



TOXICIDAD POR OXALIPLATINO EN ADULTOS MAYORES CON CÁNCER COLORRECTAL NAIVE DE QUIMIOTERAPIA

Trabajo Final



CARRERA DE ESPECIALIZACION
EN *Oncología Clínica*
UNIVERSIDAD DE ROSARIO

GIACOMINO ERICA

AÑO 2020

TUTOR: DUARTE, LEANDRO

INDICE

1	INTRODUCCIÓN	1
2	MATERIAL Y METODOS.....	3
2.1	OBSERVACIÓN Y PREGUNTA.....	3
2.2	OBJETIVO GENERAL	3
2.3	OBJETIVOS ESPECIFICOS	3
2.4	DISEÑO DEL ESTUDIO	4
3	MARCO TEORICO.....	5
3.1	EL ADULTO MAYOR, ENVEJECIMIENTO COMO PROCESO	5
3.1.1	DEFICIONES DE ENVEJECIMIENTO	5
3.1.2	CONCEPTOS RELACIONADOS.....	6
3.1.3	MODELOS DE ENVEJECIMIENTO	8
3.1.4	CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL ENVEJECIMIENTO	9
3.1.5	FARMACOLOGÍA Y ENVEJECIMIENTO	11
3.2	EL ADULTO MAYOR Y EL CÁNCER	15
3.2.1	INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN EL ADULTO MAYOR CON CÁNCER	16
3.2.2	MANEJO DEL ADULTO MAYOR CON CÁNCER	19
3.2.3	QUIMIOTERAPIA EN ADULTOS MAYORES.....	22
3.3	OXALIPLATINO	30
3.3.1	CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.....	30
3.3.2	INDICACIONES:	35
3.3.3	TOXICIDAD POR OXALIPLATINO	42
3.4	TOXICIDAD POR OXALIPLATINO EN EL ADULTO MAYOR CON CÁNCER COLORRECTAL	59
4	ANÁLISIS DE RESULTADOS	63
5	DISCUSIÓN.....	82
6	CONCLUSIONES	86
7	BIBLIOGRAFÍA.....	87

1 INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad que afecta principalmente a personas mayores. Actualmente determina un 60% de morbilidad y un 70% de la mortalidad en el subgrupo de pacientes mayores de 65 años (*NCCN, Older Adult Oncology, 2019*).

La prevalencia del cáncer en este grupo etario está incrementándose rápidamente, quizás por el aumento en la expectativa de vida de la población (*Edward L. Trimble, 1994*); A pesar de esto, los pacientes mayores han sido poco representados en los ensayos clínicos sobre el cáncer y nuestro conocimiento sobre la dosificación y la eficacia de los tratamientos deriva principalmente de los datos obtenidos en pacientes más jóvenes (*Laura F. Hutchins, 1999*).

Solo unos pocos estudios han abordado la tolerancia a la terapia del cáncer en el paciente anciano y los datos existentes son contradictorios (*Fentiman IS, 1990*). Algunos estudios informan un aumento de la toxicidad, mientras que otros informan una tolerabilidad equivalente de la quimioterapia entre pacientes mayores y jóvenes (*George Pentheroudakis, 2008*) (*Susan Giovanazzi-Bannon, 1994*). Estas diferencias pueden reflejar la heterogeneidad de la población de adultos mayores en términos de comorbilidad, estado funcional u otros parámetros (*Ibrahim N, 1993*).

El cáncer de colon es una enfermedad que presenta particular frecuencia en el adulto mayor, con un pico de incidencia entre los 65 y los 75 años. Es el segundo cáncer más frecuente en nuestro país, representando el 11.8% del total de casos en ambos sexos, detrás del cáncer de mama y antes del de próstata y la segunda causa de muerte por cáncer (*INC, 2018*). En la provincia de Santa Fe, la tasa bruta de mortalidad por cáncer colorrectal es de 25 casos cada 100.000 habitantes en hombres y de 21 casos en mujeres (<https://www.santafe.gov.ar/index.php/web/content/download/234601/1233830/file/Atlas%20de%20Mortalidad%20por%20C%C3%A1ncer.%20Santa%20Fe.%202013-2015.pdf>).

El oxaliplatino es una de las drogas más empleadas para su tratamiento tanto en adyuvancia como en enfermedad avanzada, ya que ha demostrado beneficios en sobrevida en diferentes ensayos (*Graham M, 2000*). Sin embargo, en estos ensayos en pacientes con cáncer colorrectal tratados con oxaliplatino, el grupo de pacientes mayores

a 65 años ha sido subrepresentado (*Thierry Andre', 2009*) (*J. Philip Kuebler H. S., 2007*) (*A. de Gramont, 2000*).

Por otro lado, en algunos de estos trabajos el análisis de subgrupos ha demostrado un aumento en la incidencia de efectos adversos en la población mayor, siendo la totalidad de las toxicidades manejables en general, mientras que en otros no hubo evidencia de aumento en los efectos adversos. (*Daniel Brungs, 2018*), (*Richard M. Goldberg D. J., 2004*) (*T Aparicio, 2003*) (*Matthew T Seymour L. C., 2011*) (*M. Bakogeorgos, 2013*) (*G. Rosati, 2010*) (*J Feliu, 2006*).

En esta tesis intentaré responder al interrogante sobre la toxicidad de la quimioterapia basada en oxaliplatino en adultos mayores con cáncer colorrectal, naive de tratamiento quimioterápico, y detectar los factores presentes en este grupo de pacientes relacionados con la aparición de efectos adversos en la población del policlínico PAMI 2 de la ciudad de Rosario.

2 MATERIAL Y METODOS

2.1 OBSERVACIÓN Y PREGUNTA.

La información existente sobre toxicidad al oxaliplatino en adultos mayores con cáncer colorrectal es escasa. Además, los resultados de los estudios al respecto, son contradictorios.

Esto me lleva a preguntarme cual es la situación respecto a la toxicidad por oxaliplatino en la población de adultos mayores del Policlínico PAMI II.

2.2 OBJETIVO GENERAL.

Explorar las toxicidades a la quimioterapia con oxaliplatino en pacientes adultos mayores de 65 años con diagnóstico de cáncer colorrectal sin tratamiento previo evaluados por el servicio de oncología del Policlínico PAMI II en el período comprendido entre agosto 2017 y Agosto 2019.

2.3 OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Describir toxicidades más importantes del tratamiento con oxaliplatino en adultos mayores de 65 años con cáncer de colorrectal y su severidad.
- Determinar la frecuencia de modificaciones en el esquema terapéutico por toxicidad, necesidad de suspensiones tempranas transitorias o definitivas.
- Explorar cuales son los factores que influyen en la toxicidad al oxaliplatino (edad, PS, comorbilidades, tipo tumor, estadio, drogas asociadas, estado nutricional).

2.4 DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, donde se incluyeron pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de cáncer colorrectal, naive de quimioterapia, que realizaron tratamiento con oxaliplatino en el servicio de oncología del Policlínico PAMI II de la ciudad de Rosario, en el período comprendido entre agosto 2017 y Agosto 2019.

Los pacientes fueron evaluados y controlados por el oncólogo a cargo. La información se obtuvo de las historias clínicas y de comunicaciones vía telefónica entre el investigador y los pacientes.

Variables a considerar: edad, sexo, comorbilidades, índice de masa corporal, presencia de metástasis, parámetros de laboratorio (hemoglobina, albúmina), tratamientos previos, dosis oxaliplatino, número de ciclos, toxicidades (tipo, grado, momento de aparición y duración).

Para el análisis del momento de aparición de las toxicidades y de las suspensiones del tratamiento se subdividieron los ciclos de quimioterapia en grupos: primer ciclo, segundo y tercer ciclo, cuarto, quinto y sexto ciclo, y más de seis ciclos.

El análisis estadístico se presenta en forma tabular y gráfica, y con medidas descriptivas (promedio +/- desvío estándar).

La asociación entre variables se llevó a cabo con el test de máxima verosimilitud, considerándose dicha asociación estadísticamente significativa para $p < 0.05$.

3 MARCO TEORICO

3.1 EL ADULTO MAYOR, ENVEJECIMIENTO COMO PROCESO.

Una de cada diez personas en la actualidad tiene 60 años o más, sin embargo, el mundo está experimentando una transformación demográfica: para el 2050, el número de personas de más 60 años aumentará de 600 millones a casi 2000 millones, y se prevé que el porcentaje de personas de 60 años o más se duplique, pasando de un 10% a un 21%. *(WHO, 2018) (Alejandra María Alvarado García, 2014)*. Algunos sugieren que esto dará lugar a un aumento en la morbilidad en aquellas personas con enfermedades asociadas al proceso de envejecimiento, como son las patologías crónicas, osteomusculares y tumorales, entre otras. *(Alejandra María Alvarado García, 2014)*

3.1.1 DEFICIONES DE ENVEJECIMIENTO.

Existen numerosas definiciones del envejecimiento:

- La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo define como el “Proceso fisiológico que comienza en la concepción y ocasiona cambios en las características de las especies durante todo el ciclo de la vida; esos cambios producen una limitación de la adaptabilidad del organismo en relación con el medio. Los ritmos a que estos cambios se producen en los diversos órganos de un mismo individuo o en distintos individuos no son iguales”. *(WHO, Organismos internacionales y envejecimiento, 2009)*
- Según Perez y Sierra se trata de un proceso paulatino y gradual de deterioro de la capacidad funcional del organismo, posterior a la madurez, y que a la larga conduce a la muerte del mismo. El envejecimiento no es una enfermedad, y eso explica en parte la resistencia de esta etapa de la vida a ser definida en forma categórica. *(Viviana Pérez, 2009)*.
- Para Bazo el envejecimiento comprende aquellos cambios que se producen en cualquier célula o sistema orgánico en función del tiempo, independientemente de cualquier influencia externa o patológica, y que conducen a la dependencia, el deterioro funcional, y la muerte. *(Bazo, 1998)*

- En términos generales podría decirse que el envejecimiento está causado por la conjunción de cuatro factores: el deterioro progresivo de las propias funciones físicas, la declinación progresiva de las facultades y de las funciones mentales, la transformación del medio familiar y de la vida profesional, las reacciones del sujeto ante estos diversos factores. *(Cobo, 2009)*

Existen dos tipos de envejecimiento: El envejecimiento primario que corresponde al grupo de procesos responsables de los cambios observados con la edad y no relacionados con la presencia de enfermedad. Su investigación se centra en los mecanismos genéticos, moleculares y celulares que intervienen en el proceso y que, de expresarse adecuadamente, condicionan lo que se ha denominado "envejecimiento con éxito". El envejecimiento secundario hace referencia al que se produce en los seres vivos cuando son sometidos a la acción de fenómenos aleatorios y selectivos, que ocurren a lo largo del tiempo de vida y que interaccionan con los cambios propios del envejecimiento primario para producir el "envejecimiento habitual". Los principales representantes de este envejecimiento secundario son los problemas de salud de carácter crónico y los cambios adaptativos para mantener la homeostasis del medio interno. *(María Margarita Hechavarría Ávila, 2012)*. Por esta razón, el proceso de envejecimiento no debe ser visto solo desde el punto de vista cronológico, sino que deben tenerse en cuenta los factores personales y ambientales que influyen en él *(Bazo, 1998)*.

