



BUAP

Facultad de Medicina

Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital De Especialidades De Puebla
Centro Médico Nacional General De División “Manuel Ávila Camacho”

**“RESPUESTA AL USO DE QUIMIOTERAPIA MÁS CETUXIMAB VS.
BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL
METASTÁSICO TRATADOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
PUEBLA”**

Tesis para obtener el Diploma de
Especialidad en Medicina Interna



Presenta:
Dra. Dalia Díaz Uribe

Directores:
Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban
Dr. Fernando Silva Bravo

H. Puebla de Z. Enero de 2024

Numero de Registro Institucional: R-2023-2101-019

24/3/23, 13:27

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2101
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DR. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 21 CEI 002 2018073

FECHA Viernes, 24 de marzo de 2023

M.C. MARIA DEL RAYO JUAREZ SANTISTEBAN

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **RESPUESTA AL USO DE QUIMIOTERAPIA MÁS CETUXIMAB VS. BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO TRATADOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A PROBADO**.

Número de Registro Institucional
R-2023-2101-019

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. JOSE ALVARO PARRA SALAZAR
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Impresora

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS



**GOBIERNO DE
MÉXICO**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE
ALTA ESPECIALIDAD



CENTRO MÉDICO NACIONAL
"GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

PUEBLA, PUE., A DE ENERO DEL 2024

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES:

DRA. MARÍA DEL RAYO JUÁREZ SANTIESTEBAN. PEDIATRA Y ALERGÓLOGA.

DR. SILVA BRAVO FERNANDO. ONCÓLOGO MÉDICO.

DE LA TESIS TITULADA:

"RESPUESTA AL USO DE QUIMIOTERAPIA MÁS CETUXIMAB VS. BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO TRATADOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA"

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE:

DRA. DALIA DIAZ URIBE

DE LA ESPECIALIDAD:

MEDICINA INTERNA

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS CON
NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2023-2101-019

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

NOMBRE, FIRMA Y FECHA

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)



**GOBIERNO DE
MÉXICO**

CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 25 de Enero del 2024__.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

PRESENT

El (la) suscrito (a) Dra. Dalia Díaz Uribe, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la especialización médica/maestría/doctorado en Medicina Interna de fecha 2020-2024, manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado:

“RESPUESTA AL USO DE QUIMIOTERAPIA MÁS CETUXIMAB VS. BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO TRATADOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA”

El cual ha sido asesorado por los doctores:

Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban. Pediatra y Alergóloga

Dr. Silva Bravo Fernando. Oncólogo Médico

En las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi los asesores, por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Nombre y firma

Agradecimientos:

Grupo de expertos:

Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban. Pediatra y Alergóloga.
Dr. Silva Bravo Fernando. Oncólogo Médico.

Instituciones:

Instituto Mexicano del Seguro Social
Delegación Puebla
Hospital de especialidades Centro Médico Nacional “Gral. Div. Manuel Ávila
Camacho”.

ÍNDICE

RESUMEN

1. ANTECEDENTES.....	9
1.1 ANTECEDENTES GENERALES.....	9
1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	23
1.3 OBJETIVO GENERAL.....	24
1.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
3. JUSTIFICACIÓN.....	26
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
4.1 RESULTADOS:	31
5. DISCUSIÓN:	44
6. CONCLUSIONES:	49
7. BIBLIOGRAFÍA	50
8. ANEXOS	52

RESUMEN

TÍTULO: RESPUESTA AL USO DE QUIMIOTERAPIA MÁS CETUXIMAB VS. BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO TRATADOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA.

AUTORES: Díaz Uribe Dalia* Silva Bravo Fernando Juárez Santiesteban María del Rayo****

****Médicos adscritos a la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades General de División “Manuel Ávila Camacho” IMSS-Puebla**

***Médico Residente de Medicina Interna**

Correspondencia: dalia_du@hotmail.com

ANTECEDENTES. El cáncer colorrectal es una de las neoplasias malignas más comunes y con mayor mortalidad en el mundo. Aproximadamente el 80 % está localizado al momento del diagnóstico, mientras que el 20 % ha hecho metástasis en sitios distantes. En la actualidad el tratamiento médico del cáncer colorrectal es sin duda una de las áreas de la oncología que en los últimos años ha presentado mayor evolución. La cirugía y la quimioterapia han sido durante mucho tiempo las primeras opciones para los pacientes con cáncer, sin embargo, el pronóstico del cáncer colorrectal nunca ha sido satisfactorio, especialmente para los pacientes con lesiones metastásicas. Actualmente, la mayoría de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico son tratados con una combinación de un agente citotóxico y un agente biológico, un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La combinación de quimioterapia con o sin un agente biológico se ha asociado con tasas de respuesta más altas, una mejor supervivencia libre de progresión y en general en comparación con la monoterapia. Por lo que cobra importancia evaluar y comparar la respuesta terapéutica de estos fármacos hasta ahora no estudiados en esta unidad, con la finalidad de determinar si existe diferencia terapéutica y

brindar el mejor tratamiento a los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico y así modificar su supervivencia y pronóstico.

OBJETIVO: Determinar la respuesta al uso de quimioterapia más Cetuximab vs. Bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados en el Hospital de Especialidades de Puebla.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, comparativo, retroprolectivo, unicéntrico, homodémico en el cual se estudió a pacientes derechohabientes del IMSS a cargo del servicio de Oncología Médica de la UMAE CMN General de división Manuel Ávila Camacho con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico que recibieron quimioterapia más Cetuximab vs. Bevacizumab. Se realizó el análisis estadístico de los resultados donde se emplearon medidas de tendencia central y dispersión. Para variables cualitativas se emplearon porcentajes. Para variables cuantitativas se emplearon pruebas paramétricas o no paramétricas bajo el programa SPSS.

RESULTADOS: 52 paciente evaluados, 32 (61.5%) hombres y 20 (38.5%) mujeres, con una edad media de 60 años, con presentación de cáncer de colon derecho en el 44.1% y cáncer de recto en el 42.3%. Metástasis a distancia en el 96.2% de los pacientes incluidos. El sitio de metástasis más frecuente reportado el pulmonar en el 32.7 %. En cuanto al uso de quimioterapia, 44 (84.6%) recibieron tratamiento con Bevacizumab y solamente 8 (15.4%) con Cetuximab.. Mediante los criterios RECIST 1.1 encontramos la progresión de la enfermedad en el 53.8%. Para la comparación del tratamiento con los criterios RECIST 1.1 se utilizó U de Mann Whitney obteniendo una $p=0.325$ que no es estadísticamente significativa.

CONCLUSIONES: No existió significancia estadística al comparar mediante los criterios RECIST 1.1 la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que recibieron quimioterapia más Cetuximab vs Bevacizumab.

1. ANTECEDENTES.

1.1 ANTECEDENTES GENERALES.

El cáncer colorrectal representa aproximadamente el 10% de todos cánceres diagnosticados anualmente y muertes relacionadas con el cáncer en todo el mundo (1).

Es el segundo cáncer más común diagnosticado en mujeres y el tercero en hombres. En las mujeres, la mortalidad es aproximadamente un 25% más baja que en los hombres (1). El cáncer colorrectal es una de las enfermedades más comunes y conlleva una importante carga de salud mundial (2).

En México, el cáncer es la tercera causa de muerte más común y el cáncer colorrectal es el cuarto más frecuente. De 2000 a 2012, la tasa de mortalidad ajustada por edad por cada 100.000 habitantes aumentó de 3,9 a 4,8. Los datos más recientes de GLOBOCAN registraron 14.900 muertes por cáncer colorrectal en México en 2018 (3). En 2018, el cáncer colorrectal fue la segunda causa más común de mortalidad por cáncer en México en ambos sexos (4). Como resultado de la mala cultura preventiva, casi el 80 % de los casos se diagnostican en etapas avanzadas con una alta probabilidad de metástasis presente que conduce a un pronóstico deficiente (3,4).

- **FACTORES DE RIESGO.**

Al igual que con muchas enfermedades, la formación de tumores en el intestino grueso es multifacética y varios factores genéticos y ambientales contribuyen al desarrollo de la enfermedad (2).

El sexo masculino y el aumento de la edad han presentado fuerte asociación con la incidencia de la enfermedad. La historia familiar positiva parece tener un papel en aproximadamente del 10 al 20% de todos los pacientes con enfermedad colorrectal, con riesgo variable dependiendo del número y grado de familiares afectados y edad de diagnóstico del cáncer colorrectal (1). Los síndromes de predisposición genética para el cáncer colorrectal, como el síndrome de Lynch, la poliposis adenomatosa

familiar y el síndrome de Peutz-Jeghers, solo representan una minoría de casos de cáncer colorrectal (2).

El riesgo de desarrollar cáncer colorrectal depende de diferentes variables que se pueden clasificar en factores de estilo de vida o comportamiento y factores genéticamente determinantes (5). Los factores ambientales, en gran parte modificables aumentan el riesgo de cáncer colorrectal, como el estilo de vida sedentario, consumo excesivo de alcohol, tabaquismo, aumento de peso corporal, obesidad y consumo de carnes rojas y procesadas. Otros factores que predisponen a la aparición de cáncer colorrectal incluyen la etnia afroamericana, el sexo masculino, la enfermedad inflamatoria intestinal: colitis ulcerosa más a menudo que la enfermedad de Crohn (1,6). La investigación de la microbiota sugiere que la microbiota intestinal, incluidas especies específicas de los géneros *Escherichia*, *Enterococcus*, *Bacteroides* y *Clostridium*, podría promover la carcinogénesis colorrectal al aumentar los focos de las criptas aberrantes inducidos por la 1,2-dimetilhidrazina (2).

- PATOGÉNESIS.

La mayoría de los cánceres surgen de un pólipo. Este proceso comienza con una cripta aberrante, evolucionando a una lesión neoplásica precursora (pólipo) y eventualmente progresando a cáncer colorrectal durante un periodo estimado de 10 a 15 años (1).

Al menos tres vías moleculares principales pueden conducir al cáncer colorrectal. La más común, que ocurre en el 70 % de los casos, es la vía de inestabilidad cromosómica, que se caracteriza por aneuploidía o anomalías cromosómicas estructurales, pérdida frecuente de heterocigosidad en los loci del gen supresor de tumores y reordenamientos cromosómicos. Los fenotipos de inestabilidad cromosómica típicamente se desarrollan siguiendo eventos genómicos iniciados por una mutación APC, seguida de activación de RAS o pérdida de función de TP53 (1,7).

Otra vía importante es la de inestabilidad microsatélite, que representa alrededor del 15% del cáncer colorrectal, es causada por la disfunción de los genes de reparación del desajuste del ADN. La inestabilidad microsatélite puede ser el resultado de la mutación de uno de los genes de reparación de desajustes (MMR), MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2, o del silenciamiento del promotor MLH1 por hipermetilación que está asociada con la hipermutabilidad genética (a menudo del lado derecho) (7,8).

La vía de metilación de la isla CpG (CIMP) es la tercera vía hacia el cáncer colorrectal (7). La vía CIMP se caracteriza por la hipermetilación generalizada de numerosos loci de la isla de los promotores de CpG y la consiguiente inactivación de los genes supresores de tumores (8). Los tumores CIMP+ se pueden dividir en dos tipos: los tumores CIMPhigh están asociados con mutaciones BRAF y metilación MLH1, mientras que los tumores CIMPlow están asociados con mutaciones KRAS (7).

Aproximadamente el 30 % de los casos de cáncer colorrectal se desarrollan a través de una vía serrada que está asociada con la activación de la vía MAPK (la presencia mutuamente exclusiva de mutaciones KRAS o BRAF), así como la presencia de mutaciones CIMP (CIMPlow o CIMPhigh) (7).

Aparte de diferencias moleculares, embriológicas, biológicas, existen diferencias anatómicas entre el cáncer colorrectal del lado izquierdo y del lado derecho. Los cánceres colorrectales del lado derecho son más frecuentes. La lateralidad y estado de mutación (RAS o RAF) de los tumores tiene un papel clave, particularmente en el entorno metastásico y es cada vez más reconocido como un marcador predictivo de respuesta a fármacos anti-EGFR. (1)

- PRESENTACIÓN CLÍNICA.

La presentación clínica del cáncer colorrectal depende de la ubicación y el estadio del tumor primario (1). Aproximadamente el 41 % de todos los cánceres colorrectales ocurren en el colon proximal, con aproximadamente el 22 % con el colon distal y el 28 % con el recto. El síntoma de presentación más común incluye el sangrado rectal, seguido de dolor abdominal y cambio en los hábitos intestinales, pérdida de peso y pérdida de apetito (9).

Aproximadamente el 20 % de las personas diagnosticadas con cáncer colorrectal tienen enfermedad metastásica en la presentación. La metástasis se produce por propagación linfática, hematógena, contigua o transperitoneal. Los sitios más comunes de metástasis del cáncer colorrectal incluyen ganglios linfáticos regionales, hígado, pulmón y peritoneo. Dependiendo del lugar de las metástasis, los síntomas pueden incluir dolor abdominal, perforación y absceso debido a la extensión directa, ictericia y dolor en el cuadrante superior derecho, linfadenopatía supraclavicular, nódulos, disnea. Independientemente de la etapa del cáncer, la obstrucción intestinal y/o la perforación significan un mal pronóstico (6).

