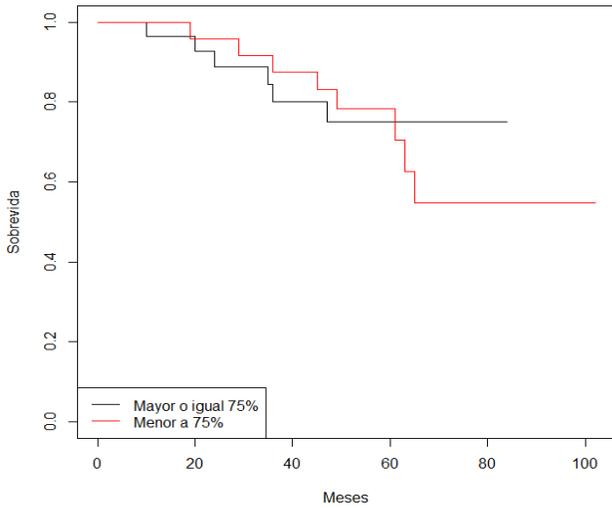


Figura 4. Supervivencia global de acuerdo con IDR protocolo FOLFOX-6.

Supervivencia global de acuerdo a intensidad de dosis 5-FU.

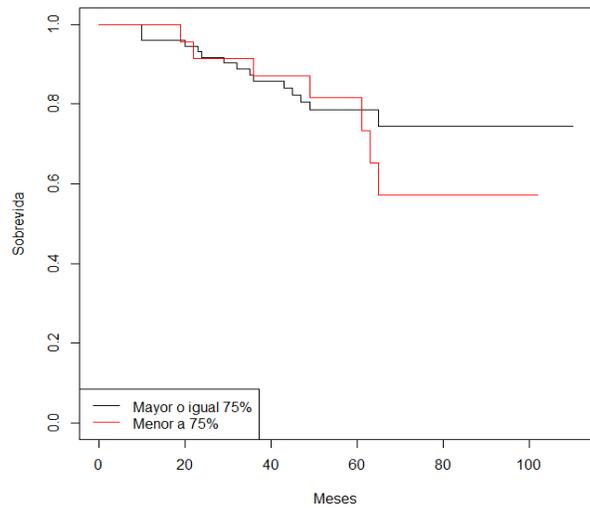


Figura 5. Supervivencia global de acuerdo a intensidad de dosis 5-FU.

Supervivencia global de acuerdo a intensidad de dosis Oxaliplatino.

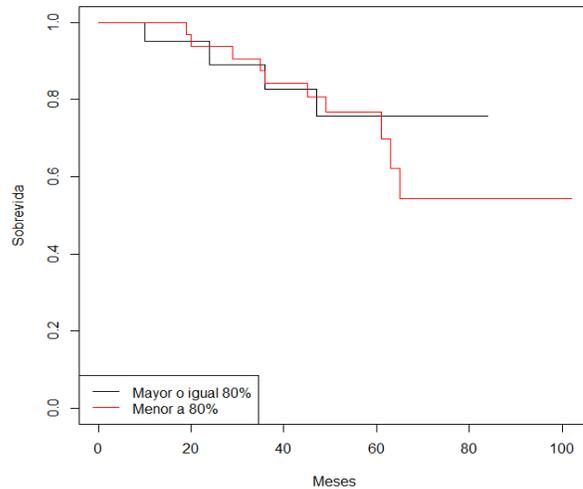


Figura 6. Supervivencia global de acuerdo a intensidad de dosis Oxaliplatino.

Supervivencia global según protocolo de quimioterapia adyuvante.

La SG a cinco años de los pacientes que recibieron el protocolo FOLFOX-6 como quimioterapia adyuvante fue del 76.4% (IC 95%, 65.1%-89.8%). En cambio la

supervivencia global de los pacientes que recibieron el protocolo CAPEOX fue de 80% (IC 95%, 62.1%-100%), pero solo pudo medirse hasta el mes 32.