Según Vaillant y Mukamal, el envejecimiento debe ser visto desde tres dimensiones: disminución, cambio y desarrollo. La disminución se relaciona con el deterioro en la función de algunos órganos, con la reducción de la percepción sensorial y de la velocidad de reacción ante los estímulos. Es una época de cambio: la apariencia física se modifica de forma progresiva y también se observan modificaciones en el funcionamiento de los órganos y sistemas. También debe verse como una etapa de desarrollo y madurez ya que los ancianos son más pacientes y tolerantes, tienen mayor aceptación del otro, mayor experiencia y esto les permite ver la vida de una manera diferente *(George E. Vaillant, 2001)*.

3.1.2 CONCEPTOS RELACIONADOS.

A la etapa del proceso vital humano relacionado con el envejecimiento se le han dado varias denominaciones, con diversas explicaciones y connotaciones, algunas percibidas como negativas, tales como:

- Vejez: proceso progresivo, desfavorable, de cambio ordinariamente ligado al paso del tiempo histórico, que se vuelve perceptible después de la madurez y concluye invariablemente en la muerte. *(García, 2003)*
- Ancianidad: hace referencia a la etapa que comprende el final de la vida, la cual se inicia aproximadamente a los 60 años. Se caracteriza esta edad por una creciente disminución de las fuerzas físicas, lo que, a su vez, ocasiona una sensible y progresiva baja de la actividad mental. *(Baltes, 2004)*
- Discapacidad: según la OMS *(WHO, Organismos internacionales y envejecimiento, 2009)* es un término general que abarca las deficiencias, limitaciones de la actividad y las restricciones de la participación. Las deficiencias son problemas que afectan a una estructura o función corporal; las limitaciones de la actividad son dificultades para ejecutar acciones o tareas, y las restricciones de la participación son problemas para participar en situaciones vitales.
- Fragilidad: la fragilidad es un estado asociado al envejecimiento que se caracteriza por una disminución de la reserva fisiológica. Este estado se traduciría en el individuo en un aumento del riesgo de incapacidad, una pérdida de la resistencia y una mayor vulnerabilidad a eventos adversos, manifestada por mayor morbilidad *(Fried LP T. C., 2001)*. Otros autores lo traducen como una capacidad reducida del organismo a enfrentar el estrés *(Roockwood, 2005)*. Buchner, de forma similar, considera la fragilidad como “el estado en que la reserva fisiológica está disminuida, llevando asociado un riesgo de incapacidad, una pérdida de la resistencia y un aumento de la vulnerabilidad. *(Buchner DM, 1992)*. Por su parte Brocklehurst defiende la idea de que se trata de un equilibrio precario, entre diferentes componentes, biomédicos y psicosociales, que condicionarán el riesgo de institucionalización o muerte *(Brocklehurst, 1985)*. Por otra parte, la OPS ha definido como adultos mayores frágiles a los que padecen o están en riesgo de presentar los llamados “Gigantes de la Geriatria” o las cinco I: Inmovilidad, Inestabilidad, Incontinencia, Deterioro Intelectual e Iatrogenia. *(OPS, 2003)*.

3.1.3 MODELOS DE ENVEJECIMIENTO.

En las últimas décadas se han propuesto varios modelos de envejecimiento que intentan dar una mirada más positiva al término de envejecimiento. Entre estos tenemos:

- Envejecimiento exitoso: Para Havighurst el envejecimiento exitoso ocurre cuando las personas sienten satisfacción por poder adaptarse a las situaciones cambiantes de su vida (*Havighurst, 1987*). Según Rowe y Khan (*Rowe, 1997*) tres condiciones independientes deben estar reunidas para alcanzarlo: una reducida probabilidad de desarrollar enfermedades y discapacidades asociadas, el mantenimiento de un alto nivel de funcionamiento cognoscitivo y, además, la participación en actividades sociales y constructivas (contrariamente a lo que estipula la teoría de la desvinculación).
- Envejecimiento saludable, propuesto por la OMS, se define como el proceso de desarrollar y mantener la capacidad funcional que permite el bienestar en la vejez. Para entender el envejecimiento saludable es fundamental tener en cuenta que ni la capacidad intrínseca ni la capacidad funcional se mantienen constantes. Aunque ambas tienden a disminuir con la edad, las opciones de vida o las intervenciones en diferentes momentos del ciclo de vida determinarán el camino, o la trayectoria, de cada individuo. (*WHO, Informe mundial sobre envejecimiento y salud, 2008*)
- Envejecimiento activo: La OMS define envejecimiento activo como el proceso de optimización de las oportunidades de salud, participación y seguridad con el fin de mejorar la calidad de vida a medida que las personas envejecen. Permite a las personas realizar su potencial de bienestar físico, social y mental a lo largo de todo su ciclo vital y participar en la sociedad de acuerdo con sus necesidades, deseos y capacidades. (*WHO, Informe mundial sobre envejecimiento y salud, 2008*)

Lo anterior lleva a concluir que el concepto de envejecimiento es único y que cada persona es quien decide cómo desea vivir esta etapa de la vida, si desde la perspectiva de la enfermedad o de la salud, la cual está influida directamente por el contexto donde esté inmersa.

3.1.4 CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL ENVEJECIMIENTO.

El envejecimiento implica una serie de cambios morfológicos y fisiológicos en todos los tejidos, y su conocimiento permite comprender las diferencias fisiopatológicas entre los adultos mayores y el resto de la población adulta (*Salech Felipe, 2012*).

- Envejecimiento renal: Con la edad se observa pérdida de parénquima renal, que es de aproximadamente un 10% con cada década de la vida después de los 40 años. (*Perico N, 2011*). También hay cambios en la vasculatura como engrosamiento de la pared arterial, esclerosis de las arterias glomerulares, y disminución de glomérulos funcionales por oclusión. (*Zhou XJ, 2008*). El flujo plasmático renal disminuye, lo que se asocia con redistribución del flujo hacia la médula (*Norman K. Hollenberg, 1974*). La velocidad de filtración glomerular experimenta una caída de 0,4 -1,02 mL/min por año después de los 40 años. (*Perico N, 2011*). La membrana basal glomerular presenta engrosamiento, que en ciertos glomérulos se asocia al depósito de material hialino y colapso capilar (arteriolas glomerulares). La esclerosis glomerular llega hasta a un 30% en la octava década de la vida. (*Weinstein JR, 2010*). En cuanto a la función de los túbulos renales, se ha demostrado una disminución de un 20% en la capacidad de concentrar la orina en la sexta década de la vida. La disminución de la capacidad de dilución de la orina haría a los sujetos de mayor edad más propensos a la hiponatremia en el contexto de sobrecarga acuosa. (*Zhou XJ, 2008*). La capacidad de adaptarse frente a cambios agudos en el balance hidroelectrolítico se ve disminuida, lo que explicaría la mayor incidencia de trastornos hidroelectrolíticos en los ancianos hospitalizados. (*Luckey AE1, 2003*). Los niveles de renina plasmática son 40-60% menores en los ancianos, y existe un 30-50% de reducción en los niveles de aldosterona plasmática. Estos cambios se asociarían a declinación de la capacidad de excretar cargas de potasio, mayor riesgo de hipercalemia y mayor sensibilidad a fármacos que inhiben la excreción de potasio urinaria. (*Tsunoda K, 1986*).
- Envejecimiento cardiovascular: El corazón tiende a aumentar de tamaño con la edad, por hipertrofia de las células miocárdicas, aumento de la grasa pericárdica y depósito de amiloide (*Olivetti G, 1991*). El número de miocitos disminuye, pérdida que es más acentuada en hombres que en mujeres e independiente de la presencia de enfermedad cardiovascular (*Anversa P, 1990*). Los miocitos son reemplazados por fibroblastos, que producen colágeno, hecho que altera las

propiedades mecánicas del corazón produciendo un ventrículo más rígido y menos distensible (*Pugh KG, 2001*). En el nodo sinoauricular hay una disminución en el número de las células marcapasos, fibrosis y depósito de amiloide, que pueden llevar al desarrollo de trastornos del ritmo cardíaco (*Lakatta, 1993*). En el aparato valvular hay un aumento en la rigidez, con engrosamiento y depósito de calcio, resultando en estenosis, principalmente de la válvula aórtica o en insuficiencia por dilatación del anillo (*Roberts WC, 1998*). Con la edad las grandes arterias se engrosan y pueden dilatarse o elongarse (*Lakkatta E, 2000*). La aorta disminuye su elasticidad, aumenta su calibre y se hace tortuosa, lo que produce un incremento en la presión sistólica y de pulso, con poca alteración en las cifras diastólicas (*Lopez, 1998. p42-58*). Las células endoteliales se tornan más irregulares, esto altera el flujo laminar, e incrementa la posibilidad de depósito de lípidos y de disección de la íntima (*Wei, 1992*). El llenado diastólico temprano puede llegar a disminuir hasta un 60% (*Mandinov L, 2000*). La función sistólica del ventrículo izquierdo en reposo se conserva (*Chen CH, 1998*). Hay un incremento de la actividad simpática, disminución de la parasimpática, aumento de la concentración de catecolaminas plasmáticas y descenso de la respuesta cronotrópica, inotrópica y vasodilatadora por estímulo β -adrenérgico. (*Rudner XL, 1999*).