- DIAGNÓSTICO.

El cáncer colorrectal es en gran medida una enfermedad asintomática hasta que alcanza una etapa avanzada. Para diagnosticar el cáncer colorrectal, la colonoscopia es el método de elección. La identificación colonoscópica de lesiones avanzadas es relativamente directa, pero los cánceres colorrectales tempranos pueden aparecer como lesiones mucosas muy sutiles. Para garantizar la detección, estas lesiones requieren una inspección cuidadosa y completa de la mucosa y una preparación óptima del intestino (1).

Este examen, junto con biopsia para examen histopatológico, se considera el estándar de oro para diagnosticar lesiones colorrectales, dada su alta rendimiento. Sin embargo, una proporción sustancial de pacientes tendrá una colonoscopia incompleta debido a una preparación intestinal deficiente, poca tolerancia del

paciente, obstrucción u otras dificultades técnicas. En estos casos, adicionalmente la tomografía-colonografía computarizada puede contribuir al diagnóstico de cáncer colorrectal como una alternativa potencial a la endoscopia. (5)

Si se diagnostica cáncer colorrectal, se debe realizar un examen clínico, hemograma completo, pruebas de función hepática y renal, antígeno carcinoembrionario sérico, tomografía computarizada de tórax y abdomen para determinar el estado funcional y la presencia de metástasis. Las imágenes juegan un papel fundamental en el diagnóstico, la estadificación, el tratamiento específico y el seguimiento de los pacientes con cáncer colorrectal, y desempeñan un papel clave para definir la extensión local, las lesiones sincrónicas y las metástasis a distancia (5).

- **ESTADIFICACIÓN.**

El sistema de estadificación que se emplea con mayor frecuencia para el cáncer colorrectal es el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) que se basa en tres piezas clave de información según la profundidad de la invasión local (etapa T), la afectación de los ganglios linfáticos (N estadio) y presencia de metástasis a distancia (estadio M). Estas etapas se combinan en un conjunto, definiendo el estadio, que proporciona la base para las decisiones terapéuticas (5).

Tabla 1. Sistema de estadificación TNM para cáncer colorrectal.

Etapas AJCC	Agrupamiento para establecer la etapa	Descripción de la etapa
0	Tis / N0 / M0	Carcinoma in situ o carcinoma intramucoso (Tis).

		No ha crecido más allá de la capa interna (mucosa) del colon o del recto.
I	T1 o T2 / N0 / M0	El cáncer ha crecido a través de la capa muscular de la mucosa hasta la submucosa (T1), posiblemente hasta la muscular propia (T2). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
IIA	T3 / N0 / M0	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto, pero no ha atravesado estas capas (T3). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
IIB	T4a / N0 / M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto, pero no ha crecido hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4a). El cáncer aún no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) ni a sitios distantes (M0).
IIC	T4b / N0 / M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto y está unido o crece hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4b). El cáncer aún no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) ni a sitios distantes (M0).
	T1 o T2 / N1 / N1c / M0	El cáncer ha crecido a través de la mucosa hasta la submucosa (T1) o muscular propia (T2). Se propagó a entre 1 y 3 ganglios linfáticos adyacentes (N1) o

IIIA		hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos, pero no a los ganglios en sí (N1c). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	T1 / N2a / M0	El cáncer ha atravesado la mucosa hasta la submucosa (T1). De 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos están afectados por la propagación del cáncer (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
IIIB	T3 o T4a, N1 / N1c / M0	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto (T3), o a través del peritoneo visceral (T4a). Se propagó a entre 1 y 3 ganglios linfáticos adyacentes (N1a o N1b) o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos, pero no a los ganglios en sí (N1c). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	T2 o T3 / N2a / M0	El cáncer ha crecido hacia la muscular propia (T2) o hacia las capas más externas del colon o del recto (T3). De 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos están afectados por la propagación del cáncer (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	T1 o T2 / N2b / M0	El cáncer ha crecido de la mucosa hasta la submucosa (T1) o hasta la muscular propia (T2). Se propagó a siete o más ganglios linfáticos adyacentes (N2b). No se ha propagado a sitios distantes (M0).

IIIC	T4a / N2a / M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto (incluyendo el peritoneo visceral), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes (T4a). De 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos están afectados por la propagación del cáncer (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	T3 o T4a / N2b / M0	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto (T3), o a través del peritoneo visceral (T4a), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes. Se propagó a siete o más ganglios linfáticos adyacentes (N2b). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	T4b / N1 o N2 / M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto y está unido o crece hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4b). Se propagó por lo menos a un ganglio linfático cercano o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos (N1 o N2). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
IVA	Cualquier T / Cualquier N / M1a	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes. (Cualquier N). El cáncer se propagó a un órgano distante (tal como el hígado o el pulmón) o a un grupo de ganglios linfáticos distantes, pero no se ha propagado a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal) (M1a).

IVB	Cualquier T / Cualquier N/ M1b	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (Cualquier N). El cáncer se propagó a más de un órgano distante (tal como el hígado o el pulmón) o a un grupo de ganglios linfáticos distantes, pero no se ha propagado a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal) (M1b).
IVC	Cualquier T / Cualquier N / M1c	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (Cualquier N). Se ha propagado a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal) y puede o no haberse propagado a órganos o a ganglios linfáticos distantes (M1c).

Fuente: American Joint Committee on Cancer. Chapter 20 - Colon and Rectum.
In: AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.

- PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD.

La enfermedad metastásica ocurre en la mitad de los pacientes con cáncer colorrectal. Las metástasis se diseminan por vía hematógica o linfática y pueden ocurrir en los ganglios linfáticos, el hígado, los pulmones, el peritoneo, el cerebro y los huesos (6,10).

En el momento del diagnóstico del cáncer de colon, aproximadamente el 80 % está localizado, mientras que el 20 % ha hecho metástasis en sitios distantes (6).

A pesar de los importantes avances en la terapia sistémica y la terapia dirigida, aproximadamente el 86 % de los pacientes con enfermedad avanzada mueren dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico (11).

Para pacientes que se presentan con enfermedad en estadio avanzado y no pueden recibir tratamiento, la esperanza de vida media es la supervivencia a 9 meses y 5 años es del 3%. (10).

Mejoras en el tratamiento en los últimos 15 a 20 años han llevado a mejores resultados, la supervivencia general de los pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal metastásico puede llegar a unos 30 meses (12).

Los tiempos de supervivencia del cáncer de colon han mejorado debido a los avances en las terapias primarias y adyuvantes. El tratamiento ideal es la resección completa del tumor y las metástasis, que en su mayoría requieren intervención quirúrgica. Para los pacientes con enfermedad inoperable o que no pueden tolerar la cirugía, el objetivo es reducir el tamaño del tumor e inhibir el crecimiento y la propagación del tumor. La radioterapia y la quimioterapia son las principales estrategias para el control de la enfermedad en estos pacientes (10).

- **TRATAMIENTO.**

El tratamiento farmacológico del cáncer de colorrectal es una de las áreas de la medicina oncológica donde el conocimiento científico y el progreso clínico han crecido en los últimos años (12). El tratamiento ideal para el cáncer de colon es la resección completa del tumor y las metástasis, que en su mayoría requiere intervención quirúrgica (13). La resección quirúrgica sigue siendo la única opción curativa tanto para los cánceres de colon como de recto (6). El cáncer de colon primario sin enfermedad sistémica se trata principalmente con cirugía, resección

completa mesocólica, con bajas tasas de recurrencia local y altas tasas de supervivencia (5). La micrometástasis clínicamente oculta puede ocurrir en el lugar de la cirugía y la quimioterapia adyuvante ayuda a erradicarlas. Para los cánceres colorrectales localmente avanzados, algunas veces se indica quimioterapia neoadyuvante. Para los cánceres de colon que involucran ganglios linfáticos (etapa III y superior) o sitios distantes, la quimioterapia está indicada en el entorno adyuvante o en el entorno paliativo. A menudo se requiere quimioterapia para el cáncer rectal localmente avanzado después de la extirpación quirúrgica (6).

Actualmente, la mayoría de los pacientes cáncer colorrectal metastásicos son tratados con una combinación de un agente citotóxico y un agente biológico. La combinación de quimioterapia con o sin un agente biológico se asocia con tasas de respuesta más altas, una mejor supervivencia libre de progresión y en general en comparación con la monoterapia. Regímenes en cáncer colorrectal metastásico que se componen de combinaciones de oxaliplatino o irinotecan más fluorouracilo (5-FU) o capecitabina (por ejemplo, FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI, CAPIRI y FOLFIRINOX) con la opción de añadir un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (11).

El primer agente dirigido para el cáncer colorrectal aprobado por Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) fue Cetuximab en 2004, seguida de Bevacizumab en el mismo año (13).

- CETUXIMAB

Es un anticuerpo quimérico de inmunoglobulina G (IgG) que induce la internalización y degradación del EGFR una vez unido al dominio externo del EGFR (13).

El EGFR es una glicoproteína transmembrana y miembro de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico humano que se sobreexpresa en varias células cancerosas al bloquear la apoptosis y mejorar la movilidad celular para promover la invasión del cáncer y las metástasis (14).

La unión del Cetuximab al EGFR bloquea la fosforilación y activación de las quinasas asociadas al receptor (MAPK Y PI3K/ AKt) lo que resulta en la inhibición del crecimiento celular, la inducción de la apoptosis y promovimiento de la invasión y metástasis del cáncer. El cetuximab también inhibe el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos al disminuir la producción de factores de crecimiento endotelial vascular y activa los anticuerpos antiquimericos humanos (14).

El producto proteico del protooncogen RAS es un trasducto de la cascada de simulación del EGFR que aumenta la proliferación celular y la supervivencia, pero las mutaciones de genes RAS específicos causan activación de las proteínas RAS independientemente de la señalización del EGFR. Cetuximab se utiliza en combinación con quimioterapia basada en irinotecan, en primera línea con ácido folínico, fluoracilo y oxaliplatino (FOLFOX) o como agente único en pacientes que han fracasado o son intolerantes a la quimioterapia para el cáncer colorrectal metastásico de tipo RAS salvaje (14).

Se ha documentado que la eficacia de cetuximab en el cáncer colorrectal metastásico en combinación con quimioterapia es mayor en pacientes sin ninguna mutación RAS, cetuximab no debe usarse en pacientes con cualquier mutación RAS, algunos pacientes no responden a inhibidores de EGFR a pesar de tener cáncer colorrectal metastásico con RAS de tipo salvaje, por lo tanto, se ha investigado mutación BRAF, mutación que conduce a la progresión y supervivencia de las células tumorales (12,14).

Las mutaciones en los genes KRAS, NRAS y BRAF (RAS/BRAF) son los principales factores predictores negativos (resistencia al anti-EGFR) en un entorno clínico: estas mutaciones no se relacionan con ningún beneficio en términos de supervivencia y el intervalo libre de progresión (3,12).

La dosis inicial es de 400mg/m² de superficie corporal, todas las dosis semanales posteriores son de 250 mg/m², tiene una larga eliminación con una vida media de 112 horas. Cetuximab se administra 1 hora antes de la perfusión de quimioterapia (14).

- BEVACIZUMAB

El Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal con una alta afinidad por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), interfiere con la unión de VEGF-A con respecto al VEGFR-1e2, lo que resulta en la inhibición de la "señalización" intracelular (12).

Entre los factores proangiogénicos secretados por tumores, se han identificado factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y, en particular, VEGF-A. Como factores clave para inducir la angiogénesis tumoral. Los VEGF activan la señalización en células endoteliales mediante la unión al receptor VEGF tirosina cinasa (VEGFR1-3). VEGF puede estimular la proliferación y supervivencia de las células endoteliales y aumentar la permeabilidad de los vasos, apoyando así las demandas metabólicas del crecimiento del tumor. Dada la importancia de la angiogénesis en la biología tumoral, los esfuerzos de desarrollo de fármaco en las últimas décadas se han dedicado a la angiogénesis dirigida, con VEGF-A como diana terapéutica para la inhibición de la angiogénesis y normalización de la vasculatura tumoral (15).

- CRITERIOS RECIST 1.1

En el ámbito de la oncología y la radiología, se trata de medir la respuesta a los tratamientos con biomarcadores de imagen. La respuesta al tratamiento de los tumores sólidos clásicamente se basa en los cambios de tamaño, elemento base de los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (16).

Surgen como revisión de los anteriores criterios RECIST por parte de un grupo multidisciplinario, que lleva a cabo un estudio prospectivo entre 1993 y 2005, con más de 6500 pacientes y 18000 lesiones diana. En la actualidad son los criterios

que se utilizan en el seguimiento del tratamiento de la mayor parte de tumores sólidos (16).