Por otra parte, la supervivencia global a cinco años de los pacientes que recibieron el protocolo MAYO fue del 87% (IC 95%, 75.6%-100%). Esto se puede explicar porque esos pacientes tenían menor riesgo de recaída

Supervivencia global e intensidad de dosis relativa según protocolo de quimioterapia adyuvante

Teniendo en cuenta que la supervivencia global a cinco años de los pacientes en estadio clínico III fue menor que la de los pacientes en estadio clínico II (70% vs 92%) y la cantidad de pacientes del estadio clínico III que recibieron el protocolo FOLFOX-6 (n=56; 53%). El análisis de relación entre la intensidad de dosis relativa y los desenlaces de supervivencia (supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad) se enfocó en los pacientes que recibieron FOLFOX-6 como quimioterapia adyuvante.

Supervivencia libre de enfermedad e intensidad de dosis relativa

FOLFOX-6

La SLE a 24 meses de los pacientes que recibieron FOLFOX-6 con una IDR promedio $\geq 75\%$ fue del 91.8% (IC 95%, 81.5%-100%) mientras que la SLE de los pacientes con una IDR promedio del protocolo $< 75\%$ fue del 91.3% (IC 95%, 80.5%-100%). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.7$). Figura 7.

Supervivencia libre de enfermedad de acuerdo a la intensidad de dosis protocolo FOLFOX-6

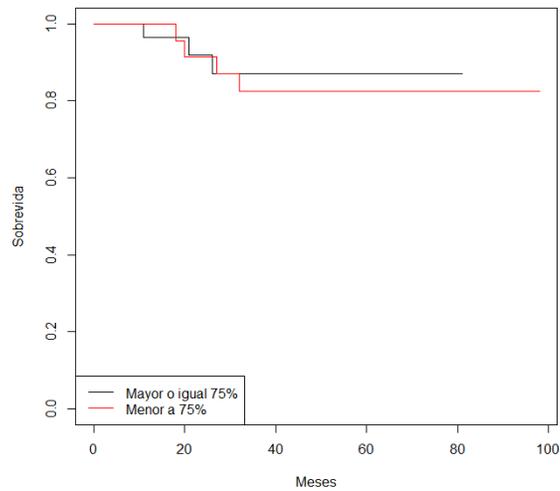


Figura 7. Supervivencia libre de enfermedad de acuerdo a la intensidad de dosis protocolo FOLFOX-6.

Los pacientes que recibieron una IDR $\geq 75\%$ de 5-FU tenían una supervivencia libre de enfermedad a los 24 meses de 88.0% (IC 95%,77.5%-99.8%). En cambio, los pacientes que alcanzaron una IDR promedio $< 75\%$ de oxaliplatino presentaron una SLE a los 27 meses del 92.9% (IC 95%, 80.3%-100%). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.8$). Figura 8.

Supervivencia libre de enfermedad de acuerdo a la intensidad de dosis 5FU

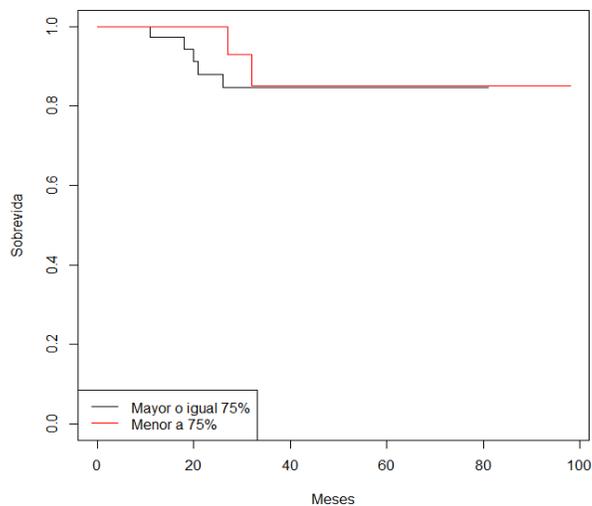


Figura 8. Supervivencia libre de enfermedad de acuerdo a la intensidad de dosis 5-FU.

Por otra parte, los pacientes que recibieron una IDR promedio $\geq 80\%$ de oxaliplatino tenían una SLE a los 24 meses de 88.7% (IC 95%, 74.9%-100%). Mientras que, los pacientes que alcanzaron una IDR promedio $< 80\%$ de oxaliplatino presentaron una SLE a los 24 meses de 93.1% (IC 95%, 84.3%-100%). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.7$). Figura 9.