- Envejecimiento neurológico: El cerebro disminuye progresivamente su masa, a una tasa de un 5% de su peso por década desde los 40 años. La pérdida de neuronas es mínima y no generalizada, sino que se concentra en regiones bien delimitadas, como por ejemplo el área 8A de la corteza prefrontal dorsolateral, lo que correlaciona con deterioro en la función ejecutiva (*Shankar, 2010*). Además, se produce pérdida de mielina y una disminución en el volumen de la sustancia gris. Las placas neuríticas, los ovillos neurofibrilares y la degeneración granulovacuolar, son otras manifestaciones morfológicas que se han asociado con el proceso de envejecimiento (*Junqué, 1994*). Una característica es el enlentecimiento a nivel sensorial, motor y cognitivo (*Glisky.E, 2007*). También se describe un enlentecimiento en el procesamiento de la información (*Salthouse., 1994*) y una disminución en la capacidad de cambiar o alternar el foco de atención (*Darowski, 2008*). La memoria de corto plazo sólo muestra un mínimo deterioro con la edad, sin embargo, hay una gran percepción de su deterioro, puesto que la memoria de trabajo (un constructo entre memoria de corto plazo, atención y concentración) se encuentra afectada. (*Price., 2005*). En relación a la memoria de largo plazo, la memoria semántica tiende a mantenerse conservada, mientras que la memoria episódica está disminuida (*Glisky.E, 2007*). Las funciones visoespaciales (hacen

referencia a la capacidad para relacionar la posición, dirección o movimientos de objetos o puntos en el espacio) desarrollan un deterioro, particularmente luego de la séptima década (*Wahlin, 1993*). Además, (*Junqué, 1994*) consideran que las dificultades visoespaciales y viso-perceptivas podrían estar relacionadas con las pérdidas visomotoras y la disminución en la velocidad asociada al envejecimiento. Las capacidades para formar conceptos, resolver problemas, inhibir la conducta, razonar y planificar, funciones asociadas a los lóbulos frontales y englobadas bajo el término de funciones ejecutivas, parecen ser las que sufren un deterioro mayor durante el envejecimiento. (*Glisky.E, 2007*).

- *Envejecimiento musculoesquelético*: A partir de los 40 años se produce una pérdida progresiva de masa ósea, que aumenta en las mujeres durante los años que siguen al cese de la actividad ovárica. La pérdida de hueso genera adelgazamiento de las trabéculas y disminución del grosor de la cortical y aumento de su porosidad. (*JM. Olmos Martínez, 2007*). El músculo esquelético disminuye su masa, es infiltrado con grasa y tejido conectivo, hay desarreglo de las miofibrillas, disminución de las unidades motoras, y del flujo sanguíneo (*Kamel, 2003*). La sarcopenia es un síndrome caracterizado de la vejez caracterizado por la pérdida generalizada y progresiva de masa de músculo esquelético que se acompaña de disminución de la movilidad, enlentecimiento de la marcha, y reducción de la capacidad de realizar ejercicios de resistencia (*Rexah, 2006*).
- *Envejecimiento pulmonar*: Hay una disminución lenta y progresiva de diversos factores como la presión de retracción elástica del pulmón, la distensibilidad de la pared torácica, la fuerza de los músculos respiratorios, la respuesta a la hipoxia y a la hipercapnia y la percepción del aumento de la resistencia de las vías aéreas. (*Oyarzún, 2009*).

3.1.5 FARMACOLOGIA Y ENVEJECIMIENTO.

La terapia farmacológica en pacientes mayores presenta problemas especiales (*Turnheim K. , 2004*). En los adultos mayores se producen cambios farmacocinéticos y

farmacodinámicos que favorecen el desarrollo de toxicidades, al mismo tiempo que la polifarmacia aumenta las posibilidades de interacciones farmacológicas (*Brouwers, 2012*).

○ Cambios Farmacocinéticos:

- **Absorción:** Las personas mayores pueden presentar disminución en la motilidad y en el flujo sanguíneo gastrointestinal y aumentos del pH gástrico. Con estos cambios se espera que disminuya la absorción del fármaco; sin embargo, la disminución de la motilidad intestinal resulta en un tiempo más prolongado para la absorción de drogas, lo que explica por qué la absorción no se vea cuantitativamente afectada (*Turnheim K. , 1998*). De hecho, los estudios al respecto muestran resultados contradictorios (*N. Gainsborough, 1003*). En general no es necesario hacer ajustes de dosis en ancianos (*Dawling S, 1989*).
- **Distribución:** La masa magra y el agua corporal disminuyen con la edad. Así, los medicamentos que se distribuyen en el músculo o en el agua corporal alcanzarán una concentración plasmática inicial más alta, como sucede con agentes como la quinidina, propranolol, atenolol, hidroclorotiazida, varios antibióticos como los aminoglucósidos o hipnóticos sedantes que son solubles en agua (*Forbes GB, 1970*). El aumento del tejido adiposo en las personas mayores aumenta el volumen de distribución de las drogas lipofílicas tales como amiodarona, diazepam, haloperidol y digitoxina (*Rubin Bressler, 2003*). El efecto principal del aumento del volumen de distribución es una prolongación de la vida media, generando el fármaco efectos más duraderos y efectos adversos después del cese de la terapia (*Brouwers, 2012*). La albúmina sérica total y, por lo tanto, la capacidad de unión al fármaco a proteínas disminuye aproximadamente 12% en personas de edad avanzada (*Greenblatt, 1979*). El factor principal que determina el efecto del fármaco es la concentración libre (no unida) de la droga, aunque los cambios en la unión a proteínas plasmáticas podrían contribuir a las interacciones o efectos fisiológicos de los medicamentos que se unen altamente a proteínas (fenitoína, diazepam, propranolol, cloranfenicol, indometacina, warfarina y furosemida), su relevancia clínica es limitada para la mayoría de las drogas (*Hoener, 2002*).
- **Metabolismo:** Varios estudios han demostrado importantes reducciones relacionadas con la edad en el clearance de muchos medicamentos que sufren metabolismo de primer paso en el hígado. Esto probablemente se deba a una reducción en la masa hepática y, en el flujo sanguíneo hepático (12% a 40%)

(*Brouwers, 2012*). La cantidad total de enzimas metabolizadoras del citocromo P 450 disminuye en pacientes mayores de 70 años en alrededor del 30% (*E. A. Sotaniemi, 1997*). La biodisponibilidad de medicamentos que se someten a un amplio metabolismo de primer paso como los opioides o metoclopramida, propranolol, verapamilo, antidepresivos tricíclicos, teofilina, y numerosos agentes antipsicóticos, por ejemplo, puede aumentar significativamente. Por el contrario, la activación de primer paso de varios profármacos puede ser más lenta o reducida (*Wilkinson, 1997*). Sin embargo, en general la reducción del aclaramiento hepático no tiene relevancia clínica y no es necesaria la reducción de la dosis (*Brouwers, 2012*).

- Eliminación renal: El flujo sanguíneo renal disminuye en personas mayores en aproximadamente un 1% por año después de los 50 años, con la edad también se reducen la masa renal y el clearance de creatinina (*Rowe JW, 1976*). Una reducción de la función renal puede afectar la eliminación de un medicamento si es excretado en más del 60% por los riñones, lo que puede provocar su acumulación (*Rubin Bressler, 2003*). La reducción relacionada con la edad en la tasa de filtración glomerular afecta el aclaramiento de muchos medicamentos, como antibióticos solubles en agua, diuréticos, digoxina, betabloqueantes, litio, antiinflamatorios no esteroideos, y anticoagulantes más nuevos como dabigatrán y rivaroxabán y hacer necesarios ajustes de dosis (*Brouwers, 2012*). La importancia clínica de tales reducciones de la excreción renal depende de la probable toxicidad de la droga y en el caso de aquellas con un índice terapéutico estrecho, como los antibióticos aminoglucósidos, digoxina y el litio, es probable que se desarrollen efectos adversos graves si se acumulan solo marginalmente más de lo previsto (*Rubin Bressler, 2003*).

Es necesario considerar que en pacientes de edad avanzada la creatinina sérica puede estar dentro de los límites de referencia, mientras que la función renal está marcadamente disminuida, siendo útil recurrir a otros métodos más fidedignos para la valoración de la misma (*C. Pedone, 2006*).

- Cambios Farmacodinámicos:

- Sensibilidad a las drogas: La sensibilidad al medicamento denota respuestas anormales intrínsecas a las dosis habituales. Por los cambios farmacocinéticos

y mecanismos homeostáticos en personas mayores, discernir el papel de la sensibilidad intrínseca en el desarrollo de efectos adversos farmacológicos es difícil (*Rubin Bressler, 2003*). Los pacientes de edad avanzada requieren dosis más bajas de warfarina, la mayor sensibilidad se debe a una mayor disminución en la síntesis del factor de coagulación (*Hylek, 2001*). También son más sensibles a los hipnóticos sedantes (*Castleden CM, 1977*). Los estudios sobre el uso de analgésicos en pacientes de edad avanzada muestran una disminución en los requerimientos de narcóticos (*Scott JC, 1987*).

- Farmacodinamia: A medida que las personas envejecen, las respuestas a ciertos agentes farmacológicos cambian (*Rubin Bressler, 2003*). Los efectos de la vejez en la actividad y expresión de muchos receptores son conocidos. Sin embargo, la influencia de la edad sobre los efectos farmacodinámicos de las drogas que actúan en esos receptores están menos establecidos (*Azarnoff, 1990*).

Por ejemplo, el efecto del verapamilo sobre el alargamiento del intervalo PR disminuye en la vejez (*Abernethy DR, 1993*). También hay cambios en el sistema beta adrenérgico con una regulación en baja de receptores adrenérgicos, niveles de noradrenalina plasmática elevada y respuesta de cAMP reducida a la estimulación adrenérgica, que puede explicar la pobre respuesta a los broncodilatadores en ancianos asmáticos (*Connolly MJ, 1995*). La respuesta cardiovascular a los agonistas adrenérgicos se ve afectada, con requerimiento de dosis mayores para iguales efectos farmacológicos (*Azarnoff, 1990*). Los receptores cardíacos beta-1 están regulados negativamente en aproximadamente un tercio, y la respuesta contráctil sistólica del músculo ventricular a la isoprenalina se reduce en un 46% (*White M, 1994*). Aunque los betabloqueantes son efectivos y se usan ampliamente en el tratamiento de la hipertensión, pueden ser menos eficaces que otros agentes antihipertensivos (*Messerli, 2002*). La dosis de midazolam para conseguir la sedación se reduce en un 50% en personas mayores, sin embargo, no hay cambios relacionados con la edad en la farmacodinamia de otros benzodiazepinas como alprazolam (*Pomara N, 1998*).