Tabla 2. Criterios de respuesta RECIST 1.1.

RECIST 1.1	
Enfermedad medible	Medida unidimensional: diámetro máximo ○ ≥ 10 mm con TC helicoidal o RM (no menor que el doble del espesor de corte) ○ ≥ 20 mm en radiografía de tórax bien definido y rodeado de aire Máximo 5 lesiones y hasta 2 por órgano. Se incluyen metástasis quísticas, lesiones óseas líticas con componente de partes blandas. ○ Normales los ganglios de eje corto <10mm ○ Ganglios con eje corto ≥ 15 mm pueden ser lesión diana. No medibles los de 10 a <15mm Las lesiones inferiores a 10mm.
Enfermedad no medible	○ Adenopatías con eje corto ≥ 10 y ≤ 15mm. ○ Lesiones blásticas. ○ Quistes simples, indeterminados o complejos. ○ Lesiones previamente tratadas o irradiadas a menos que progresen

Fuente: Cervera Deval J. Recist y El Radiólogo. Radiología. 2014; 56(3):193–205.

Tabla 3. Criterios de Respuesta RECIST 1.1.

CRITERIOS DE RESPUESTA	
TIPO	RECIST 1.1
Respuesta Completa	Desaparición de todas las lesiones y ganglios patológicos.
Respuesta Parcial	$\geq 30\%$ de la suma de los diámetros máximos.
Enfermedad Estable	No respuesta parcial ni progresión.
Progresión de la Enfermedad	$\geq 20\%$ incremento de la suma de los diámetros y ≥ 5 mm de incremento absoluto en la suma de diámetros.

Fuente: Cervera Deval J. Recist y El Radiólogo. Radiología. 2014; 56(3):193–205.

1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.

Yi Chia Su, et al. realizaron un estudio de cohorte retrospectivo que inscribió 8466 pacientes recién diagnosticados con cáncer colorrectal metastásico entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2017 para identificar a los pacientes en la base de datos del Registro de Cáncer de Taiwán que se sometieron a tratamiento con Bevacizumab o Cetuximab como tratamiento específico de primera línea. Se determinaron los efectos de las terapias de Bevacizumab y Cetuximab en la supervivencia o la cirugía de conversión en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no se sometieron a resección tumoral primaria. Se evaluó la

supervivencia general después de la terapia dirigida más la quimioterapia. El Cetuximab dio lugar a una menor mortalidad que el Bevacizumab (relación de riesgos (HR) = 0,75), la resección primaria del tumor se asoció con una menor mortalidad entre aquellos que recibieron tanto Bevacizumab (HR = 0,60) como Cetuximab (HR = 0,75). Entre los pacientes que no se sometieron a una resección primaria del tumor, el análisis multivariable para la cirugía de conversión mostró que el grupo de Cetuximab (HR = 1,82) tenía una tasa de metastasectomía significativamente más alta. En estos pacientes, la terapia basada en Cetuximab se asoció con una supervivencia significativamente mejor en comparación con la terapia basada en Bevacizumab. El Cetuximab también dio una mayor tasa de conversión de cirugía (17).

1.3 OBJETIVO GENERAL.

Determinar la respuesta al uso de quimioterapia más Cetuximab vs. Bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados en el Hospital de Especialidades de Puebla.

1.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Identificar los factores sociodemográficos que predisponen a presentar cáncer colorrectal.
- Identificar los factores de riesgo de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico.
- Determinar principales sitios de metástasis del cáncer colorrectal.
- Describir la respuesta en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con quimioterapia más Cetuximab.
- Describir la respuesta en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con quimioterapia más Bevacizumab.
- Identificación de comorbilidades asociadas a cáncer colorrectal.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias malignas más letales y prevalentes en el mundo. En la actualidad el tratamiento médico del cáncer colorrectal es sin duda una de las áreas de la oncología que en los últimos años ha presentado mayor evolución. La cirugía y la quimioterapia han sido durante mucho tiempo las primeras opciones para los pacientes con cáncer. Sin embargo, el pronóstico del cáncer colorrectal nunca ha sido satisfactorio, especialmente para los pacientes con lesiones metastásicas. En este hospital UMAE IMSS Puebla se cuenta con un gran número de población con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico en tratamiento actual con anticuerpos monoclonales, agentes anti-EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) cetuximab y el agente antiangiogénesis Bevacizumab como terapia dirigida. En el Hospital de Especialidades Puebla, la adición de anticuerpos monoclonales, agentes anti-EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) cetuximab y el agente antiangiogénesis Bevacizumab a la terapia con quimioterapia es relativamente reciente, por lo que este estudio pretende evaluar y comparar la respuesta terapéutica de estos fármacos hasta ahora no estudiado en esta unidad, con la finalidad de determinar si existe diferencia terapéutica y brindar el mejor tratamiento a los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico y así modificar su supervivencia y pronóstico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la respuesta al uso de quimioterapia más Cetuximab vs. Bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados en el Hospital de Especialidades Puebla?

3. JUSTIFICACIÓN.

El cáncer colorrectal es una neoplasia maligna común en todo el mundo y una de las causas más comunes de mortalidad relacionada con el cáncer que conlleva una importante carga de salud a nivel mundial. Es el segundo cáncer más común diagnosticado en mujeres y el tercero en hombres con una mortalidad aproximadamente del 25% y un mal pronóstico especialmente en aquellos pacientes con lesiones metastásicas. Investigaciones sugieren quimioterapia sistémica con un agente específico, en lugar de la resección quirúrgica, como tratamiento de primera línea para el tumor colorrectal primario y la metástasis a distancia, asociado con tasas de respuesta más altas, una mejor supervivencia libre de progresión y en general en comparación con la monoterapia. Es primordial conocer la respuesta a tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico con el fin de brindar una mejor calidad de vida, mejor tratamiento y por ende el pronóstico.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

El estudio realizado fue retrospectivo, transversal, comparativo, retroprolectivo, unicéntrico, homodémico.

Se tomó una muestra a conveniencia, donde se tomó la población disponible en el servicio de Oncología Médica de esta UMAE HE “General de división Manuel Ávila Camacho” con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico que recibieron quimioterapia más Cetuximab vs. Bevacizumab en un periodo de enero del año 2018 a marzo del 2023

Una vez autorizado el protocolo de investigación, se procedió a recabar la información de la base de datos generado por el servicio de Oncología Médica, se realizó la búsqueda intencionada de los expedientes clínicos de todos los pacientes censados con la subsecuente revisión de expediente clínico disponible, en donde se tomaron en cuenta la edad y sexo del paciente.

Se registró toda la información necesaria en la hoja de recolección de datos y mediante la valoración de ciertas características tomográficas y aplicación de los criterios de respuesta RECIST 1.1 se midió la respuesta a quimioterapia más Cetuximab o Bevacizumab, se procedió al registro de la misma y posteriormente la información capturada se pasó a una base de datos en Excel para realización de análisis estadístico y finalmente comparación de la respuesta de los pacientes tratados con quimioterapia más Cetuximab contra los que recibieron quimioterapia más Bevacizumab.

Nuestros sujetos de estudio fueron todos aquellos con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico que recibieron tratamiento de quimioterapia más Cetuximab o Bevacizumab en el Hospital de Especialidades Puebla Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho".

Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años de ambos sexos, derecho habiente del Instituto Mexicano del Seguro Social, que firmaron el consentimiento informado, pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico, que recibieron tratamiento de quimioterapia más Cetuximab o tratamiento de quimioterapia más Bevacizumab.

Los criterios de exclusión fueron pacientes no derechohabientes al IMSS, que no completaron tratamiento de quimioterapia, que presentaron intolerancia a Cetuximab o Bevacizumab.

Los criterios de eliminación fueron expedientes incompletos y pacientes que fallecieron antes del tratamiento.

El tamaño de la muestra fue por conveniencia al investigador. Se utilizó toda la población en el periodo comprendido de enero del año 2018 a marzo del 2023. Se utilizaron variables dependientes e independientes. Los datos fueron obtenidos de los censos proporcionados por el Servicio de Oncología Médica, el resto de mediciones fueron obtenidos del expediente clínico.

El protocolo se sometió a registro y autorización por parte del Comité local de Ética en investigación en Salud IMSS. Posterior a su autorización; se recabó la información que utiliza el Servicio de Oncología Médica, con posterior revisión de expedientes clínicos y a través de notas de evolución subsecuentes, se obtuvieron los datos correspondientes.

Se emplearán medidas de tendencia central y dispersión. Para variables cualitativas se emplearán porcentajes. Para variables cuantitativas se emplearán pruebas paramétricas o no para métricas bajo el programa SPSS.

La logística consistió en recabar todos los datos de los pacientes mediante revisión de expedientes clínicos.

Los recursos humanos Dr. Silva Bravo Fernando, Oncólogo Médico, médico adscrito al servicio de Oncología Médica del Hospital de Especialidades Puebla.

Dra. Juárez Santiesteban María del Rayo, Alergóloga con maestría en investigación clínica adscrita al servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades Puebla.

Dra. Dalia Díaz Uribe médico residente del cuarto año de Medicina Interna.

Los recursos financieros recursos propios del investigador y del Hospital de Especialidades Puebla.

El presente protocolo de investigación fue realizado por profesionales de la salud, especialistas en Medicina Interna, Oncólogos médicos, cuidando la integridad, dignidad, derechos y privacidad de los pacientes, se propone al Comité Local de Investigación del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional, General de División “Manuel Ávila Camacho”

Tanto las historias clínicas como las hojas de recolección de datos fueron tratadas con la máxima confidencialidad, de acuerdo con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de datos de carácter personal. El desarrollo del presente trabajo de investigación atiende a los aspectos éticos que garantizan la privacidad, dignidad y bienestar del sujeto a investigación.

El investigador garantizó que el estudio tenga apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación fue considerada como investigación sin riesgo y se realizó en base a información de los expedientes clínicos.

Los procedimientos de este estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevará a cabo en plena conformidad con la 18ª asamblea médica de Helsinki, Finlandia (1964) y de las modificaciones hechas por la propia 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial en Venecia, Italia en 1983, la 41ª Asamblea Médica Mundial en Hong-Kong en 1989, 48ª Asamblea Médica Mundial en Somerset West, República de Sudáfrica en 1996, y por la 52ª Asamblea Médica Mundial en Edimburgo, Escocia en 2000, 59ª Asamblea Médica Mundial en Corea 2008, 64ª Asamblea Médica Mundial en Brasil en 2013, normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación y de la Conferencia Internacional de Armonización y ratificados en Río de Janeiro (2014), así como de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, artículo 4to y 5to (2013) donde el investigador garantiza que:

a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema, fue sometido a evaluación por el Comité de Investigación y Ética en Investigación en Salud asignado por el Instituto Mexicano del Seguro Social. Fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad, guarda la confidencialidad de las personas. En la publicación de los resultados de esta investigación, se preservó la exactitud de los resultados obtenidos.

Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000. Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: “Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes”.

Las actividades y procedimientos realizados tomaron en cuenta la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en el Título Primero, Capítulo I que establece lo referente a los derechos humanos y sus garantías en el artículo primero.

Nuestro estudio de investigación ha sido normado mediante los principios éticos y orientaciones para la protección de sujetos humanos en la experimentación declarados en el informe Belmont, el cuál dicta los principios éticos básicos que incluyen el respeto a las personas, la beneficencia y de justicia.

4.1. RESULTADOS.

El estudio se realizó por parte del servicio de Oncología médica de este Hospital de Especialidades Puebla Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho” durante el periodo de enero del 2018 a marzo del 2023 en aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico que recibieron tratamiento con quimioterapia más Cetuximab vs Bevacizumab, en donde se tomó una muestra a conveniencia y obtuvo un total de 52 pacientes los cuales cumplían con todos los criterios de inclusión, de los cuales 44 pacientes se les administro Bevacizumab y 8 pacientes Cetuximab, se analizaron las siguientes variables:

Características Sociodemográficas

Género.