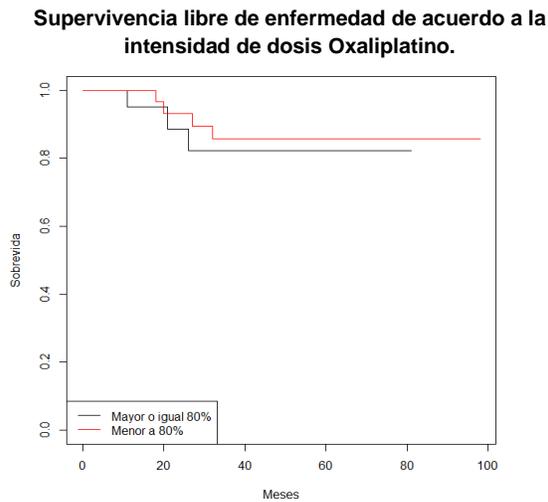


Figura 9. Supervivencia libre de enfermedad de acuerdo a la intensidad de dosis

Intensidad de dosis relativa y tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante.

Se analizó la relación entre la intensidad de dosis relativa recibida por los pacientes y el tiempo para iniciar la quimioterapia adyuvante. La comparación de los grupos se hizo mediante la prueba de Wilcoxon. Para el grupo de pacientes con quimioterapia FOLFOX-6 y que recibió una IDR $\geq 75\%$ se obtuvo una mediana de 2 semanas, mientras que para los pacientes que recibieron una IDR $< 75\%$ obtuvieron una mediana de 3 semanas para el inicio de tratamiento. Esta diferencia en el tiempo de inicio de quimioterapia adyuvante fue estadísticamente significativa. (Valor $p= 0.002325$).

Por el contrario, no se observaron diferencias significativas en la mediana de inicio de la adyuvancia entre los pacientes que recibieron quimioterapia CAPEOX con una IDR $\geq 75\%$ vs IDR $< 75\%$. Esto mismo se observa entre los pacientes que recibieron protocolo MAYO.

Tabla 6

Tabla 6. Intensidad de dosis relativa y tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante.

Corte intensidad de dosis protocolo	Tiempo a inicio de la quimioterapia adyuvante (semanas)		Valor P [‡]
	Media (SD)	Mediana (RIQ)	
FOLFOX-6			
Mayor o igual a 75%	2,8 (±1,7)	2 (±1,25)	0.002325
Menor o igual a 75%	4,4 (±2,7)	3 (±2)	
CAPEOX			
Mayor o igual a 75%	2.4(±1.1)	2(±1.25)	0.4347
Menor o igual a 75%	3.3 (±1.9)	2.5(±1.75)	
MAYO			
Mayor o igual a 75%	4.76(±9.4)	2 (±2)	1.0
Menor o igual a 75%	2 (±0)	2 (±0)	

RIQ= Rango intercuartílico, SD= Desviación estándar, [‡]= Prueba de Wilcoxon

5. Capítulo V. Discusión

El estudio se hizo de forma observacional, con recolección de datos retrospectiva y consistió en determinar la intensidad de dosis de un grupo de pacientes con CCR estadio II y III que recibieron quimioterapia adyuvante. Para ello se recolectaron los registros de aplicación de quimioterapia de Imat Oncomedica. La muestra inicial recopiló los datos de 305 pacientes que recibían quimioterapia basada en fluoropirimidinas (MAYO, CAPEOX, FOLFOX-6 Y FOLFOX-M). Y después de aplicar los criterios de exclusión e inclusión la muestra se redujo a 98 pacientes. Los cálculos se realizaron a partir del método de Hryniuk & Goodyear para Oxaliplatino y 5-Fu o Capecitabina. Adicionalmente se calculó la IDR para el protocolo completo. Por otro lado se utilizaron las curvas de Kaplan Meier en los pacientes que recibieron FOLFOX-6 para analizar la relación entre la intensidad de dosis relativa y los desenlaces clínicos (SG y la SLE). El análisis de datos de la IDR tuvo como punto de corte para 5-FU $\geq 75\%$, para Oxaliplatino $\geq 80\%$, y para Protocolo FOLFOX $\geq 75\%$.