- Efectos adversos: El envejecimiento se asocia con un mayor riesgo de efectos adversos farmacológicos. De todos los factores que están asociados con este riesgo incrementado, se considera que la polifarmacia es el más importante (*Wynne,*

1994). Los costos de las reacciones adversas a los medicamentos en las personas mayores son bien reconocidos, estas constituyen entre la cuarta y la sexta causa de muerte en este grupo (*Lazarou J, 1998*), y aproximadamente del 5 al 10% de los ingresos hospitalarios (*Mjorndal T, 2002*). Por esto su manejo forma una parte significativa de la geriatría moderna (*Shenfield, 1995*).

Minimizar o evitar reacciones adversas en adultos mayores es de suma importancia, siendo necesarias algunas consideraciones a la hora de la prescripción para lograrlo, tales como: establecer diagnósticos de certeza que permitan la selección adecuada de drogas y establecer un período concreto de tratamiento, determinar el riesgo de la terapia vs los beneficios esperados, revisar el régimen farmacológico del paciente con frecuencia ya que otros médicos pueden estar prescribiendo las mismas u otras drogas creando la posibilidad de sobredosis o interacciones farmacológicas, minimizar el número de medicamentos utilizados para lidiar con el problema empleando la mínima dosis efectiva, entre otros (*Beers, 1997*).

3.1.6 EL ADULTO MAYOR Y EL CÁNCER.

Debido al envejecimiento de la población, el cáncer en el adulto mayor se ha convertido un problema cada vez más común en el mundo occidental (*Mathers CD, 2006*). La incidencia y mortalidad de la mayoría de los cánceres aumentan con la edad. Más del 60% de los cánceres y el 80% de las muertes por cáncer ocurren en el 12% de la población mayor de 65 años (*Yancik R, 2004*). Además, se estima que un 10-12% de la población mayor de 70 años tiene una historia previa de cáncer (*De Pinho, 2000*). Este aumento en la incidencia afecta a ambos sexos y se presenta en todos los tipos de cánceres estudiados, de forma particular el de mama en la mujer y el de próstata en el varón, siendo la primera causa de muerte en mujeres de 40 a 79 años y en varones de 60 a 79 años (*Jemal A M. T., 2005*). En la población mayor de 85 años, por su parte, la patología oncológica constituye la primera causa de muerte en ambos sexos (*Jemal A S. R., 2007*). La relación entre el envejecimiento y riesgo de cáncer es compleja y está lejos de ser entendida. El envejecimiento no puede ser considerado directamente como responsable del proceso carcinogénico, pero algunos mecanismos destacan la relación entre éste y el desarrollo de cáncer (*L. Repetto A. V., 2003*). Aquellos tumores que involucran relativamente pocas etapas carcinogénicas, como melanomas, tienen su pico de incidencia a edades tempranas, alrededor de los 45 años en mujeres y a los 60 años en

hombres, mientras que el cáncer de próstata o cáncer de piel no melanoma, que requieren numerosas etapas intermedias, aumentan después de los 80 años. (*Glass AG, 1989*) (*Balducci L P.-S. J., 1997*). La susceptibilidad de las células más viejas a los carcinógenos ambientales puede facilitar algunos cambios moleculares, como la formación de aductos de ADN, hipometilación de ADN e inestabilidad genética que favorecen el desarrollo de tumores, mientras que otros cambios como el acortamiento de los telómeros, actividad de telomerasa reducida y activación de la p16 anti oncogénico, pueden oponerse a la carcinogénesis (*Anisimov VN, 1995*) (*W H Liggett Jr, 1998*). También se ha reportado un aumento específico en la susceptibilidad a los carcinógenos del medio ambiente con el aumento de la edad, tanto en humanos como en roedores, a nivel de los tejidos cutáneo, linfático, hepático y nervioso (*Glass AG, 1989*).

Comprender el papel de la inmunosenescencia en el desarrollo del cáncer es complejo y nuestro conocimiento incompleto; en algunos casos, como linfomas y otros tumores altamente inmunogénicos, la inmunosenescencia puede favorecer el desarrollo del tumor, pero en otros casos, incluido el cáncer de mama, puede retrasar el crecimiento neoplásico (*Danay Saavedra Hernández, 2014*).

En general, los ancianos con cáncer experimentan un mayor riesgo relativo de muerte en comparación con los adultos jóvenes. En varios tipos de cáncer la tasa de supervivencia a 5 años es baja cuando se trata de adultos mayores, sin embargo, esto estaría relacionado más a la comorbilidad del paciente y otros factores que a la enfermedad en sí (*Núñez, 2017*). Lamentablemente, todavía hay varias barreras que limitan el tratamiento del cáncer en el anciano, pero la mayoría de ellos son potencialmente superables. Se han propuesto varias razones para explicar las diferencias en el manejo del cáncer en los ancianos, incluidas las habilidades de comunicación, problemas psicosociales y la experiencia de la enfermedad en sí misma, así como la experiencia de los médicos y actitudes familiares (*L. Repetto * A., 2003*).

3.1.7 INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN EL ADULTO MAYOR CON CÁNCER.

Edward Trimble y col., en su artículo “Representation of older in cancer treatment trials” sostienen que resulta crucial que mujeres y miembros de grupos minoritarios, como los adultos mayores, sean representados en los ensayos sobre el tratamiento del

cáncer, ya que en muchos tipos de tumores, los resultados difieren según variables epidemiológicas y biológicas. Además, la aplicabilidad clínica de los resultados de un ensayo de tratamiento depende en gran medida de si la muestra de pacientes representa todo el espectro de pacientes que tiene el tipo de cáncer que se está estudiando (*Edward L. Trimble, 1994*).

Sin embargo, hay múltiples estudios que indican que los ancianos están subrepresentados en los ensayos clínicos sobre patología oncológica.

Por ejemplo, en 2003 se publicó un estudio que evaluó la participación de personas mayores en ensayos de tratamiento del cáncer patrocinados por el Instituto Nacional de Cáncer. Sólo el 32% de los participantes fueron ancianos, en comparación con el 61% de mayores de 65 años dentro de los pacientes oncológicos en EEUU. Los ancianos estaban significativamente subrepresentados ($p.05$) en ensayos de melanoma de fase III; ensayos de fase II de tumores de SNC, gastroesofágicos, riñón y de cáncer de tejidos blandos; y en ensayos de fase II y III de mama, cérvix, cáncer colorrectal, cabeza y cuello, leucemia, y pulmón. Para todos los tipos de cáncer, el 25% de los participantes en ensayos de tumores en estadio temprano y el 41% de los participantes en ensayos para estadios tardíos eran ancianos, mientras que en la población el 57% de nuevos casos de cáncer en etapa temprana y el 65% de los nuevos casos de cáncer en etapa tardía ocurren en ancianos. Los ensayos con exclusiones por comorbilidades tenían proporciones aún más bajas de pacientes de edad avanzada (*Joy H. Lewis, 2003*).

De forma similar, la Comisión de Mujeres y Poblaciones Especiales del Grupo de Oncología del Sudoeste (SWOG) encontró que los pacientes de 65 años o más representaron el 25 % de los individuos incluidos en sus ensayos, en comparación con el 63% de mayores de 65 años en la población de EE. UU con cáncer ($P < 0.001$). Cuando el límite de edad se estableció en 70 años, los porcentajes fueron 13% y 47%, respectivamente ($P < 0.001$) y entre los 65 y 69 años fueron 12% y 16% ($P < 0,001$). Estas cifras indican que los pacientes que tenían 70 años de edad o más representaban gran parte del déficit en la inclusión en clinical trials, pero no la totalidad (*Laura F. Hutchins, 1999*).

¿Por qué las tasas de inscripción de pacientes de edad avanzada en ensayos de tratamiento para el cáncer son desproporcionadas? Hay varias razones posibles, dentro de las que se destacan:

- La renuencia de los médicos a derivar a los pacientes mayores para entrar en ensayos clínicos: Benson y col. encontraron, en una encuesta a oncólogos, que el

50% declaró a pacientes como no aptos para ensayos clínicos basándose sólo en la edad. (*Benson AB 3rd, 1991*). Kornblith describe que el 85% de los oncólogos encuentran como barreras para el ingreso de ancianos a ensayos clínicos la presencia de comorbilidad (16%), la probabilidad de cumplimiento deficiente (16%), toxicidad del tratamiento (14%) y la exclusión por criterios de elegibilidad (15%) (*Kornblith AB, 2002*). Yee y col. informaron resultados similares, ya que las razones principales de la reticencia de los médicos a inscribir pacientes ancianos en los ensayos en su estudio fueron: comorbilidades (28%), preocupación sobre toxicidad (50%) y preferencias del paciente / familia (25%) (*Yee KW, 2003*).

- Otra barrera para la participación podría ser las percepciones de los pacientes y familiares sobre la toxicidad de los tratamientos. Sin embargo, en el CALGB estudio, cuando a los pacientes de edad avanzada se les ofreció participar en un ensayo clínico, una proporción igual de sujetos mayores y más jóvenes aceptaron (*Kemeny MM, 2003*). Además, en una encuesta a mayores de 70 años se encontró que una gran proporción de pacientes expresó un fuerte deseo de recibir quimioterapia (*Extermann M A. G., 2003*).
- Una historia de malignidad previa generalmente excluye a un paciente de los ensayos. Como el riesgo de cáncer aumenta a lo largo de la vida, el paciente mayor es más probable que haya tenido una neoplasia maligna previa y, por lo tanto, no sea elegible para un ensayo de tratamiento para una malignidad posterior (*Edward L. Trimble, 1994*).
- Los estrictos criterios de exclusión pueden hacer a los pacientes de edad avanzada inelegibles en varios aspectos:
 - Estos pacientes tienen un promedio de cinco condiciones médicas coexistentes (*Fried LP B.-R. K., 1999*). Sin embargo, la comorbilidad no necesita ser una barrera a la inclusión, hay estudios en pacientes de edad avanzada con alta incidencia de comorbilidades que se han completado con éxito (*Gridelli C, 2003*).
 - De la mano con una alta incidencia de comorbilidades viene la polifarmacia y el riesgo de interacciones farmacológicas (*Jørgensen T, 2001*). Alrededor del 80% de los mayores de 65 años toman uno o más medicamentos a diario, y la mayoría toma dos o más. El riesgo de interacciones aumenta con el número de fármacos que se toman, y en pacientes que toman cinco fármacos diferentes se ha estimado que tienen un 50% de posibilidades de que se produzca una interacción, aumentando al 100% con siete o más drogas (*Karas, 1981*). Sin embargo, la polifarmacia no debería ser una barrera para la entrada en ensayos clínicos ya que es posible racionalizar los medicamentos para reducir

los números de tomas y/o cambiar los que tienen más probabilidades de interactuar con el fármaco del estudio (*Matti S. Aapro, 2005*).