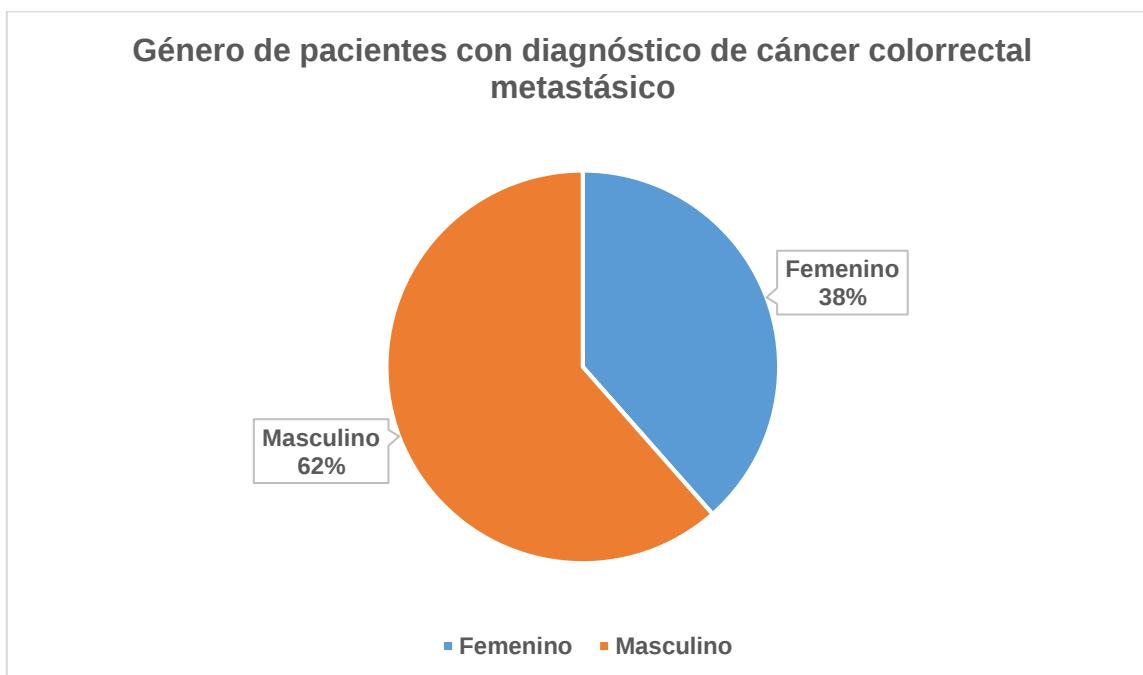
De los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico tratados con quimioterapia más Cetuximab vs Bevacizumab; se reclutaron 52 pacientes, de los cuales 32 pacientes fueron hombres (61.5%) y 20 de los pacientes fueron mujeres (38.5%). (Ver tabla 1, gráfica 1)

Tabla 1. Género de pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal.

Género	N= 52	%
Femenino	20	38.5%
Masculino	32	61.5.%

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 1. Género de pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Edad.

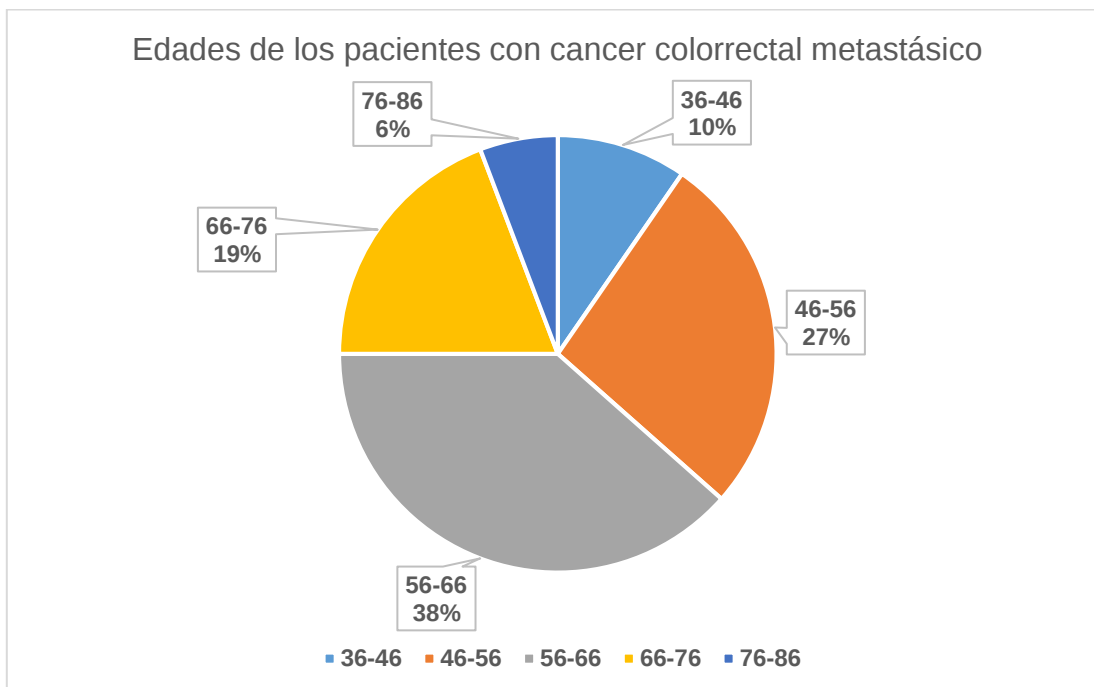
La edad media de presentación de cáncer colorrectal metastásico fue de 60 años (DE $\pm$ 10) una mínima de 36 años y un máximo de 81 años. (Ver tabla 2 y gráfica 2,3 y 4)

Tabla 2. Edad de presentación cáncer colorrectal

	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad	60	10	36	81

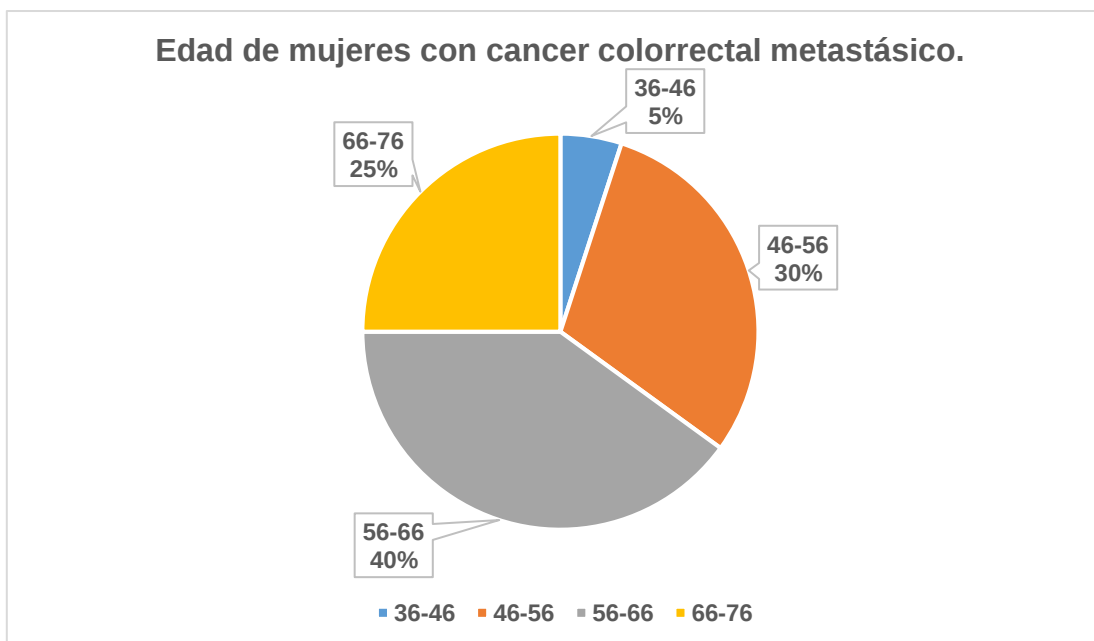
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Grafica 2. Edad de presentación cáncer colorrectal metastásico.



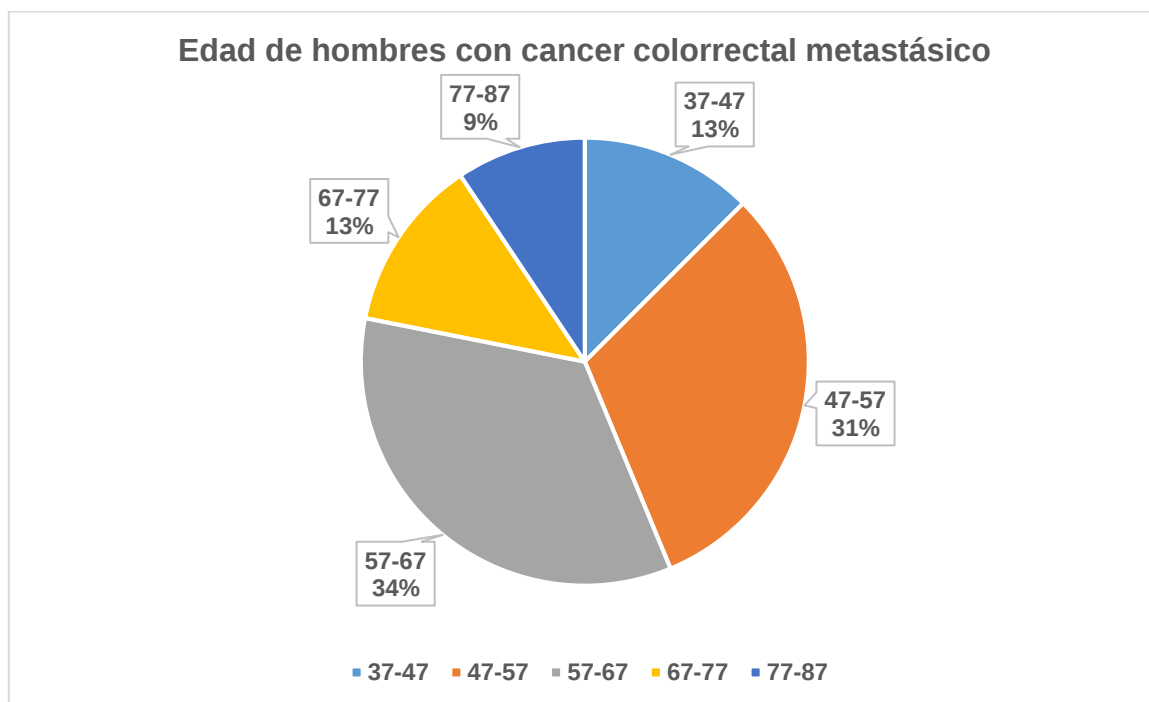
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Grafica 3. Edad de mujeres con cáncer colorrectal metastásico.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Grafica 4. Edad de hombres con cáncer colorrectal metastásico.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Factores de riesgo de presentación de cáncer colorrectal

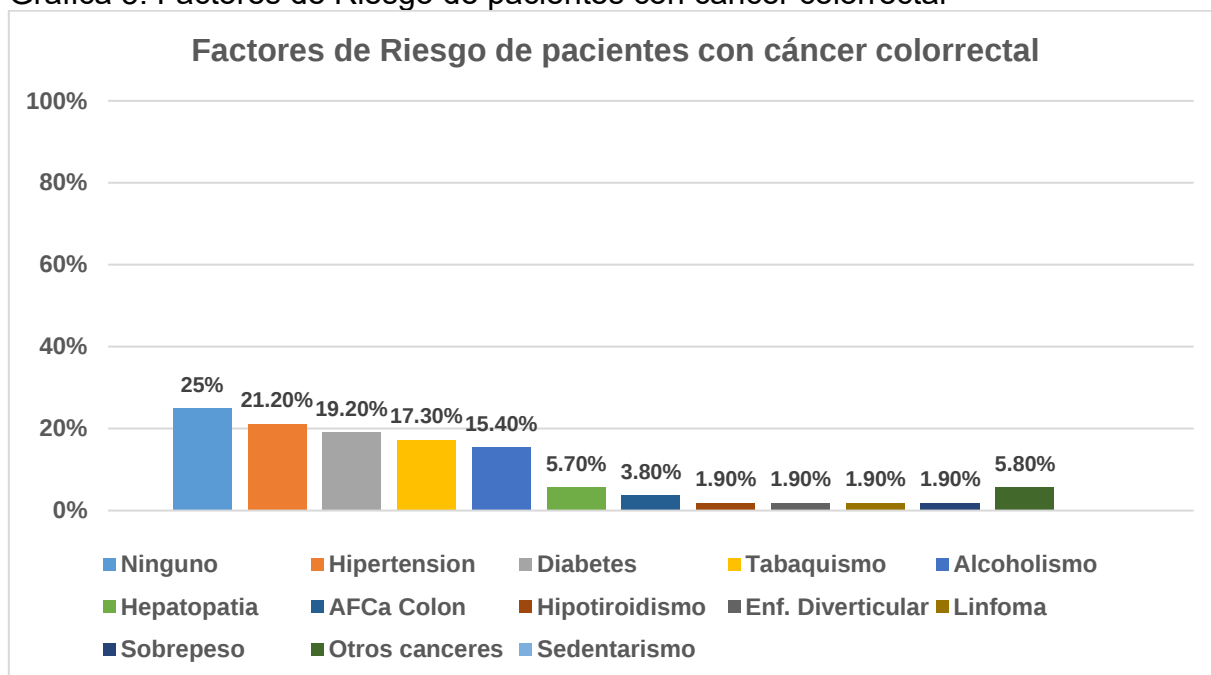
De los factores de riesgo que se presentaron en los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico se encontró que 11 de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico presentaron hipertensión arterial sistémica (21.2%) y 10 de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico presentaron diabetes tipo 2 (19.2%) como principales factores de riesgo, el resto se detalla a continuación. (Ver tabla 3 y gráfica 5)

Tabla 3. Factores de riesgo de pacientes con cáncer colorrectal

		N=52	%
Ninguno	No	39	75.0%
	Si	13	25.0%
DT2	No	42	80.8%
	Si	10	19.2%
HTA	No	41	78.8%
	Si	11	21.2%
Tabaquismo	No	43	82.7%
	Si	9	17.3%
Alcoholismo	No	44	84.6%
	Si	8	15.4%
Antecedentes familiares de cáncer de colon	No	50	96.2%
	Si	2	3.8%
Hepatopatía	No	49	94.3%
	Si	3	5.7 %
Hipotiroidismo	No	51	98.1%
	Si	1	1.9%
Enfermedad diverticular	No	51	98.1%
	Si	1	1.9%
Linfoma	No	51	98.1%
	Si	1	1.9%
Sobrepeso	No	51	98.1%
	Si	1	1.9%
Antecedentes familiares de otros cáncer	No	49	94.3%
	Si	3	5.7%
Sedentarismo	No	49	94.2%
	Si	3	5.8%

Fuente. Hoja de recolección de datos.