En este grupo de pacientes con cáncer colorrectal se observa que la intensidad de dosis recibida de quimioterapia adyuvante no está asociada con la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, tanto en los pacientes con estadio clínico II y III de la enfermedad. Sin embargo, se identificó que la intensidad de dosis relativa recibida por los pacientes está asociada con el tiempo a inicio de la quimioterapia adyuvante, sobre todo, en los pacientes que recibieron el protocolo de quimioterapia FOLFOX-6.

Algunos estudios de la vida real (Real World Evidence, RWE) de pacientes con cáncer colorrectal que recibieron FOLFOX adyuvante sugieren que una IDR menor a 70% debida a presentación de toxicidades limitantes de dosis no compromete los resultados de supervivencia. De igual manera, un estudio de pacientes de Corea del Sur con cáncer colorrectal observó que se debe administrar más del 60% de la dosis estándar de oxaliplatino para no lograr diferencias en la SLE y la SG a 5 años. Por este motivo, algunos investigadores afirman que el impacto de la IDR sobre la supervivencia en el cáncer de colon está aún por dilucidar. (24,25)

Agregando a lo anterior, un estudio en 126 pacientes con cáncer colorrectal en estadios II y III de alto riesgo resecaados, que recibieron FOLFOX adyuvante, identificó que los pacientes con al menos el 80% de la dosis ideal de oxaliplatino presentaron mejoras en la SLE y

la SG, en comparación con aquellos con una ID inferior al 80%. La ID de oxaliplatino no influyó significativamente en la SLE o la SG. No hubo diferencias en los resultados de supervivencia en los pacientes que recibieron FOLFOX con una ID o IDR de 5-FU de al menos el 80% en comparación con aquellos con una ID o IDR de 5-FU inferior al 80%. (26)

Ahora bien, el hallazgo de la relación entre la IDR alcanzada y el tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante observada en este estudio (mediana de inicio de 2 semanas con $IDR > 75\%$), es relevante dado que un reciente revisión sistemática de literatura sobre la asociación entre el retraso del tratamiento del cáncer y la mortalidad por cada aumento de cuatro semanas en el retraso en los siete cánceres más incidentes a nivel mundial (vejiga, mama, colon, recto, pulmón, cuello uterino y cáncer de cabeza y cuello), evidenció que para el cáncer de colorrectal un retraso de cuatro semanas en el inicio de tratamiento sistémico adyuvante (quimioterapia) aumenta el riesgo relativo de muerte en un 13%. (27)

Otro hallazgo interesante del estudio fue el comportamiento de la supervivencia a 5 años en los pacientes con FOLFOX-6. Se observó que los pacientes con $IDR \geq 75\%$ obtuvieron una SG menor comparada con aquellos pacientes con $IDR < 75\%$. Esto puede atribuirse a un tiempo de seguimiento corto, ya que la tendencia de la curva con el paso del tiempo apunta hacia un mejor desenlace para los pacientes con $IDR \geq 75\%$. Mientras que para los pacientes con $IDR < 75\%$ es desfavorable. Cabe mencionar que los resultados pueden tener un sesgo ya que la población escogida no es representativa del total de la población colombiana.

Por otro lado, la OMS en su último informe sobre gasto global en salud, señaló que, para los países con ingresos medianos y bajos como Colombia, las enfermedades no transmisibles-grupo en el cual se encuentran las enfermedades oncológicas, representan el 26% del gasto total en salud. (28)

En ese sentido los investigadores consideramos el estudio contribuye al uso eficiente de los recursos del sistema de salud, sin menoscabar la calidad y oportunidad de la atención. Esto porque el seguimiento a la IDR alcanzada por el paciente durante su tratamiento puede reducir su duración y la cantidad de medicamentos requeridos lo cual, favorece tanto a la seguridad del paciente como al acceso del tratamiento para otras personas que lo requieren.

Dentro de las limitaciones de la presente investigación se encuentran las propias de los estudios retrospectivos: registros incompletos y reporte errado de datos. Además, no se

recopilaron datos sobre la presencia de mutaciones activadoras en el KRAS, NRAS y BRAF que puede ser una variable importante asociada con la respuesta al tratamiento sistémico. Tampoco se ahondó en los efectos adversos causados por la quimioterapia, lo cual pudo contribuir al retraso de los tratamientos y en consecuencia a una menor IDR. Finalmente, el tamaño de la muestra también influyó en los resultados, por lo que se espera que futuras investigaciones similares incluyan más centros para lograr una mayor población de pacientes.