- Los pacientes con insuficiencia renal o hepática son a menudo excluidos de los ensayos clínicos, lo que resulta en muchos ancianos excluidos. Si se realizan ajustes de dosis teniendo en cuenta los cambios farmacocinéticos esperados, se podrían incluir pacientes de edad avanzada, quizás formando un subgrupo de estudio para revelar ideas importantes sobre el uso de la droga en pacientes de edad avanzada (*Joy H. Lewis, 2003*).

Para Hutchins, a pesar de las barreras percibidas para incluir pacientes de edad avanzada en ensayos clínicos, en realidad hay pocos datos para apoyar su exclusión. Está demostrado que estos pacientes no sufren más toxicidad y que obtienen los mismos beneficios que sus contrapartes más jóvenes. Los medios más prometedores para mejorar la representación de este grupo están relacionados con ampliar los criterios de inclusión al estado funcional y comorbilidades (*Laura F. Hutchins, 1999*). Además, ensayos específicamente dirigidos a personas mayores podrían determinar las variables farmacocinéticas en los ancianos, lo que sería de un valor incalculable para personalizar los tratamientos con precisión en estos individuos (*Matti S. Aapro, 2005*).

3.1.8 MANEJO DEL ADULTO MAYOR CON CÁNCER.

El manejo de la persona mayor con cáncer se basa en el reconocimiento de aquellos pacientes que pueden beneficiarse más del tratamiento estándar y su diferenciación de aquellos en quienes los riesgos terapéuticos abrumen los beneficios potenciales y de la posibilidad de contar con servicios médicos, psicológicos y sociales que pueden mejorar la tolerancia a la quimioterapia. Ni la edad cronológica ni las pruebas de laboratorio resultan útiles a la hora de decidir. (*Lodovico Balducci, 2000*).

Actualmente, las mejores estimaciones de la reserva funcional individual y de la esperanza de vida pueden ser proporcionadas por una evaluación geriátrica integral (CGA), atendiendo a la naturaleza multidimensional del envejecimiento (*Extermann M A. M., 2000*). En el manejo de la persona mayor con cáncer, el valor de la CGA incluye:

- Evaluación de la comorbilidad que puede hacer a los individuos más susceptibles a las complicaciones de la quimioterapia, reducir la expectativa de vida, y ser un factor pronóstico individual en el paciente con cáncer.

- Muchas condiciones comórbidas pueden ser revertidas o mejoradas, y la quimioterapia ser más segura bajo estas circunstancias. *(Piccirillo JF, 1996)*
- Evaluación de las condiciones socioeconómicas que pueden evitar el cumplimiento de la terapia o aumentar el riesgo de complicaciones. Esto incluye la insuficiencia de transporte y cuidado en el hogar, así como incapacidad para obtener ayuda oportuna en caso de complicaciones graves. *(Corcoran, 2000)*
 - Evaluación de la dependencia funcional y reconocimiento de la fragilidad, una condición en la cual la mayoría de la reserva funcional se agota y el objetivo del tratamiento es la paliación. La evaluación de la función debe incluir actividades de la vida diaria (ADL) y actividades instrumentales de la vida diaria Vivir (IADL) además del estado de rendimiento. ADL incluyen traslado, arreglo personal, continencia, uso del baño, vestirse y alimentarse. Las IADL incluyen el uso del transporte, administración de dinero, compras, tomar medicamentos y poder proporcionar sus propias comidas. *(Balducci L S. G., 2000)*. La dependencia se asocia a una menor tolerancia a la quimioterapia y pobre expectativa de vida, en general, menor a 3 años *(Reuben DB, 1992)*.
 - Evaluación de las condiciones emocionales y cognitivas, como como depresión y trastornos de la memoria, que pueden interferir con la comprensión y aceptación de planes de tratamiento *(Eagles JM, 1990)*.
 - Alguna estimación bruta de la esperanza de vida, basada en el estado funcional, comorbilidad, cognición, presencia o ausencia de síndromes geriátricos. Esta estimación es crítica antes de instituir tratamientos cuyos beneficios pueden verse solo años más tarde, como los tratamientos adyuvantes para el cáncer de mama o el cáncer colorrectal, tratamiento primario del cáncer de próstata, o de la mielodisplasia. *(Lodovico Balducci, 2000)*

El estado nutricional es otro factor que evaluar. Algún grado de desnutrición proteico / calórica está presente en aproximadamente 20% de las personas de 70 años o más. En presencia de cáncer, la prevalencia y el riesgo de desnutrición son mayores. *(Xavier Hébuterne, 2014)*. La desnutrición en los ancianos tiene múltiples causas, incluyendo un umbral disminuido para el sabor amargo, aumento del umbral para el sabor dulce, disminución de la secreción gástrica, olvido, movilidad limitada, pobreza y se asocia con una serie de complicaciones, incluida una mayor toxicidad a la quimioterapia. Con intervención oportuna la desnutrición puede prevenirse o revertirse. *(Aslani A, 2000)*

La polifarmacia es un problema común en los ancianos y puede estar asociado con una serie de complicaciones como las interacciones farmacológicas. La eliminación de medicamentos innecesarios puede reducir el riesgo de complicaciones y gastos del tratamiento. *(Madelaine Serra Urra, 2013)*

El apoyo social adecuado es esencial para varios aspectos del tratamiento incluyendo transporte, manejo de emergencias durante la quimioterapia, asistencia emocional y física al paciente durante el tratamiento *(Vega, 2009)*. El resultado del tratamiento del paciente mayor con cáncer puede basarse en la identificación y selección del cuidador familiar ya que problemas relacionados con el cuidador son comunes en este grupo, por lo cual el médico necesita ser sensible a estos problemas y proporcionar asesoramiento para mantener un cuidador efectivo. *(Erika Coyotl, 2015)*

Además de considerar la edad cronológica, fragilidad, de realizar cuando es posible CGA, de analizar comorbilidades, antes de indicar un tratamiento oncológico en pacientes mayores es necesario:

- Definir el objetivo de la quimioterapia: En pacientes frágiles, o con considerable comorbilidad, el tratamiento de soporte sólo es a menudo el mejor curso de acción, incluso cuando los tumores son potencialmente curables. En el entorno curativo o adyuvante, es importante tratar de mantener la intensidad de la dosis, sin embargo, las reducciones o retrasos, son frecuentes, y pueden poner en peligro el beneficio del tratamiento. *(Bonadonna G, 1981)*. Para la situación paliativa de una enfermedad metastásica incurable, se deben hacer más esfuerzos para evitar la toxicidad *(Hryniuk W, 2004)*.
- Conocer características específicas de los quimioterapéuticos que sugieran la necesidad de modificar la dosis: en los ancianos hay cambios fisiológicos que pueden influir en la farmacocinética de las drogas empleadas haciendo necesarios, por ejemplo, ajustes de dosis. Sin embargo, éste es un enfoque no validado desde ensayos clínicos *(Wildiers H, 2003)*.
- Individualización del tratamiento ya que existe una tremenda heterogeneidad dentro de la población de edad avanzada. *(Balducci L. , 2001)*.
- Considerar la posibilidad de una terapia menos tóxica: alternativas como la terapia hormonal o nuevos enfoques moleculares resultan esperanzadores en ancianos porque carecen de los frecuentes efectos secundarios asociados con los fármacos citotóxicos clásicos *(Chen H, 2003)*.
- Considerar el uso de agentes de apoyo o protección. Los pacientes mayores de 65 años podrían tener un mayor riesgo de neutropenia febril y, por lo tanto, debe ser

evaluado el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias cuando se empleen esquemas neutropenizantes. Los niveles de hemoglobina deben mantenerse a 12 gr/l o más, por ejemplo, con eritropoyetina o transfusiones. *(Smith TJ, 2006).*

- Verificar la función renal: Antes de la terapia farmacológica es necesaria la evaluación y optimización del estado de hidratación y de la función renal para establecer cualquier requerimiento de ajuste de dosis con técnicas precisas como la evaluación del clearance de creatinina con los métodos de The Cockcroft– Gault *(Wildiers, 2007).*

3.1.9 QUIMIOTERAPIA EN ADULTOS MAYORES.

La quimioterapia es la piedra angular del tratamiento para muchas entidades tumorales. Sin embargo, está asociada con efectos secundarios graves, incluso cuando se aplican regímenes de dosis no estándar *(Lichtman SM S. J., 2000).* Históricamente ha habido una tendencia a considerar que las personas mayores tienen poca tolerancia a la quimioterapia y, en consecuencia, muchos pacientes de edad avanzada con cáncer han sido subtratados por miedo a toxicidad excesiva *(Fentiman IS, 1990).* Sin embargo, existe poca evidencia en estudios clínicos de que los adultos mayores deben tratarse con dosis más bajas de agentes antineoplásicos y los resultados sobre toxicidad en este grupo de paciente son dispares. *(Ikuo Sekine, 1998)*

Tanto los efectos tóxicos como terapéuticos de los fármacos dependen, en parte, de la intensidad y la duración de la exposición a los mismos. La exposición a drogas se ve afectada por los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción *(John V1, 2003).* Es bien sabido que estos procesos son influenciados por cambios fisiológicos de los órganos con el envejecimiento, como se mencionó anteriormente *(Montamat SC, 1989).* Sin embargo, solo hay escasos estudios en humanos sobre farmacocinética de agentes antineoplásicos en ancianos y la información al respecto es limitada *(Lichtman SM S. J., 2000).*

La absorción de la mayoría de los agentes antineoplásicos administrados por vía oral no parece cambiar con la edad, a pesar de la alteración de la secreción ácida y disminución de la superficie de absorción, del flujo sanguíneo esplácnico y de la motilidad gastrointestinal que afectan a los ancianos *(Balducci L P. M., 2003).*

La disminución en la masa magra corporal y en el agua corporal total, y un aumento de la grasa corporal, son alteraciones de la composición corporal bien documentadas en ancianos que afectan el volumen de distribución y la semivida de eliminación de un fármaco, como se explicó previamente (*Lichtman SM S. J., 2000*). Así, por ejemplo, el clearance de la doxorubicina (cuya farmacocinética está asociada a su unión a los tejidos) disminuye significativamente con la edad (*Christman K M. H., 1992*). Por su parte, el volumen de distribución y la vida media de ifosfamida y etopósido aumentan, probablemente porque estas drogas son lipofílicas y se acumulan fácilmente en los tejidos ricos en lípidos (*Christine C. Davis, 2015*).