Grafica 5. Factores de Riesgo de pacientes con cáncer colorrectal



Fuente. Hoja de recolección de datos.

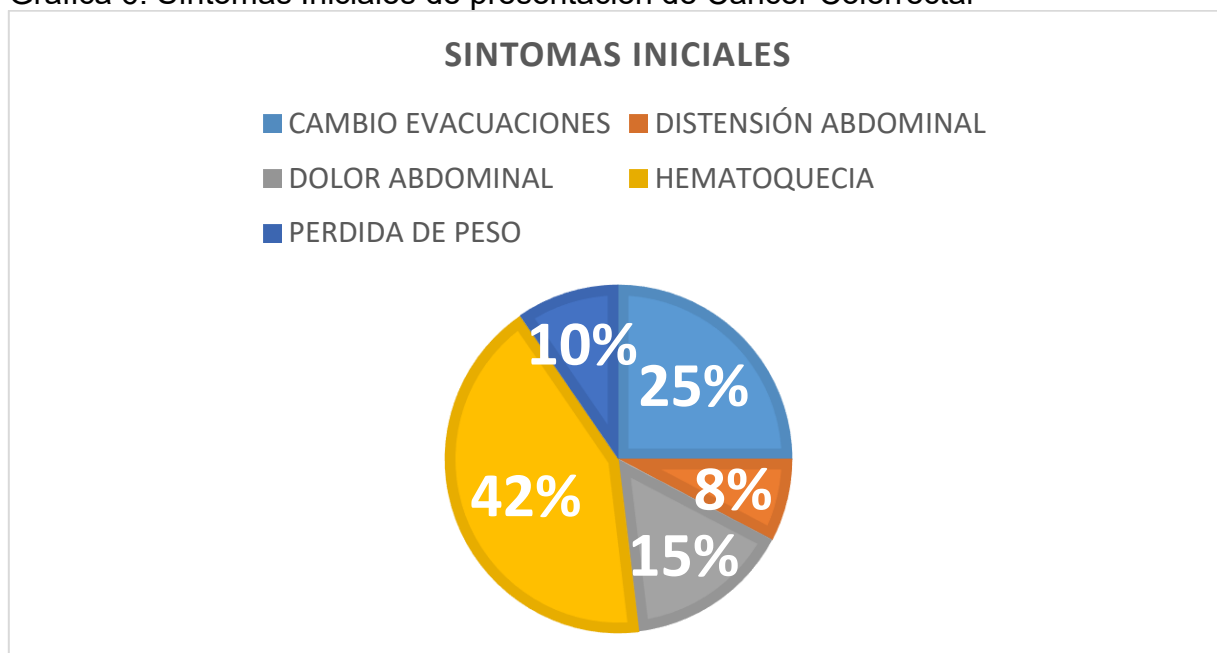
Signos y síntomas de presentación de cáncer colorrectal.

Referente al cuadro clínico destaca que la hematoquecia se presentó en 22 de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico (42.3%), 13 de los pacientes presentaron cambio en evacuaciones (25%), presencia de dolor abdominal en 8 de los pacientes (15.4%), pérdida de peso en 5 de los pacientes (9.6%), distensión en 4 de los pacientes (7.7%). (Gráfica 6) (Tabla 4)

Tabla 4. Síntomas iniciales		Frecuencia	Porcentaje
	Cambio Evacuaciones	13	25.0
	Distensión Abdominal	4	7.7
	Dolor Abdominal	8	15.4
	Hematoquecia	22	42.3
	Pérdida De Peso	5	9.6
	Total	52	100.0

Fuente. Hoja de recolección de datos

Grafica 6. Síntomas Iniciales de presentación de Cáncer Colorrectal



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Sitio de presentación cáncer colorrectal

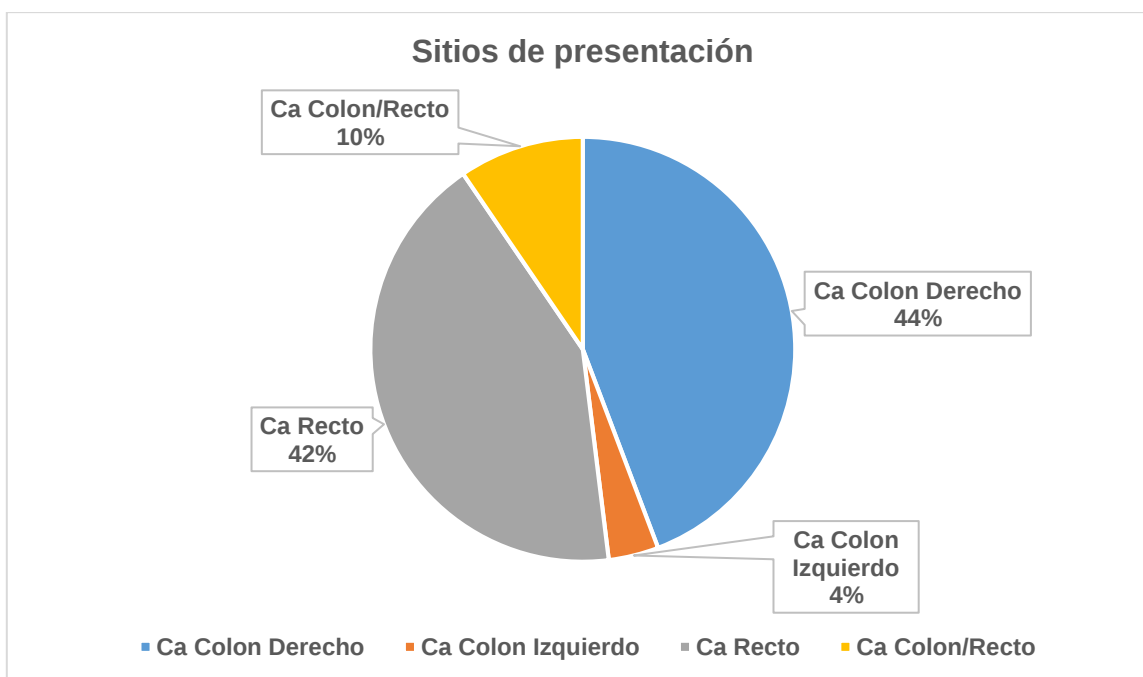
Los sitios de presentación que se encontraron fue cáncer de colon derecho en 23 de los pacientes (44.1%), cáncer de colon izquierdo en 2 de los pacientes (3.8 %), cáncer de recto en 22 de los pacientes (42.3%), cáncer de colon/ recto en 5 de los pacientes (9.5 %) . (Ver Tabla 5 y Gráfica 7)

Tabla 5. Sitio de presentación

		Frecuencia	Porcentaje
	Ca Colon Derecho	23	44.1
	Ca Colon Izquierdo	2	3.8
	Ca Recto	22	42.3
	Ca Colon/ Recto	5	9.5
	Total	52	100.0

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Grafica 7. Sitios de presentación



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tipos de Metástasis.

Se presentaron dos tipos de metástasis; a distancia y locoregional.

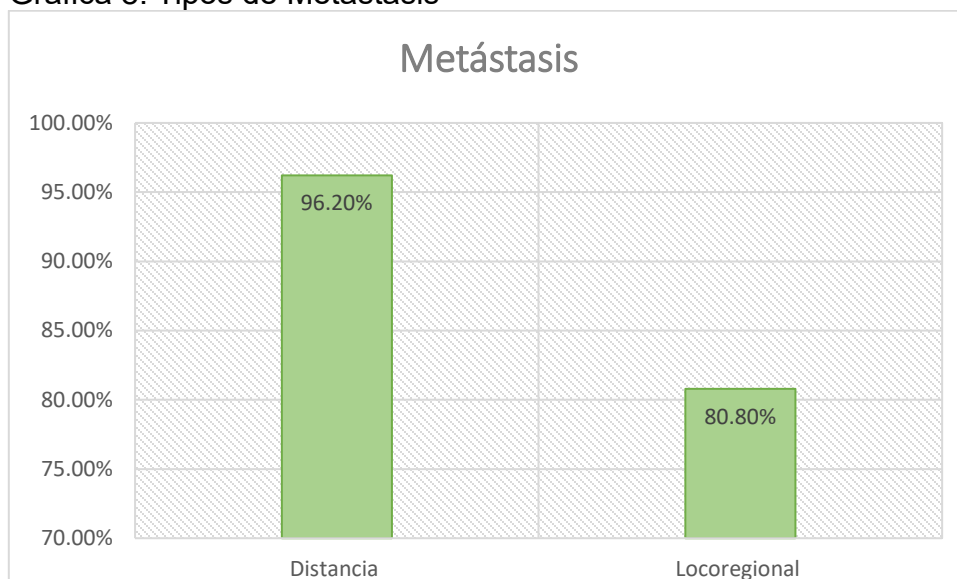
La metástasis a distancia se presentó en 50 de los pacientes (96.2%) y la locoregional en 42 de los pacientes (80.8%). (Tabla 6 y Gráfica 8)

Tabla 6. Tipos de Metástasis

Metástasis	n: 52	%
Locorregional	42	96.2%
A distancia	50	80.08%

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 8. Tipos de Metástasis

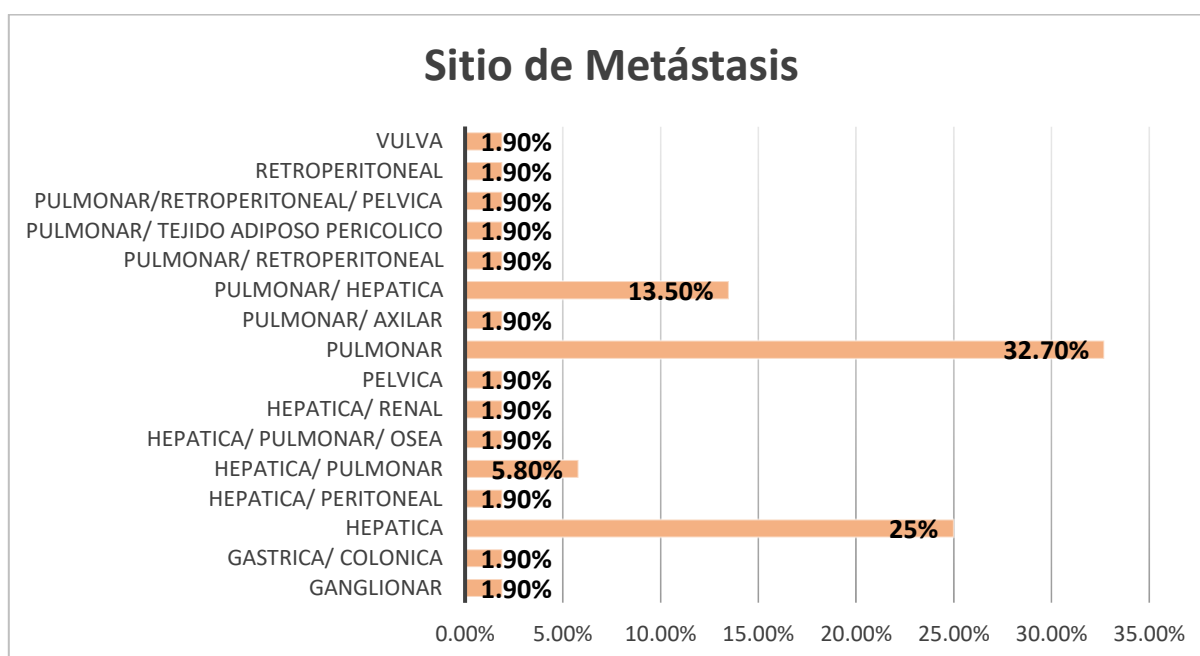


Fuente: Hoja de recolección de datos.

Sitios de metástasis

El sitio de metástasis más frecuente fue el pulmonar con 17 pacientes (32.7 %), hepático en 13 de los pacientes (25%), pulmonar/ hepático en 13 de los pacientes (13.5%) y hepático/ pulmonar en 3 de los pacientes (5.8%), el resto se detalla en la gráfica 9.