No obstante, el presente estudio tiene como fortaleza ser la primera investigación de referencia regional (caribe colombiano) sobre la relación entre la IDR y los desenlaces de supervivencia relevantes en la atención médica del paciente con cáncer.

En resumen, la intensidad de dosis relativa alcanzada de los diferentes protocolos de quimioterapia adyuvante indicados para un grupo de pacientes con cáncer colorrectal en estadio clínico II y III atendidos en la Clínica IMAT oncomedica aún no se relacionaron con la supervivencia global y supervivencia libre de eventos de los pacientes. Este estudio se constituye en el primer estudio de vida real regional que analiza la relación entre la IDR y los desenlaces de supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal.

6. Capítulo VI. Conclusiones y recomendaciones

6.1. Conclusiones

Este estudio es el primer estudio con datos de la vida real regional, del caribe colombiano, que analiza la relación entre la IDR y los desenlaces de supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal, el cual permitió establecer que para el grupo de pacientes con cáncer colorrectal la intensidad de dosis recibida de quimioterapia adyuvante no fue asociada con la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, tanto en los pacientes con estadio clínico II y III de la enfermedad. Cabe resaltar que la intensidad de dosis relativa recibida por los pacientes con protocolo FOLFOX-6 se asoció con el tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante.

En este estudio se incluyó una muestra de 98 pacientes: 47 mujeres y 51 hombres con un promedio de edad de 59,68 y 56,13 años respectivamente, entre los cuales 44 Mujeres estaban diagnosticados con Tumor Maligno de Colon, y 3 Tumor Maligno de Recto. El total de los hombres estaban diagnosticados con Tumor Maligno de Colon. En cuanto al estadio 23 Mujeres y 19 hombres se encontraban en estadio II, 24 Mujeres y 32 Hombres en estadio III.

La intensidad de dosis relativa estimada para el Protocolo MAYO fue de 104%, para el protocolo CAPEOX 92%, para FOLFOX-6: 78%, y para FOLFOX-M 76%.

La SG a 5 años para los pacientes que recibieron quimioterapia Adyuvante FOLFOX-6 fue de 76,4%, para protocolo MAYO 87% y para CAPEOX 80% a 32 meses.

Para los pacientes en tratamiento con protocolo FOLFOX-6 que recibieron una IDR $\geq 75\%$ se obtuvo una SG menor en comparación a los pacientes que recibieron una IDR $<75\%$ (75% vs 78%). Un comportamiento similar se observa al evaluar los medicamentos por separado: 5-FU IDR $\geq 75\%$ SG 75,2% vs IDR $< 75\%$: SG 78,8%; Oxaliplatino IDR $\geq 80\%$ SG 75,8% vs IDR $< 80\%$: SG 76,9%; en cuanto al desenlace Clínico SLE se obtuvo que para el Protocolo FOLFOX-6 los pacientes que recibieron una IDR $\geq 75\%$ alcanzaron un valor más alto en comparación a los que recibieron una IDR $<75\%$. (91,8% vs 91,3%) En contraste para 5-Fu la SLE para los pacientes con IDR $\geq 75\%$ fue de 88% vs IDR $<75\%$:

92,9% y para Oxaliplatino IDR $\geq 80\%$: 88,7% vs IDR $< 80\%$ SLE: 93.1%. Sin embargo los resultados no presentaron diferencia estadística significativa.

Debido al tamaño de los subgrupos poblacionales ($n < 60$) para establecer las asociaciones entre las variables demográficas y clínicas con la intensidad de dosis relativa (alta o baja) se consideró que este tipo de análisis sea desarrollado en un estudio subsecuente con un tamaño de muestra mayor, puesto que, el tamaño de muestra presente puede aumentar el riesgo de error tipo 2.

6.2. Recomendaciones

Se recomienda extender la línea de investigación de la IDR a otros diagnósticos de interés, como el cáncer de mama, cáncer de estómago, linfoma no Hodking, entre otras.