Para los agentes que circulan altamente unidos a proteínas plasmáticas, como etopósido, doxorubicina, metotrexato, platino y taxanos, una disminución en el nivel de albúmina puede aumentar la concentración de la fracción libre del fármaco total en el plasma (*Grandison MK, 2000*). Otro factor asociado con un cambio en la distribución es la anemia que presentan muchos ancianos, por la unión de algunos medicamentos a los eritrocitos (p. ej., antraciclinas, y oxaliplatino) (*Ikuo Sekine, 1998*).

La daunorrubicina y su metabolito activo daunorrubicinol son eliminados por metabolismo hepático principalmente, se demostró que el área bajo la curva del Daunorubicinol aumenta en 2-4 veces en pacientes de más de 60 años. El área bajo la curva de la mitomicina también aumenta con la edad, probablemente debido al metabolismo hepático alterado de la droga (*Kivisto KT, 1995*). Existen controversias sobre los cambios en el metabolismo hepático relacionadas con la edad en el caso de la epirubicina, paclitaxel, ciclofosfamida, fluoropirimidinas, sales de platino, everolimus, o lapatinib. En general se considera que no existen modificaciones en su metabolismo y no son necesarias reducciones de dosis en adultos mayores (*Marie-Rose B.S. Crombag M. J., 2016*).

Tanto la estructura como la función renal se deterioran con el envejecimiento y, por lo tanto, la eliminación de medicamentos que lo hacen principalmente por este órgano. El área bajo la curva de cisplatino, tanto para platino ultrafiltrable como platino total en plasma, se incrementa significativamente con la edad. La vida media de eliminación del metotrexato está inversamente relacionada con el aclaramiento de creatinina y se prolonga en los ancianos, mientras que el aclaramiento de fluorouracilo, paclitaxel y topotecan no parecen verse afectados por la edad. (*Ikuo Sekine, 1998*)

3.1.9.1 ¿ES PEOR LA TOLERANCIA A LA QUIMIOTERAPIA EN EL ADULTO MAYOR? ¿HAY MAYOR TOXICIDAD?

En revisiones de varias series de pacientes tratados en grandes ensayos clínicos no se logró documentar una relación entre edad y toxicidad por quimioterapia (*Ibrahim N, 1993*) (*Newcomb PA, 1993*).

A modo de ejemplo, en un ensayo del Illinois Cancer Center, por ejemplo, se observó que los mayores de 65 años terminaron el tratamiento antes de completar el primer ciclo con más frecuencia que los más jóvenes, pero, globalmente los añosos recibieron más ciclos. A medida que aumentó la edad, el número de pacientes que recibió una dosis escalada disminuyó. Si bien no se detectaron diferencias significativas cuando se analizaron interrupciones del tratamiento o número de días de retraso y reducciones de dosis, hubo una clara tendencia en los pacientes mayores a recibir más reducciones de dosis. Respecto a las toxicidades no hubo diferencias, salvo en la toxicidad hematológica que fue más frecuente y grave en mayores de 65 años (*Susan Giovanazzi-Bannon, 1994*). En 2006 se publicó un ensayo retrospectivo sobre manejo, toxicidad y resultados terapéuticos en pacientes mayores de 65 años con metástasis de cáncer de pulmón, mama y colorrectal. El 80% recibió tres o más ciclos de quimioterapia. Los regímenes empleados no fueron diferentes de los estándares y se usaron dosis plenas, con una mediana en la intensidad de dosis superior al 85% de lo planificado. El tratamiento se interrumpió antes de completar el número planificado de ciclos en el 46%. La razón principal fue progresión de la enfermedad, sólo el 6% por toxicidad. Se produjeron efectos secundarios de grado 3 o 4 (excluida la alopecia) en un 25%, la incidencia de neutropenia grave fue del 14% y de neutropenia febril 2%. La anemia severa y la trombocitopenia fueron poco frecuentes. Las toxicidades no hematológicas graves fueron diarrea, neurotoxicidad, fatiga y náuseas / vómitos. La mielosupresión fue más frecuente en ancianos (20% vs 14% en más jóvenes, $p = 0,10$). La incidencia de efectos adversos no fue diferente de los observados en una cohorte coincidente, aunque de pacientes menores de 65 años (*George Pentheroudakis, 2008*).

Estos resultados sugieren que pacientes añosos relativamente fit pueden tolerar esquemas modernos de quimioterapia, incluso para enfermedad avanzada, manteniendo una correcta intensidad de dosis (*Ikuo Sekine, 1998*).

3.1.9.2 ¿HAY TOXICIDADES QUE SE PRESENTAN CON MAYOR FRECUENCIA EN EL ADULTO MAYOR QUE EN JÓVENES?

- **Mielosupresión:** Varios estudios fase III han demostrado que el riesgo aumenta con la edad a partir de los 65 años, debido a una reducción en la capacidad de recuperación hematopoyética (**Balducci L. , 2003**).
 - En estudios realizados en adultos mayores con linfomas se evidenció que el riesgo de mielosupresión de grado 3 y 4 aumenta con la edad, siendo de un 50% después de los 70 años; que después de esta edad regímenes como el CHOP y esquemas similares están asociados con una mortalidad significativa que varía de 5% al 30% y que los factores de crecimiento hematopoyéticos parecen eficaces para reducir el riesgo de neutropenia y neutropenia febril (**Bastion Y, 1997**) (**Bertini M, 1996**). En el caso de los tumores sólidos, incidencia de mielotoxicidad no parece diferir entre pacientes de edad avanzada y más jóvenes, pero es más grave en mayores de 70 años que reciben drogas como mitomicina, etopósido, metotrexate, vinblastina y doxorubicina (**Kubota K, 1997**).
 - Estudios sobre el impacto de la mielosupresión en los ancianos han encontrado una mayor incidencia de neutropenia severa y sus complicaciones en pacientes mayores (**Balducci L. , 2003**). En ensayos sobre quimioterapia en cáncer de mama metastásico, la incidencia de neutropenia febril potencialmente mortal en pacientes de edad avanzada fue el doble que en los más jóvenes, y las únicas muertes por sepsis relacionadas con el tratamiento estaban en el grupo de mayor edad (**Christman K M. H., 1992**). Estudios demostraron que la tasa de hospitalización por neutropenia febril en pacientes de 65 años o más fue casi el doble que en los más jóvenes (28% vs 16%) y la duración de la hospitalización fue un 30% mayor (**Lyman GH, 2003**). El uso de factores de crecimiento de colonias profiláctico parece ser la mejor estrategia establecida para mejorar el tratamiento en este grupo de pacientes, ya que reduce la duración de la neutropenia y de las hospitalizaciones, sin afectar la sobrevida global. (**NCCN, Older Adult Oncology, 2019**).
 - La incidencia de trombocitopenia, por ejemplo, en adultos mayores tratados con cisplatino es mayor que en la población más joven (**Athanassios Argiris, 2004**). Reducciones de dosis y/o interrupciones del tratamiento suelen ser necesarios en pacientes con trombocitopenia grave (**Balducci L. , 2003**).
 - La anemia es un factor de riesgo para la toxicidad a la quimioterapia. También se asocia con enfermedad cardiovascular, ICC, muerte coronaria, demencia, y

con la pérdida de función multidimensional en ≥ 70 años y con tasas más altas de discapacidad en individuos ≥ 65 años con cáncer. En pacientes con anemia severa, las transfusiones de sangre son necesarias para prevenir consecuencias clínicas graves (*NCCN, Older Adult Oncology, 2019*).

- **Infecciones:** los pacientes de edad avanzada pueden estar predispuestos al desarrollo de procesos infecciosos durante la quimioterapia debido a un deterioro de la función inmune, y al desarrollo de neutropenia por toxicidad farmacológica. A pesar de la disfunción relacionada con la edad en el sistema inmune, hay poca evidencia de que la incidencia de infecciones durante la quimioterapia aumente con la edad. (*Balducci L. , 2003*). Dixon y col. mostraron que un 10% de los menores de 60 años y un 47% de los mayores que recibieron quimioterapia para cáncer de pulmón de células pequeñas presentaron neumonías como complicación, aunque la incidencia de neutropenia prolongada no difirió entre los dos grupos de edad (*Dixon CL, 1984*). Una mayor incidencia de infecciones graves y muerte como resultado de sepsis se observó en ancianos durante el tratamiento de leucemia según Dixon y Glucksberg (*Dixon CL, 1984*) (*Glucksberg H, 1981*). En otras neoplasias malignas, sin embargo, no se han observado diferencias en la presencia de infecciones según la edad (*Balducci L. , 2003*).
- **Cardiotoxicidad:** La American Society of Clinical Oncology identifica los siguientes factores de riesgo para la disfunción cardíaca en pacientes oncológicos: edad avanzada (mayor a 60 años), antraciclinas en dosis altas, radioterapia, presencia de factores de riesgo cardiovascular, función cardíaca baja límite, enfermedad valvular e historia de infarto de miocardio (*Armenian SH, 2016*). Los efectos cardiotóxicos de la quimioterapia pueden ser agudos, como cambios en el electrocardiograma, arritmias, isquemia y pericarditis y / o síndromes similares a miocarditis, o pueden ser crónicos, como disfunción ventricular. Además, las terapias contra el cáncer también pueden tener efectos indirectos, como alteraciones en la presión arterial, o pueden causar anomalías metabólicas que posteriormente aumentan el riesgo de eventos cardíacos (*Melissa K. Accordini, 2014*). Las terapias con mayor riesgo de cardiotoxicidad en adultos mayores incluyen antraciclinas, trastuzumab, fluoropirimidinas, y RT (*NCCN, Older Adult Oncology, 2019*). Los pacientes mayores de 65 años tienen el doble de riesgo de desarrollar ICC inducida por doxorrubicina en comparación con pacientes más jóvenes. A dosis altas, de 400 mg / m², la probabilidad se triplica (*Aapro M, 2011*). Por esto, no se recomienda emplear dosis superiores a 300 mg/m² en mayores de