Gráfica 9. Sitio de metástasis

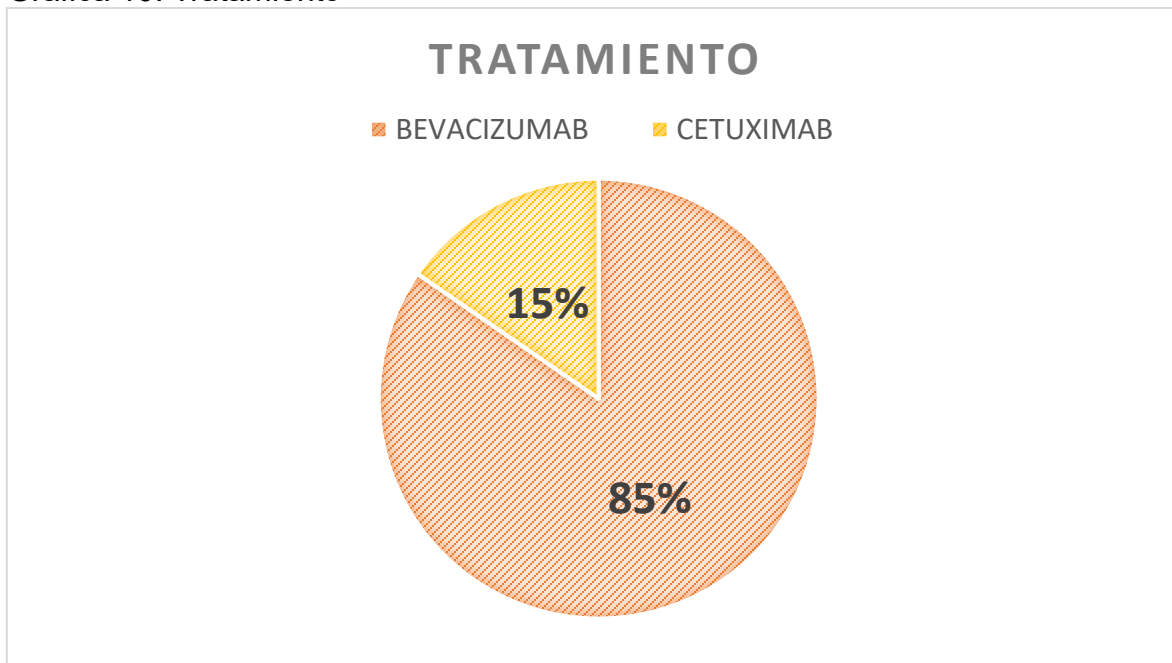


Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tratamiento.

En cuanto al tratamiento 44 de los pacientes con diagnóstico de Cáncer colorrectal metastásico recibió tratamiento con Bevacizumab (84.6%), 8 pacientes con Cetuximab (15.4%). (ver gráfica 10).

Gráfica 10. Tratamiento

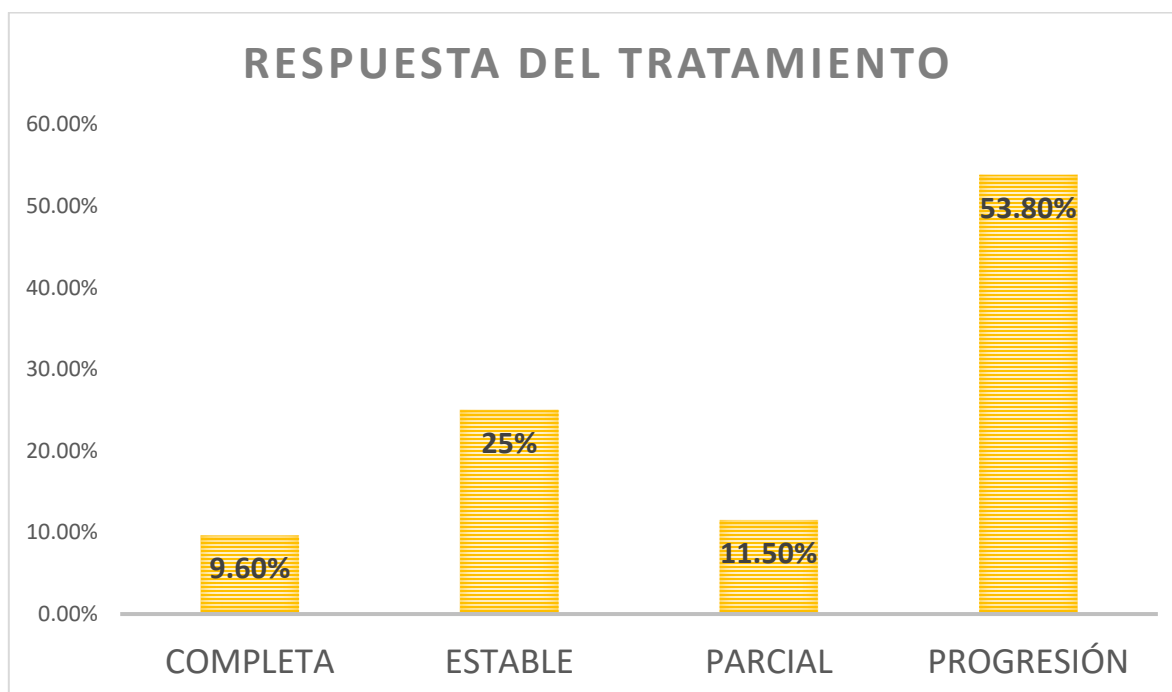


Fuente: Hoja de recolección de datos.

Respuesta a tratamiento con Bevacizumab vs. Cetuximab

Referente a la respuesta del tratamiento la predominante fue la progresión en 28 de los pacientes (53.8%), seguida de enfermedad estable presente en 13 de los pacientes (25%), respuesta parcial que se presentó en 6 de los pacientes (11.5%) y respuesta completa en 5 de los pacientes (9.6%) (Gráfica 11).

Grafica 11. Respuesta del tratamiento



Fuente: Hoja de recolección de datos.

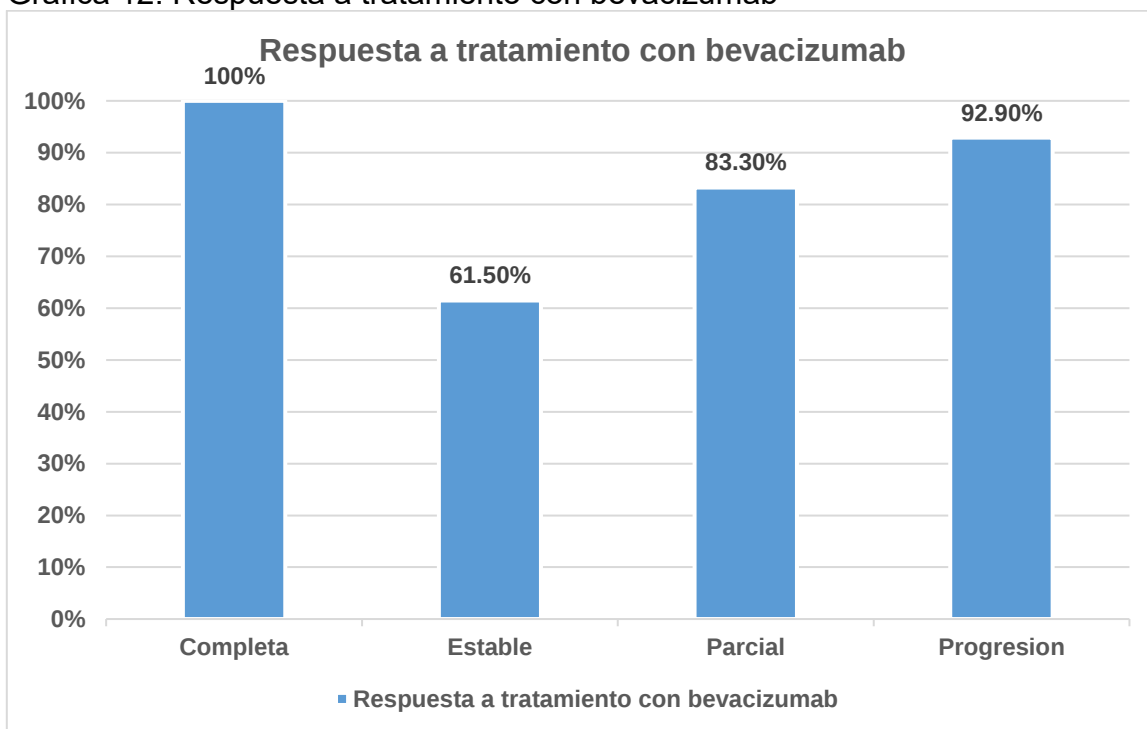
En relación de la respuesta al tratamiento con cada fármaco, se encontró que la respuesta completa predominó en pacientes con Bevacizumab (5, 100%), la respuesta estable en 8 de los pacientes con Bevacizumab (61.5%) y en 5 de los pacientes con Cetuximab (38.5%); la respuesta parcial se presentó en 5 de los pacientes que recibieron tratamiento con Bevacizumab (83.3%) y en 1 de los pacientes que recibieron tratamiento con Cetuximab (16.7%), la progresión de la enfermedad se presentó en 26 de los pacientes que recibieron tratamiento con Bevacizumab (92.9%) y en 2 de los pacientes que recibieron tratamiento con Cetuximab (7.1%) (Ver tabla 7 y Grafica 12 y 13.)

Tabla 7. Respuesta al tratamiento

Tratamiento		COMPLETA		ESTABLE		PARCIAL		PROGRESION	
		n	%	n	%	n	%	n	%
	BEVACIZUMAB	5	100.0%	8	61.5%	5	83.3%	26	92.9%
	CETUXIMAB	0	0.0%	5	38.5%	1	16.7%	2	7.1%

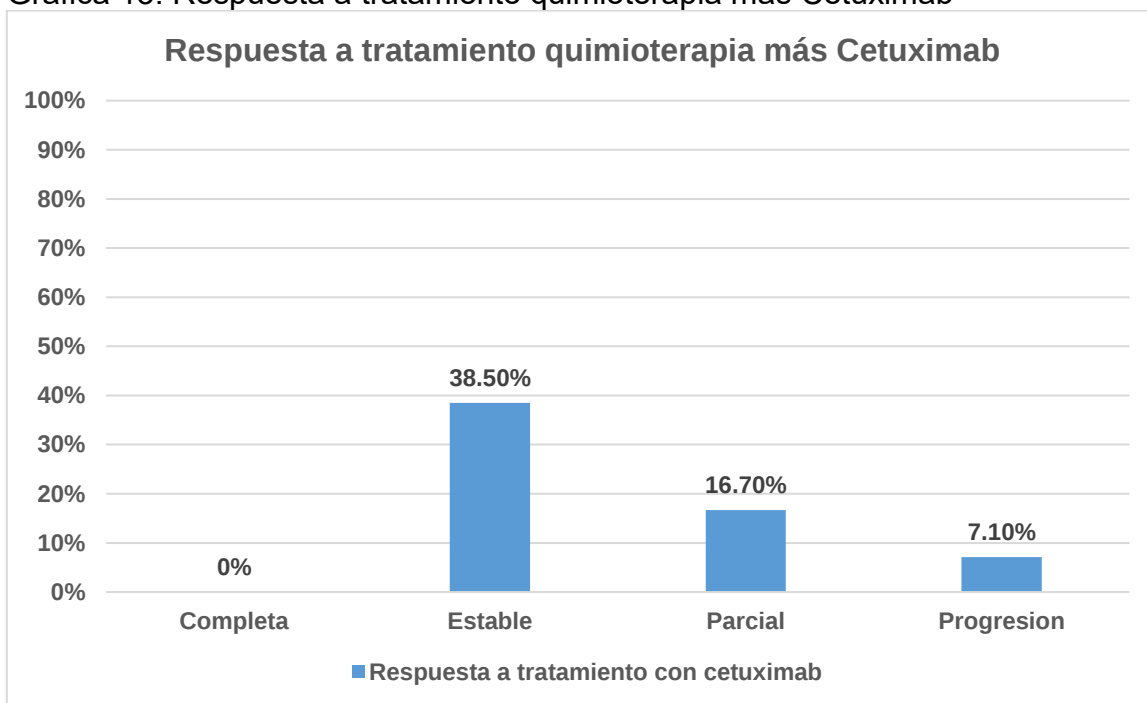
Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfica 12. Respuesta a tratamiento con bevacizumab



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 13. Respuesta a tratamiento quimioterapia más Cetuximab



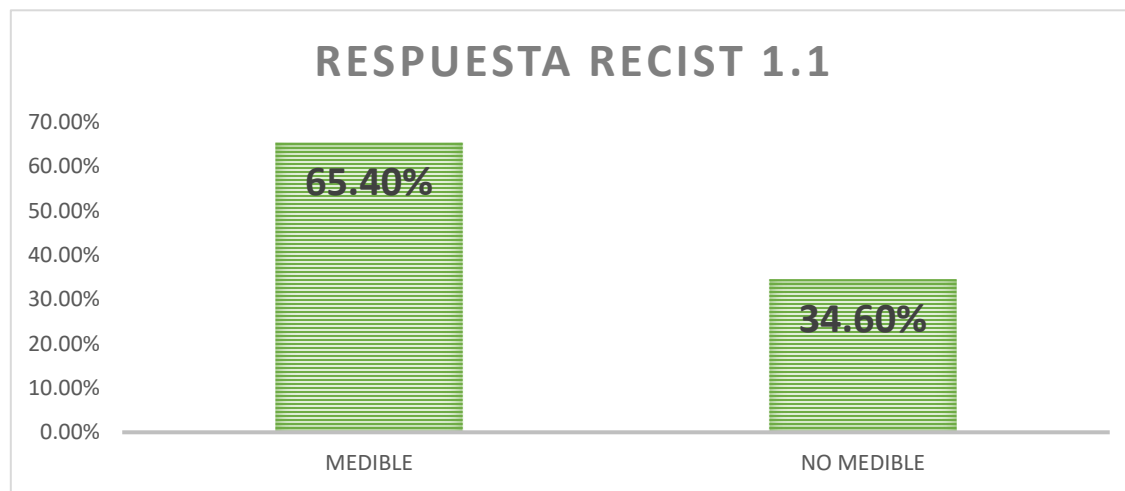
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Respuesta a tratamiento con Bevacizumab vs. Cetuximab mediante criterios

RECIST 1.1

En cuanto los criterios RECIST 1.1 34 de los pacientes tuvieron una enfermedad medible (65.4%) y 18 de los pacientes presentaron enfermedad no medible (34.6%). (Gráfica 14).