Así mismo, estudiar a la población latinoamericana, incluyendo otros centros oncológicos con características similares, con el objetivo de tener una muestra representativa para contar con resultados que reflejen la práctica clínica habitual, que puedan ser extrapolados.

Implementar dentro de los Software de Historia Clínica un apartado que permita al médico oncólogo supervisar los valores de ID e IDR tanto de los medicamentos individualmente administrados como en combinación, de tal manera que este seguimiento le permita evaluar el pronóstico y la evolución de este grupo de pacientes sin llegar a una toxicidad innecesaria.

A nivel institucional se sugiere ajustar las GPC Institucionales de acuerdo con los valores de IDR evidenciados con el propósito de disminuir los eventos adversos teniendo en cuenta no llevar al paciente a una IDR menor del 75% en su manejo farmacológico citotóxico.

Se sugiere también completar información no registrada en la historia clínica de manera que se puedan analizar otros datos relevantes como las mutaciones, las comorbilidades y los hábitos de vida del paciente estudiado.

Es importante incluir dentro del equipo interdisciplinar a un Profesional Farmacéutico que contribuya a monitorizar la Intensidad de Dosis Relativa de los pacientes que inician tratamiento de quimioterapia.

Anexo 2 Aval comité de ética IMAT



PÁG 1 DE 3

ONC-CEI-CEI-215-2022

PARA: Investigación Y Estudios Clínicos de Oncomedica S.A. Calle 72 N°6A-87 Montería- Córdoba
Sra.Nancy Paola Acosta Acosta, investigador principal.

DE: Comité de ética e investigaciones.

ASUNTO: Respuesta a comunicado ONC-INV-INE-0538-2021

FECHA: 09 de junio de 2021

Referencia: "Relación entre la intensidad de dosis recibida y desenlaces clínicos en pacientes con cáncer de colon y recto avanzado que recibieron quimioterapia adyuvante en IMAT Oncomedica durante 2014-2020"

Respetada Sra. Acosta

En respuesta a su solicitud, atentamente le comunicamos que este comité estudió desde el punto de vista ético el protocolo de referencia, analizando el contenido de este estudio (objetivos, propósitos, diseño, desenlaces y mecanismos de seguridad, entre otros), denota su cuidadosa elaboración temática y técnico-metodológica, guiada por los principios, criterios y normas éticas, universales y locales para la ejecución de investigación en humanos.

En consideración de lo expuesto, el Comité de Ética e Investigaciones de IMAT Oncomedica S.A, luego de haberse reunido de manera virtual el día 24 de agosto de 2021 según el acta No.408. Se acuerda aprobar por consenso entre los miembros la siguiente documentación:

- Hojas de vida del personal que participara en el estudio:
 - Nancy Paola Acosta Acosta
 - Dr. Manuel González Fernández
 - Javier Ospina Martínez
- Instrumento de recolección de datos

En consideración de lo expuesto, el Comité de Ética e Investigaciones de IMAT Oncomedica S.A, luego de haberse reunido de manera virtual el día 15 de marzo de 2022 según el acta No.434. Se acuerda aprobar por consenso entre los miembros la propuesta de investigación con los ajustes requeridos, por consiguiente, se acepta su desarrollo en ONCOMEDICA S.A

ASISTENCIA ACTA 408 24/08/2021

Dado que el quórum se cumple con el 51 % de los miembros y en esta reunión participo el 86% se llevó a cabo.

Ítem	Miembros del Comité de Ética e Investigaciones	Asistencia	
		Si	No
1	Danis Mestra Rojas (Estadístico) Estadístico IMAT- Magister en Estadística aplicada.	X	



2	Dayana Caro Morgan (Presidente) Abogada- Especialista en derecho procesal civil	X	
3	Diana Molina Arenas (vicepresidente) Químico farmacéutico.	X	
4	Gustavo Castaño Vergara (Representante de la comunidad) Doctor en teología litúrgica.	X	
5	Jesús Pineda Vergara (Representante de la comunidad) Biólogo.	X	
6	Abrahan Hernández Blanquissett (Representante del área científica) Medico y cirujano, especialista en oncología médica, magister en Oncología molecular	X	
7	Hugo Hernández Prado (Representante del área científica) Medico y cirujano, Especialista en gerencia hospitalaria, Especialista en gestión pública, Especialista en métodos y técnicas de investigación en ciencias sociales		X

ASISTENCIA ACTA 434 15 DE MARZO DE 2022

Dado que el quórum se cumple con el 51 % de los miembros y en esta reunión participo el 100% se llevó a cabo.