70 años (*Ikuo Sekine, 1998*). Estudios han demostrado menor cardiotoxicidad en adultos mayores con el empleo de epirrubicina o doxorubicina liposomal, sin afectar la efectividad del tratamiento (*Prajwal Reddy, 2017*). En cuanto al trastuzumab, en un estudio de 9.535 pacientes con cáncer de mama, se demostró que los tratados con trastuzumab tuvieron una mayor incidencia de cardiotoxicidad en comparación con los no tratados con trastuzumab: 29,4% vs 18,6%. Además, se observó un aumento en el riesgo con la edad, duplicándose a partir de los 60-65 años, y con la presencia de cardiopatía preexistente (*Chavez-Mac Gregor M, 2013*). A pesar de esto no se recomiendan terapias reducidas en este grupo de pacientes, dada la efectividad del fármaco (*Prajwal Reddy, 2017*). Las fluoropirimidinas se asocian con un riesgo de cardiotoxicidad del 4-7%, que consiste en angina, hipertensión, y arritmias principalmente. Este riesgo es 5,5 veces mayor en pacientes con comorbilidades cardíacas preexistentes y se relaciona con la dosis. Se considera que los adultos mayores tienen más riesgo por la mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (*Prajwal Reddy, 2017*). En un estudio retrospectivo que incluyó a 6,937 pacientes de ≥ 65 años con CCR, no se observó asociación entre bevacizumab e ICC o muerte cardíaca. El bevacizumab se asocia con un aumento en el riesgo de eventos tromboembólicos arteriales, siendo la edad mayor de 65 años un factor predisponente (*Panagiota Economopoulou, 2015*). Para otros agentes citotóxicos, no existe una correlación probada entre la edad y el grado de cardiotoxicidad (*NCCN, Older Adult Oncology, 2019*).

- Toxicidad pulmonar: La incidencia de toxicidad pulmonar por antineoplásicos es variable, en parte debido a los diferentes criterios diagnósticos empleados y a la dificultad para excluir otras causas como infecciones (*Ginsberg SI, 2002*). Dentro de los múltiples fármacos antineoplásicos que causan toxicidad pulmonar, solo está demostrado que la bleomicina está asociada con una mayor toxicidad en los ancianos. Los factores de riesgo establecidos para la toxicidad pulmonar por bleomicina son edad mayor a 70 años, dosis acumulada superior a 450 unidades, radioterapia torácica y una alta concentración inspirada de oxígeno. Esta toxicidad ocurre en el 10 a 50% de los pacientes con uno o más de estos factores (*Parvinen LM, 1983*).
- Neurotoxicidad: la quimioterapia puede inducir neurotoxicidad central o periférica. Algunos autores consideran que esta toxicidad está relacionada con la edad, pero otros estudios no encontraron una asociación significativa entre

neurotoxicidad y la edad tras los ajustes de dosis por insuficiencia renal (*Ikuo Sekine, 1998*). Alkaloides de la vinca, terapias a base de platino y taxanos inducen neurotoxicidad periférica caracterizada por parestesias, pérdida de reflejos tendinosos profundos, pérdida de sensibilidad al tacto y debilidad, generalmente en este orden. Este tipo de neuropatía es más común en personas mayores, para quienes puede ser particularmente devastadora, al precipitar la dependencia funcional (*Marshall, 2017*). Metotrexato, citarabina e ifosfamida están asociados con neurotoxicidad central caracterizada principalmente por desórdenes cognitivos. Las dosis altas de citarabina también pueden causar un síndrome cerebeloso agudo, cuya incidencia aumenta con la edad (*Rubin EH, 1992*). La pérdida auditiva asociada con la administración de cisplatino también puede verse afectada por la edad (*Takumida, 2009*).

- **Nefrotoxicidad:** La tasa de filtrado glomerular disminuye con la edad, y la prevalencia de insuficiencia renal es particularmente alta en la población añosa, haciendo de la nefrotoxicidad una preocupación importante a la hora de iniciar quimioterapia en los adultos mayores. Sin embargo, en ausencia de un deterioro previo de la función renal, no hay evidencias de aumento en la nefrotoxicidad dependientes de la edad (*Ikuo Sekine, 1998*). En el caso del cisplatino, está demostrado que puede ser administrado con seguridad en dosis de 60-100 mg/m² en pacientes añosos (*Lichtman SM B. M., 1992*).
- **Mucositis:** para todos los agentes antineoplásicos que interfieren con la división celular, mucosa oral es uno de los tejidos diana más comúnmente afectados. Por esto, la mucositis es una complicación casi universal de la quimioterapia, relacionada principalmente con drogas como fluoropirimidinas, metotrexato, doxorubicina, y bleomicina (*Carlson, 2001*). La depleción de las células madres de la mucosa relacionada con la edad lleva a una renovación tardía del epitelio haciendo que la mucositis sea más frecuente, grave y prolongada en personas mayores. La mucositis ha sido letal en aproximadamente el 10% de pacientes de 65 años y mayores en los protocolos de tratamiento inicial que involucran 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (*Stein BN, 1995*). Hay otros ensayos clínicos donde, sin embargo, no se demuestra un mayor grado de esta complicación en los ancianos que en los pacientes jóvenes (*Guggenheimer J, 1997*).

- Náuseas y vómitos: Las personas mayores tienen una posible disminución del riesgo de náuseas y vómitos relacionados con quimioterapia debido al hecho de que a menudo se tratan con fármacos menos emetogénicos y a que la edad avanzada es protectora (*Jakobsen JN, 2009*). Sin embargo, los pacientes mayores pueden tener un mayor riesgo de toxicidad por antieméticos debido a la edad (*Ballatori, 2010*).
- Diarrea: es un efecto secundario bien reconocido asociado con una serie de agentes quimioterapéuticos, particularmente fluorouracilo e irinotecán, altamente empleados en adultos mayores. Hay estudios que describen un aumento en la frecuencia de diarrea grado 3-4 en paciente mayores de 70 años respecto a los más jóvenes (*Hu CY, 2012*). La pérdida de líquidos y electrolitos asociada con diarrea persistente y severa puede conducir a la deshidratación, insuficiencia renal y desequilibrio electrolítico, y para su manejo requerir reducciones de dosis, retraso en la terapia, o interrupción de la quimioterapia (*NCCN, Older Adult Oncology, 2019*).

3.2 OXALIPLATINO

El oxaliplatino pertenece a una nueva clase de platinos, de tercera generación, que se propuso como un posible antineoplásico a finales de la década del 70 (*Y. Kidani, 1978*). Sin embargo, recién después de cuatro grandes ensayos de Fase III, a principios del año 2000, que demostraron el beneficio del tratamiento con oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo y leucovorina en el cáncer de colon metastásico, el oxaliplatino recibió la aprobación de la FDA (*Kelland, 2007*).

3.2.1 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.

3.2.1.1 ESTRUCTURA Y MECANISMO DE ACCIÓN.

Se trata de un compuesto en el cual el átomo central de platino está rodeado de un grupo oxalato y un 1,2-diaminociclohexano en posición trans. Es un enantiómero que actúa sobre el ADN produciendo enlaces alquílicos que llevan a la formación de puentes intercatenariarios e intracatenariarios e inhiben la síntesis y replicación posterior del ADN y, secundariamente, la síntesis del ARN y proteínas celulares (*Raymond E F. S., 1998*).

La captación celular es un paso crítico en su mecanismo de acción (*Hall MD, 2008*). De igual importancia es la capacidad de las células para exportar el platino, siendo el flujo de salida un mecanismo por el cual las células pueden volverse resistentes a su acción; la exportación, además, media los efectos secundarios tóxicos de la droga (*Jung Y, 2007*). La difusión pasiva es la ruta principal por la cual el oxaliplatino se acumula en las células. A diferencia de la difusión pasiva, la utilización de transportadores de membrana permite la unión selectiva a las células tumorales y, por lo tanto, la reducción de efectos secundarios tóxicos en los casos en que el transportador se exprese preferentemente en tejidos tumorales (*Binks, 1990*). Los transportadores de cobre Ctr1, Ctr2, ATP7A y ATP7B, así como el ATOX1 han sido implicados en la regulación de los platinos en células de mamíferos; sin embargo, el mecanismo por el cual estos transportadores interactúan con las drogas sigue siendo desconocido (*Lippard, 2002*). Los transportadores de cationes orgánicos (OCT1-3; SLC22A1-3) y los antiportadores de extrusión de múltiples drogas y toxinas (MATE; SLC47) se denominan poliespecíficos porque transportan una amplia gama de compuestos, tanto endógenos como exógenos, incluyendo a las sales de platino. Tanto

los OCT como los MATE se expresan altamente en los órganos excretores (hígado, riñones), pero no todos los sustratos transportados por los OCT son buenos sustratos para MATE. Esta unión diferencial está vinculada con la toxicidad farmacológica y proporciona una justificación de por qué algunos agentes de platino son nefrotóxicos y otros no (*S. Harrach, 2015*). A diferencia del cisplatino, el oxaliplatino exhibe baja nefrotoxicidad. Por lo tanto, se podría esperar que no se transporte por los OCT. Sin embargo, interactúa fuertemente con hOCT2, que se expresan principalmente en riñón. Se cree que la captación de platino a través de los OCT no es tóxica cuando se combina con un efectivo transportador de eflujo. Este transportador, identificado como hMATE-2, localizado en tejido renal, es específico para oxaliplatino, no para cisplatino, explicando la nefrotoxicidad diferencial entre ambas drogas (*Takehiro Kanou, 2004*). La observación de que el oxaliplatino pero no el cisplatino es un sustrato para hOCT3, que se expresa entre otras ubicaciones en el intestino, llevó a postular que la citotoxicidad del oxaliplatino contra las células del cáncer de colon surge, al menos en parte, de la expresión de hOCT3 en esta ubicación. Además, estudios recientes han indicado una correlación entre la expresión de hOCT3 en colon y tejidos rectales neoplásicos versus no neoplásicos, con un nivel 9.7 veces mayor reportado en el tejido derivado de pacientes con cáncer de colon sobre sus contrapartes no neoplásicas (*Vaisman A, 1998*).