Gráfica 14. Respuesta RECIST 1.1



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Relación de uso de quimioterapia más Cetuximab vs. Bevacizumab

Para la comparación del tratamiento con los criterios RECIST 1.1 se utilizó U de Mann Whitney obteniendo una $p=0.325$ que no es estadísticamente significativa. (Ver tabla 8.)

Tabla 8. Respuesta criterios RECIST 1.1 de acuerdo con el tratamiento

		Bevacizumab		Cetuximab	
		N	%	N	%
RECIST 1.1	Medible	30	68.2%	4	50.0%
	No Medible	14	31.8%	4	50.0%

Fuente: Hoja de recolección de datos

5. DISCUSIÓN.

El cáncer colorrectal es en gran medida una enfermedad asintomática hasta que alcanza una etapa avanzada (1). En el momento del diagnóstico del cáncer de colon, aproximadamente el 80 % está localizado, mientras que el 20 % ha hecho metástasis en sitios distantes (6). A pesar de los importantes avances en la terapia sistémica y la terapia dirigida, aproximadamente el 86 % de los pacientes con enfermedad avanzada mueren dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico (11). Los tiempos de supervivencia del cáncer de colon han mejorado debido a los avances en las terapias primarias y adyuvantes. El tratamiento ideal es la resección completa del tumor y las metástasis, que en su mayoría requieren intervención quirúrgica. Para los pacientes con enfermedad inoperable o que no pueden tolerar la cirugía, el objetivo es reducir el tamaño del tumor e inhibir el crecimiento y la propagación del tumor. La radioterapia y la quimioterapia son las principales estrategias para el control de la enfermedad en estos pacientes (10).

En relación al género se encontró que de los 52 pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico recibiendo quimioterapia más Cetuximab vs. Bevacizumab predominó el sexo masculino en el 61.5%. Dekker y cols. (1) En 2019 encontraron el sexo masculino y su fuerte asociación con la incidencia de la enfermedad.

En cuanto a la edad de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico que recibieron quimioterapia más Cetuximab vs. Bevacizumab se encontró una edad media de 60 años ($DE \pm 10$). Un estudio diferente por Swati G. Patel y cols. (9) En 2018 encontró que la incidencia en personas menores de 50 años ha ido en aumentando, relacionado a cáncer colorrectal hereditario. Otros estudios por Kannan Thanikachalam y cols. (6) en 2018 hacen referencia a la proyección de las tasas de incidencia de cáncer colorrectal que aumentaron en un 90% para los pacientes menores de 50 años de edad en los siguientes años. El

resultado de este estudio no coincidió con la literatura internacional, al haber encontrado una edad media de edad de 60 años en la población, debido a que la edad menor de 50 años se relaciona más a pacientes con síndromes asociados a cáncer colorrectal hereditario que no fueron encontrados en esta población.

Al momento de evaluar los factores de riesgo presentes en los paciente con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico que recibiendo quimioterapia más Cetuximab vs. Bevacizumab destacan enfermedades crónicas como hipertensión arterial sistémica en el 21.2% de los pacientes y diabetes tipo 2 en el 19.2% de los pacientes, además de factores del estilo de vida o comportamiento como tabaquismo en el 17.3% de los pacientes, alcoholismo en el 15.4% de los paciente, sedentarismo en el 5.8% de los pacientes, la historia familiar positiva para cáncer estuvo presente en los pacientes en el 3.8% para cáncer de colon y 5.8% en otros tipos de cáncer. Bucaffusca y cols. (5) en 2019 hacen referencia al riesgo de desarrollar cáncer colorrectal y su asociación a variables que se pueden clasificar en factores del estilo de vida o comportamiento y factores genéticamente determinantes. Los hallazgos de este estudio no difieren de las estadísticas mundiales ya que se conoce que los factores ambientales, en gran parte modificables aumentan el riesgo de cáncer colorrectal, como el estilo de vida sedentario, consumo excesivo de alcohol, tabaquismo, aumento de peso corporal, obesidad y consumo de carnes rojas y procesadas.

Referente al cuadro clínico de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico destaca la hematoquecia como signo clínico principal presentándose en el 42.3% de los pacientes, cambio en el hábito intestinal que se reportó en el 25% de los pacientes y dolor abdominal en el 15.4% de los pacientes, seguido de pérdida de peso en 9.6% de los pacientes. Kannan Thanikachalam y cols. (6) en 2018 encontraron que los síntomas comunes de presentación incluyen cambios en los hábitos intestinales, hematoquecia, anemia por deficiencia de hierro, dolor abdominal, pérdida de peso y pérdida de apetito. El resultado que se obtuvo en este estudio fue similar a lo reportado a la literatura, coincidiendo con los dos principales signos clínicos reportados en este estudio, debido a que las alteraciones

gastrointestinales como hematoquecia y cambios en el hábito intestinal son más fácilmente de evidenciar.

Con relación a la ubicación de presentación de cáncer colorrectal se encontró cáncer de colon derecho en el 44.1% de los pacientes, cáncer de colon izquierdo en el 3.8 % de los pacientes y cáncer de recto en el 42.3% de los pacientes, el 9.5 % de los pacientes presentaron cáncer de colon/ recto al momento del diagnóstico. Dekker y cols. (1) En 2019 encontraron que la presentación clínica del cáncer colorrectal depende de la ubicación y el estadio del tumor primario, aproximadamente el 41 % de todos los cánceres colorrectales ocurren en el colon proximal, con aproximadamente el 22 % con el colon distal y el 28 % con el recto. El resultado de este estudio es debido a que la presentación de cáncer de colon derecho es más frecuente en la población.

Durante este estudio se valoró la presentación de metástasis a distancia y locoregional. La metástasis a distancia se presentó en 96.2% de los pacientes incluidos y la locoregional en 80.8% de los pacientes. El sitio de metástasis más frecuente reportado fue el pulmonar en el 32.7 % de los pacientes y hepático en el 25%, sin embargo, se encontraron pacientes que presentaron metástasis pulmonar y posteriormente hepática en el 13.5% de los pacientes y visceversa, metástasis hepática que posteriormente presentó metástasis pulmonar en el 5.8% de los pacientes, datos que coincide con los reportados en otros estudios. Kannan Thanikachalam y cols. (6) en 2018 encontraron que los sitios más comunes de metástasis del cáncer colorrectal incluyen ganglios linfáticos regionales, hígado, pulmón y peritoneo. El resultado del estudio es debido a que la presentación con metástasis a nivel pulmonar y hepática fue predominante, con otros sitios de metástasis en menor presentación.

En cuanto al objetivo principal pretendía comparar la respuesta de uso de quimioterapia más Cetuximab vs Bevacizumab en paciente con cáncer colorrectal metastásico tratados en el Hospital de Especialidades Puebla, se lograron reclutar 44 (84.6%) pacientes que recibieron tratamiento con Bevacizumab y 8 (15.4%)

pacientes con Cetuximab. Yi Chia Su, et al. (17) en 2017 realizaron un estudio de cohorte retrospectivo que inscribió 8466 pacientes recién diagnosticados con cáncer colorrectal metastásico, 7140 paciente se sometieron a tratamiento con Bevacizumab y 1326 pacientes con Cetuximab como tratamiento específico de primera línea para determinar los efectos de las terapias en la supervivencia o la cirugía de conversión en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no se sometieron a resección tumoral primaria. En este estudio a diferencia se tuvieron dos grupos de población heterogéneos.

Durante la valoración de la respuesta del tratamiento mediante los criterios RECIST 1.1 se encontró la progresión de la enfermedad en el 53.8% de los pacientes, seguida de enfermedad estable en el 25% de los pacientes, la presencia de respuesta parcial en el 11.5% de los pacientes y únicamente encontramos respuesta completa en el 9.6% de los pacientes.

En relación de la respuesta al tratamiento con cada fármaco, se encontró que la respuesta completa predomina en pacientes con Bevacizumab (5, 100%) debido al mayor número de pacientes dentro de este grupo y mayor tiempo de tratamiento con Bevacizumab en Hospital, la enfermedad estable se encontró en 8 (61.5%) de los pacientes que recibieron Bevacizumab y en 5 (38.5%) de los pacientes que recibieron Cetuximab; la respuesta parcial con Bevacizumab se encontró en 5 (83.3%) pacientes y con Cetuximab en 1 (16.7%) paciente y progresión de la enfermedad en 26 (92.9%) de los pacientes que recibiendo quimioterapia más Bevacizumab y en 2 (7.1%) de los pacientes con quimioterapia más Cetuximab. Dekker y cols. (1) En 2019 en un estudio demostraron que bevacizumab como primer agente biológico aprobado para cáncer colorrectal metastásico agregado a esquemas de quimioterapia ofrece una respuesta libre de progresión de la enfermedad pero no necesariamente supervivencia global. Fornasier y cols. (14) en 2018 indicaron que los pacientes que reciben quimioterapia más cetuximab tienen una mejora en la respuesta libre de progresión (HR 0.60, IC 95% 0.48, 0.75) y supervivencia general (HR 0.77, IC 95% 0.67, 0.88) mostrando una mejora en el tiempo de supervivencia general de 20 meses ($p= 0.0093$). El resultado de este

estudio a diferencia de lo reportado en la literatura internacional resalta la progresión de la enfermedad en ambos grupos de pacientes que recibieron esquema de quimioterapia más Bevacizumab y Cetuximab. Yi Chia Su, et al. (17) en 2017 realizaron un estudio en el que se evaluó la supervivencia general después de la terapia dirigida más la quimioterapia. El Cetuximab dio lugar a una menor mortalidad que el Bevacizumab (relación de riesgos (HR) = 0,75), en estos pacientes, la terapia basada en Cetuximab se asoció con una supervivencia significativamente mejor en comparación con la terapia basada en Bevacizumab.

Para la comparación del tratamiento con los criterios RECIST 1.1 se utilizó U de Mann Whitney obteniendo una p no estadísticamente significativa. No se encontraron estudios similares ni diferentes. Debido a que los grupos para cada fármaco fueron heterogéneos se obtuvo un resultado no estadísticamente significativo.

Debido a que el número de investigaciones que describen esto en la población referida son limitados, ha impulsado al desarrollo del actual estudio cuyo objetivo ha sido comparar respuesta al uso de quimioterapia más Cetuximab vs. Bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados en el Hospital de Especialidades Puebla.

Se espera que el presente estudio motive a desarrollar más investigación para comparar la respuesta y el impacto de los tratamientos en paciente oncológicos, por lo que insistimos en las lagunas de conocimiento actual, dándonos la oportunidad para realizar más estudios, de mayor escala que permitan comparar la respuesta de uso de quimioterapia con agentes biológicos así como buscar la mayor sobrevida de los pacientes oncológicos.