Ítem	Miembros del Comité de Ética e Investigaciones	Asistencia	
		Si	No
1	Danis Mestra Rojas (Presidente) Estadístico IMAT- Magister en Estadística aplicada.	X	
2	Dayana Caro Morgan (Abogada) - Especialista en derecho procesal civil	X	
3	Diana Molina Arenas (vicepresidente) Químico farmacéutico.	X	
4	Gustavo Castaño Vergara (Representante de la comunidad) Doctor en teología litúrgica.	X	
5	Jesús Pineda Vergara (Representante de la comunidad) Biólogo.	X	
6	Abrahan Hernández Blanquissett (Representante del área científica) Medico y cirujano, especialista en oncología médica, magister en Oncología molecular	X	
7	Hugo Hernández Prado (Representante del área científica) Medico y cirujano, Especialista en gerencia hospitalaria, Especialista en gestión pública, Especialista en métodos y técnicas de investigación en ciencias sociales	X	

Ante cualquier inquietud o requerimiento adicional no dude en contactarnos

Atentamente,



Danis Patricia Mestra Rojas
Presidente
Comité de Ética e Investigaciones



Elaborado por: Olga Guzmán Lorente-Secretaria del comité de ética
Revisado por: Danis Patricia Mestra Rojas- Presidente del comité de ética
Copia: Archivo comité de ética
Anexo: N/A

Bibliografía

1. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias IN de CE. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, el diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto. Bogotá D.C: MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL; 2013.
2. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, Amador-Romero FJ, Bellas-Beceiro B, Clofent - Vilaplana J, et al. Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. Gastroenterol Hepatol. 2018;41(9):585-96.
3. Dynamed.com. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): Servicios de información de EBSCO. 1995 -. Registro n o T113642 , cáncer colorrectal [Internet]. 2018 [citado 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/condition/colorectal-cancer>
4. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo.Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia, 2019 [Internet]. Bogotá D.C; 2019. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-adultos- atendida-en-el-sgsss-de-colombia-2019/?1609362791389>
5. Quiñones Ribas C, Pontón Sivillá JL, Margelí Vila M, Cirauqui Cirauqui B, Modamio Charles P, Mariño Hernández EL, et al. Intensidad de dosis recibida en el tratamiento quimioterápico del cáncer de mama. Farm Hosp. 2007;31(5):270-5.
6. Ballesteros-Ramírez R, Quijano S, Solano J, Ordoñez-Reyes C, Herrera MV, Murillo R, et al. Influence of Dose Intensity in Consolidation with HIDAC and Other Clinical and Biological Parameters in the Survival of AML. J Cancer Epidemiol. 2020;2020.
7. Observatorio Nacional de Salud. Acceso a servicios de salud en Colombia.Informe Técnico 11. Bogotá D.C: Instituto Nacional de Salud; 2019.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of colorectal cancer. (SIGN publication no. 126). Uppdaterad 2016-08. 2011;(August).
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines®)Cáncer de colon. 2020.
10. Ministerio de Salud y Protección Social C, Instituto Nacional de Cancerología, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de colon y recto.2° Edición.Guía N° 20 [Internet]. 2017. Disponible en: https://www.cancer.gov.co/recursos_user/masivos/guias_publicadas_917/GPC_C a_Colon_y_recto.pdf
11. Długosz-Danecka M, Szmit S, Ogórka T, Skotnicki AB, Jurczak W. The average relative dose intensity of R-CHOP is an independent factor determining favorable overall survival in diffuse large B-cell lymphoma patients. Cancer Med. 2019;8(3):1103-9.

12. Yamaguchi H, Hirakawa T, Inokuchi K. Importance of relative dose intensity in chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Exp Hematop JCEH*. 2011;51(1):1-5.
13. Kamiya N, Suzuki H, Ueda T, Sato N, Nakatsu H, Mikami K, et al. Clinical outcomes by relative docetaxel dose and dose intensity as chemotherapy for Japanese patients with castration-resistant prostate cancer: A retrospective multi-institutional collaborative study. *Int J Clin Oncol*. 2014;19(1):157-64.
14. Blazevic I, Vaillant W, Basso M, Salignon K. Survival and relative dose intensity of 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan in real-life treatment of metastatic colorectal cancer. *Wspolczesna Onkol*. 2020;24(3):150-6.
15. Macleod U, Mitchell ED, Burgess C, Macdonald S, Ramirez AJ. Risk factors for delayed presentation and referral of symptomatic cancer: evidence for common cancers. *Br J Cancer*. diciembre de 2009;101(S2):S92-101.
16. Hryniuk WM, Goodyear M. The calculation of received dose intensity. *J Clin Oncol*. 1990;8(12):1935-7.
17. Petrelli, Zaniboni, Ghidini, Ghidini, Turati, Pizzo, et al. Timing of Adjuvant Chemotherapy and Survival in Colorectal, Gastric, and Pancreatic Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 17 de abril de 2019;11(4):550.
18. Yang J, Yuan X, Zhang X LK. Impact of dose intensity of first-line chemotherapy on prognosis of patients with metastatic colorectal cancer. *Tumor*. 2017;37(3):255-61.
19. National Cancer Institute. NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. 2011 [citado 27 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/>
20. American Society of Clinical Oncology. Cancer.Net. 2019 [citado 27 de julio de 2023]. Estadios del cáncer. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/diagn%C3%B3stico-de-c%C3%A1ncer/estadios-del-cancer>
21. Clínica Universidad de Navarra. <https://www.cun.es>. [citado 27 de julio de 2023]. Diccionario médico. Clínica Universidad de Navarra. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico>
22. BIREME / OPS / OMS. Descriptores en Ciencias de la Salud: DeCS. 2023 [citado 4 de agosto de 2023]. Descriptores en Ciencias de la Salud: DeCS [Internet]. Disponible en: http://decs2020.bvsalud.org/como_citar_el_DeCS.htm
23. eviQ Cancer Treatments Online, Cancer Institute NSW. 79-Colorectal adjuvant MAYO (fluorouracil and leucovorin) DISCONTINUED | eviQ [Internet]. 2016 [citado 27 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/colorectal/adjuvant-and-neoadjuvant/79-colorectal-adjuvant-mayo-fluorouracil-and-leuc>

24. Yoon, R., Wilkinson, K., Gabriel, G., Kadaan, N., Roberts, T., Lim, S., ... & Ng, W. (2020). Real-world tolerance and outcomes of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer—Does dose intensity matter?. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*.
25. Park, D., Baek, S. J., Kwak, J. M., Kim, J., & Kim, S. H. (2018). Analysis of reduced-dose administration of oxaliplatin as adjuvant FOLFOX chemotherapy for colorectal cancer. *Annals of surgical treatment and research*, 94(4), 196-202.
26. Lakkunarajah, S., Breadner, D. A., Zhang, H., Yamanaka, E., Warner, A., & Welch, S. (2021). The influence of adjuvant chemotherapy dose intensity on five-year outcomes in resected colon cancer: A single centre retrospective analysis. *Current Oncology*, 28(5), 4031-4041.
27. Hanna, T. P., King, W. D., Thibodeau, S., Jalink, M., Paulin, G. A., Harvey-Jones, E., ... & Aggarwal, A. (2020). Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *bmj*, 371.
28. World Health Organization. Global expenditure on health: Public spending on the rise? [Internet]. Geneva; 2021 [citado 17 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240041219>). Asi mismo, el informe del IQVIA Institute sobre tendencia de uso de medicamentos y gasto global, señala que el gasto de medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer aumentará entre 9-12% anualmente hasta 2025, lo cual supone un gasto adicional de US\$ 106 billones, hasta un total de US\$ 260 billones en 2025 (IQVIA Institute. Global Medicine Spending and Usage Trends: Outlook to 2025 [Internet]. IQVIA Institute; 2021 abr [citado 25 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-medicine-spending-and-usage-trends-outlook-to-2025>)