6. CONCLUSIONES:

- Se encontró el sexo masculino y el aumento de la edad como factores que presentan fuerte asociación con la incidencia de la enfermedad.
- Dentro de las comorbilidades destacan enfermedades crónicas degenerativas como hipertensión arterial sistémica y diabetes tipo 2.
- Se identificó al tabaquismo, alcoholismo y sedentarismo como los factores del estilo de vida o comportamiento modificables más relacionados a la presentación de cáncer colorrectal metastásico.
- Destaca la hematoquecia como principal signo clínico al momento del diagnóstico.
- La presentación clínica del cáncer colorrectal ocurre en el colon proximal en la mayoría de los pacientes.
- El sitio de metástasis más frecuente reportado fue el pulmonar, seguido del hepático.
- La valoración de la respuesta del tratamiento mediante los criterios RECIST 1.1 resaltó la progresión de la enfermedad en ambos grupos de estudio.
- Mediante la valoración de la respuesta a tratamiento por criterios RECIST se obtuvo una enfermedad medible en la mayoría de los pacientes.
- No se encontró relación en el tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal con uso de quimioterapia más Bevacizumab vs. Cetuximab debido a grupos heterogéneos de población.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1)** Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JL, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *The Lancet*. 2019; 394(10207):1467–80.
- (2)** Wong SH, Yu J. Gut Microbiota in colorectal cancer: Mechanisms of action and clinical applications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019; 16(11):690–704.
- (3)** Sanchez-Ibarra HE, Jiang X, Gallegos-Gonzalez EY, Cavazos-González AC, Chen Y, Morcos F, et al. Kras, NRAS, and BRAF mutation prevalence, clinicopathological association, and their application in a predictive model in Mexican patients with metastatic colorectal cancer: A retrospective cohort study. *PLOS ONE*. 2020; 15(7).
- (4)** Espinosa-Tamez P, Suazo-Zepeda E, Sánchez-Blas H, Meneses-Medina M, Huitzil-Meléndez FD, Van Loon K, et al. National and state-level colorectal cancer mortality trends in Mexico, 1998-2018. *Salud Pública de México*. 2021; 1–9.
- (5)** Buccafusca G, Proserpio I, Tralongo AC, Rametta Giuliano S, Tralongo P. Early colorectal cancer: Diagnosis, treatment and survivorship care. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2019; 136: 20–30.
- (6)** Thanikachalam K, Khan G. Colorectal cancer and nutrition. *Nutrients*. 2019; 11(1):164.
- (7)** Schmitt M, Greten FR. The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer. *Nature Reviews Immunology*. 2021;21(10):653–67.
- (8)** Harada S, Morlote D. Molecular pathology of colorectal cancer. *Advances in Anatomic Pathology*. 2019; 27(1):20–6.
- (9)** Patel SG, Ahnen DJ. Colorectal cancer in the young. *Current Gastroenterology Reports*. 2018; 20(4).
- (10)** Chakedis J, Schmidt CR. Surgical treatment of metastatic colorectal cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2018; 27(2):377–99.
- (11)** Wrobel P, Ahmed S. Current status of immunotherapy in metastatic colorectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease*. 2018; 34(1):13–25.

- (12)** Nappi A, Berretta M, Romano C, Tafuto S, Cassata A, Casaretti R, et al. Metastatic colorectal cancer: Role of Target Therapies and future perspectives. *Current Cancer Drug Targets*. 2018; 18(5):421–9.
- (13)** Xie Y-H, Chen Y-X, Fang J-Y. Comprehensive Review of Targeted Therapy for Colorectal Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020;5(1).
- (14)** Fornasier G, Francescon S, Baldo P. An update of efficacy and safety of Cetuximab in metastatic colorectal cancer: A narrative review. *Advances in Therapy*. 2018; 35(10):1497–509.
- (15)** Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, Miles D, Coleman RL, Deurloo R, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treatment Reviews*. 2020; 86: 102017.
- (16)** Cervera Deval J. Recist y El Radiólogo. *Radiología*. 2014; 56(3):193–205.
- (17)** Su Y-C, Wu C-C, Su C-C, Hsieh M-C, Cheng C-L, Kao Yang Y-H. Comparative Effectiveness of Bevacizumab versus Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer Patients without Primary Tumor Resection. *Cancers* [Internet]. 2022 Apr 24; 14(9):2118.

8. ANEXOS

8.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO



Fecha: 27 de febrero del 2023

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional General de División Manuel Ávila Camacho que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "Respuesta al uso de quimioterapia más Cetuximab vs. Bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados en el hospital de especialidades Puebla" es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Nombre del paciente
- b) Edad
- c) Número de seguridad Social
- d) Peso y Talla
- e) Diagnóstico
- f) Comorbilidades

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "Respuesta al uso de quimioterapia más Cetuximab vs. Bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados en el hospital de especialidades Puebla" cuyo propósito es producto tesis de investigación.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Dra. Juárez Santiesteban María del Rayo

Categoría contractual: Alergóloga adscrita al servicio de Alergia e Inmunología
Clínica del Hospital de Especialidades Puebla.

Consentimiento informado oficial

		INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)		
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN				
Nombre del estudio:		Respuesta al uso de quimioterapia más Cetuximab vs. Bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados en el Hospital de Especialidades Puebla.		
Patrocinador externo (si aplica):		No aplica		
Lugar y fecha:		Febrero 2023		
Número de registro:				
Justificación y objetivo del estudio:		Determinar la respuesta al uso de quimioterapia más Cetuximab vs. Bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados en el Hospital de Especialidades de Puebla.		
Procedimientos:		Se llevará a cabo un estudio retrospectivo, transversal, comparativo, retroprolectivo, unicéntrico, homodémico en el cual se estudiarán pacientes derechohabientes del IMSS a cargo del servicio de Oncología Médica de la UMAE CMN General de división Manuel Ávila Camacho con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico que recibieron quimioterapia más Cetuximab vs. Bevacizumab. La recolección de información se hará a través del expediente electrónico institucional.		
Posibles riesgos y molestias:		Reacción adversa a la quimioterapia (nauseas, vomito, rash, cefalea, hipotensión)		
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:		Los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico tendrán una mejor calidad de vida y mejora en el pronóstico de su enfermedad.		
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:		Tratamiento especializado.		
Participación o retiro:		La participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en plena libertad de negarse a participar o de retirar su participación del mismo en cualquier momento. Su decisión de participar o de no participar no afectará de ninguna manera la forma en cómo le tratan en el Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho.		
Privacidad y confidencialidad:		Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son mínimos. Si alguna de las preguntas le hiciese sentir un poco incómodo (a), a usted, tiene el derecho de no responderla. La información será confidencial.		
En caso de colección de material biológico (si aplica):				
☐		No autoriza que se tome la muestra.		
☐		Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.		
☐		Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.		
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):				
Beneficios al término del estudio:		Mejora en el pronóstico y calidad de vida.		
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:				
Investigador Responsable:		Díaz Uribe Dalia		
Colaboradores:				

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación n° 21018 del IMSS: Calle 2 norte n° 2004, Col Centro, Puebla, Pue., CP 72000. Teléfono: 222 2424520 extensión 61324. Correo electrónico: comite.eticain.sanjose@gmail.com	
Nombre y firma del sujeto _____	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 1 _____ Nombre, dirección, relación y firma	Testigo 2 _____ Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio	
Clave: 2810-009-013	

8.2 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

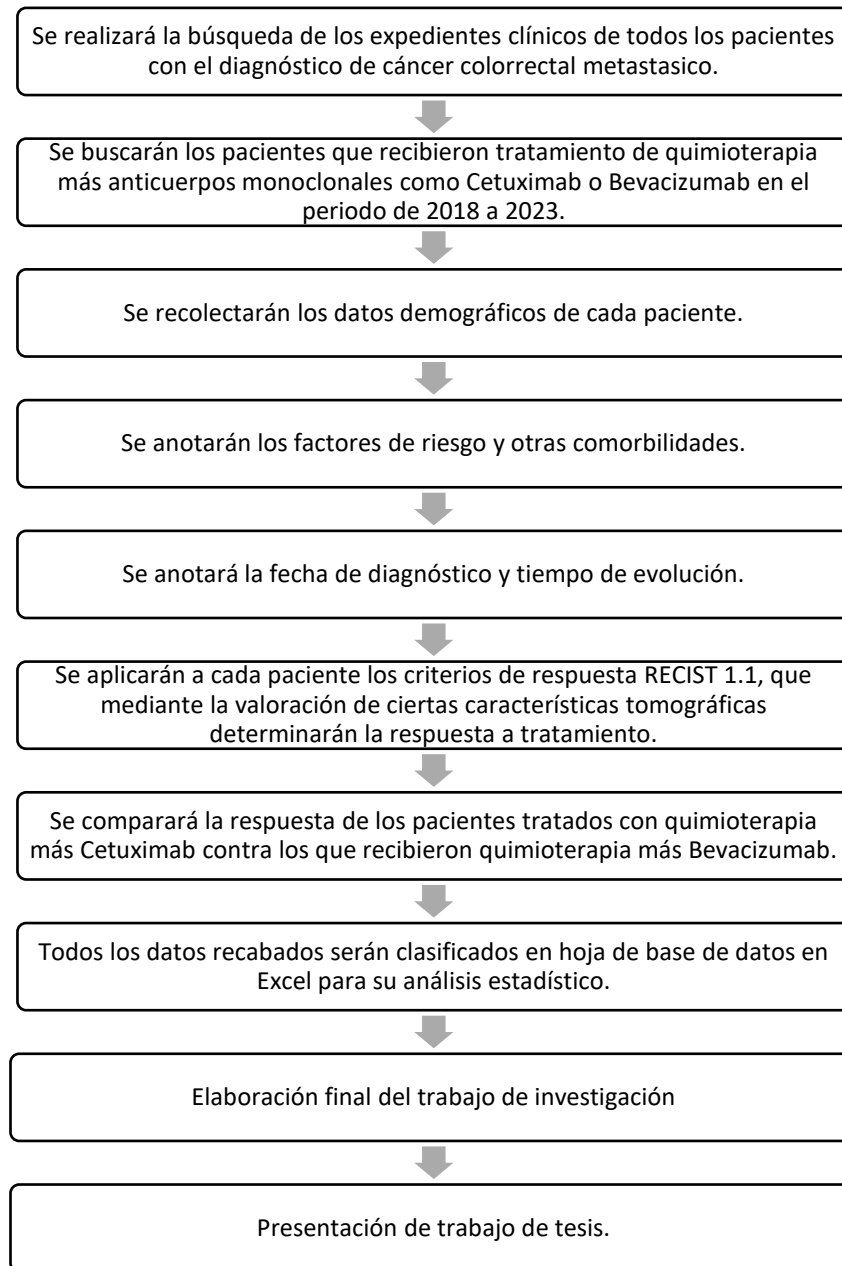
RESPUESTA AL USO DE QUIMIOTERAPIA MÁS CETUXIMAB VS. BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO TRATADOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA.

Nombre del paciente:				Fecha:	
NSS:				Edad:	
Sexo:	Masculino			Femenino	
Peso:	Talla:	IMC:			
Ocupación:					
Diagnóstico actual:					
Tiempo de evolución de Cáncer colorrectal:					
Metástasis a distancia :	Si	No	Metástasis locorregional:	Si	No
Sitio de metástasis:					
Tratamiento actual:			Cetuximab	Bevacizumab	
Criterios de respuesta RECIST 1.1			Enfermedad medible	Enfermedad no medible	
Respuesta a tratamiento:					
Respuesta completa			Respuesta parcial		
Progresión de la enfermedad			Enfermedad estable		
Factores de riesgo:					
Sedentarismo			Obesidad		
Hábito tabáquico			Consumo de alcohol		
Comorbilidades (Diabetes tipo 2, hipertensión arterial, otras)					

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

	PRIMER BIMESTRE	SEGUNDO BIMESTRE	TERCER BIMESTRE	CUARTO BIMESTRE	QUINTO BIMESTRE	SEXTO BIMESTRE
Autorización por comité de investigación						
Desarrollo de la investigación						
Captura de información						
Análisis de datos						
Redacción de conclusiones y resultados						
Escritura y publicación de la tesis						

DIAGRAMA DE FLUJO.



**CENTRO MÉDICO NACIONAL
“GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO”
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CARTA DE NO INCONVENIENCIA PARA REALIZACIÓN DE PROTOCOLOS DE
INVESTIGACIÓN

H. Puebla de Zaragoza, a ____ de _____ de _____

A QUIEN CORRESPONDA:

Declaro al Comité Local de Investigación en Salud n° 2101 que el protocolo de investigación con título:

no presenta ningún inconveniente para que se realice en esta Unidad.

Se autoriza al (la) investigador(a) responsable de la investigación: _____
_____, con matrícula institucional: _____, y con
adscripción a esta Unidad, para que desarrolle dicho protocolo de investigación, con procedimientos como:
aplicación de cuestionarios a los participantes, uso de recursos de información electrónica y del expediente
clínico, así como análisis de datos e interpretación de los mismos y presentación de los resultados en forma
de tesis. **Dicha autorización está condicionada a la obtención del registro otorgado por el Comité Local de**
Investigación en Salud correspondiente.

Asimismo declaro que este protocolo de investigación no interfiere con los procesos de esta Unidad, ni
representan una carga extra de trabajo para ningún trabajador.

ATENTAMENTE

Dr. José Álvaro Parra Salazar.

Director

UMAE Hospital de Especialidades de Puebla