Es ampliamente conocido que el platino llega al núcleo celular sin ser desactivado y forma principalmente aductos covalentes en la posición N7 de las bases de purina adenina y guanina, después de lo cual se forman enlaces cruzados intra e intercatenarios (*Jung Y, 2007*). Cada aducto de platino distorsiona y desenrolla la estructura de doble cadena de ADN al que está unido de una manera única, inhibiendo la síntesis del mismo y la división celular. A concentraciones de $\leq 5\mu\text{M}$, la síntesis de ADN se inhibe selectivamente, mientras que a concentraciones de $> 25\mu\text{M}$, la síntesis de ADN, ARN y de proteínas se bloquea (*Harder HC, 1970*). Existe un mecanismo para evitar las lesiones en el ADN por oxaliplatino que es la síntesis de proteínas de translesión (TLS). Las polimerasas TLS desplazan a la polimerasa de replicación, e incorporan nucleótidos opuestos a nucleótidos dañados en la cadena de plantilla. Diferencias en la geometría de la solución de aductos de ADN de cisplatino y oxaliplatino explica la eficiencia diferencial de TLS, que evitan las lesiones de oxaliplatino más fácilmente que las del cisplatino (*Raymond E F. S., 1998*). Del mismo modo que las ADN polimerasas, las ARN polimerasas que transcriben el ARNm codificado en el ADN son bloqueados eficientemente por aductos de platino funcionales. De hecho, la inhibición de la transcripción es el mecanismo principal por el cual las sales de platino ejercen su acción, deteniendo el ciclo celular en las fases G2 / M, lo que resulta de una falla celular para transcribir los genes necesarios para entrar en mitosis (*Lippard, 2002*). La

inhibición de la polimerasa I puede ser responsable del estrés ribosomal al que se le atribuyen las propiedades anticancerígenas del oxaliplatino. Este estrés induce la sobreexpresión de las subunidades Rpl II (componente esencial del ribosoma) que evitan interactuar con el gen supresor tumoral p53. Tal es así que después del tratamiento con oxaliplatino está demostrado que se produce un descenso en la expresión del p53 (*Faivre S, 1998*).

3.2.1.2 FARMACOCINÉTICA

- Distribución: se distribuye en plasma principalmente y se acumula en eritrocitos, los cuales actúan como reservorio, particularmente a dosis de 130 mg/m² y en menor medida a dosis de 85 mg/m². Sin embargo, las células sanguíneas solo representan un compartimento menor para la distribución (*Graham M. G.-L.-C., 1998*). Al final de la perfusión (2 h), aproximadamente el 15% del platino está presente en la sangre, el 85% restante se distribuye desde el plasma a los tejidos o se elimina por vía urinaria (*Graham M. B., 1998*). El volumen de distribución en el plasma ultrafiltrable es relativamente alto 582+/-261 lts, lo que puede estar relacionado con la naturaleza lipofílica de los complejos de platino DACH y la posterior unión irreversible a proteínas, ADN, y otras macromoléculas celulares. La unión a proteínas plasmáticas es moderada, el 85–88% del platino se une dentro de 5hs. (*Martin A. Graham, 2000*)
- C_{MAX} Y AUC: Después de una dosis de 130 mg / m² infundida durante 2 h, los valores medios de C_{max} están en el rango de 2.59 –3.22 mg/ml y los valores medios de AUC en el rango de 50.4– 71,5 mg /mlzh, aumentando proporcionalmente al aumento de dosis. La prolongación de la infusión de 2 a 6 h se ha utilizado para evitar las disestesias laringofaríngeas agudas observadas en ciertos pacientes. La prolongación la infusión de 1 a 6 y 12 h disminuyó la C_{max} media en aproximadamente 56 y 71%, respectivamente. Tras la administración de múltiples dosis (130mg/m² cada 3 semanas por 5 ciclos) no se observa acumulación en el plasma ultrafiltrado, siendo escasa la acumulación en plasma y células sanguíneas. Lo mismo sucede con el empleo de múltiples dosis de 85 mg/m² cada dos semanas (*Graham M. B., 1998*).

- **Metabolismo:** El oxaliplatino se somete a una serie de conversiones espontáneas no enzimáticas en fluidos biológicos, un proceso denominado biotransformación de drogas. Estas reacciones consisten en el desplazamiento del grupo oxalato por H₂O y nucleófilos endógenos, como Cl⁻ y HCO₃⁻. Así se forman especies reactivas transitorias, incluyendo dicloro, monoclouro, y platino diaquo-DACH, que pueden formar complejos con aminoácidos, proteínas, ADN y otras macromoléculas en plasma y tejidos. Los estudios preclínicos de citotoxicidad indican que el monoclouro, el dicloro y el platino diaquo-DACH representan las principales especies de platino citotóxicas en la circulación sistémica, mientras que los complejos de platino conjugado carecen de actividad citotóxica (*Shackleton, 1997*). Estudios que investigan el metabolismo del oxaliplatino por extractos de microsomas hepáticos humanos indicaron que oxaliplatino no es un sustrato de las CYP450 in vitro (*Brandl, 1998*).
- **Excreción:** La eliminación se produce principalmente por orina. El clearance de platino del plasma ultrafiltrable es relativamente alto, con estimaciones que van desde 9.34 +/- 2.85 a 10.1 +/- 3.07 litros/hr a 130 mg/m² y de 18.5 +/- 4.71 litros/hr a 85 mg / m². Se ha demostrado que la excreción se correlaciona significativamente con la tasa de filtrado glomerular, indicando que la filtración glomerular es un mecanismo principal de eliminación (*Misset J. L., 1995*).
- **Vida media:** el oxaliplatino tiene una corta vida media inicial en el plasma ultrafiltrado (16hs), que probablemente representa la eliminación rápida del oxaliplatino intacto y del platino reactivo dicloro, monoclouro y diaquo-DACH intermedios de los tejidos y / o la eliminación de la circulación sistémica por filtración glomerular. Además, presenta una larga vida media terminal que probablemente representa la lenta liberación del platino conjugado con aminoácidos de bajo peso molecular después de la degradación de macromoléculas, como las proteínas (273hs). La eliminación del platino de los eritrocitos requiere de unos 48 días. (*Martin A. Graham, 2000*)

3.2.1.3 INTERACCIONES:

- No se han observado interacciones farmacocinéticas entre 85 mg/m² de oxaliplatino y 5-fluorouracilo en infusión en pacientes tratados cada 2

semanas, pero si se ha observado un aumento en la concentración plasmática del 5-fluorouracilo en aproximadamente un 20% con dosis de 130 mg/m² de oxaliplatino cada 3 semanas. Estudios in vivo, tanto en animales como en el hombre, demostraron sinergia cuando el oxaliplatino se asoció con 5 fluorouracilo (*Raymond, 1997*).

- In vitro, el oxaliplatino no fue desplazado de su unión a proteínas plasmáticas por los siguientes medicamentos: eritromicina, salicilatos, valproato de sodio, granisetron y paclitaxel (*Graham M. G.-L.-C., 1998*).
- Los taxanos pueden aumentar la toxicidad del oxaliplatino cuando se administran antes que este (*Faivre, 1999*).
- El oxaliplatino no es metabolizado ni inhibe las enzimas de citocromo p 450, por lo tanto, no se esperan interacciones entre fármacos a nivel del citocromo p 450 (*Martin A. Graham, 2000*).
- Su eliminación puede ser reducida por la administración de compuestos potencialmente nefrotóxicos. Fármacos como anfotericina B, contrastes de yodo, metotrexato, aminoglucósidos, derivados del Aciclovir, tacrolimus, o foscarnet al alterar la función renal pueden aumentar la toxicidad del oxaliplatino (*Anmat, 2016*).
- El pemetrexed se elimina inalterado por vía renal, principalmente por secreción tubular. La administración concomitante de fármacos nefrotóxicos como los derivados del platino, podría producir un retraso en la eliminación del pemetrexed. Esta combinación debe administrarse con precaución, y si es necesario su uso, debe monitorearse con precaución el clearance de creatinina (*Illiger, 1995*).
- Durante el empleo concomitante con anticoagulantes puede prolongarse el RIN y aumentar el riesgo de hemorragias (*Anmat, 2016*).
- Es poco probable la interacción farmacocinética con irinotecan o topotecan (*Frank G.A. Jansman, 2005*).
- El uso con otros depresores de médula ósea (incluyendo radiación) puede causar efectos aditivos sobre médula ósea y gastrointestinales. (*Anmat, 2016*)

Se han descrito casos de prolongación del QT y torsadas de punta, por lo cual debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de QT prolongado o cardiopatías, así como en aquellos que reciben otros fármacos capaces de prolongar el QT (*Anmat, 2016*). Historia de reacciones de hipersensibilidad al oxaliplatino o a cualquier otra sal de platino, neuropatía periférica que interfiere con la función, deterioro severo en

la función renal (Cl/cr menor 30 ml/min), o embarazo constituyen contraindicaciones para su empleo. No se han realizado estudios de carcinogenicidad, sin embargo, dado que es genotóxico, debe considerarse un carcinógeno humano, lo que debe tomarse en consideración para el riesgo / beneficio general en el entorno adyuvante (*Anmat, 2016*).

3.2.1.4 DOSIS Y PREPARACIÓN:

Existen numerosos programas de dosificación que dependen de la enfermedad, la respuesta y la terapia concomitante. Las pautas para la dosificación también incluyen la consideración del recuento absoluto de neutrófilos. La dosis puede reducirse, retrasarse o interrumpirse en pacientes con depresión de la médula ósea debido a la terapia citotóxica/radioterapia o en pacientes con otras toxicidades (*Anmat, 2016*).

Las dosis más empleadas son 85 mg/m² vía endovenoso día 1 cada dos semanas o 130 mg/m² día 1 cada tres semanas, asociado generalmente a fluoropirimidinas, con una duración de la infusión de dos horas (*BCA, 2016*).

La reconstitución o dilución final nunca debe realizarse con solución de cloruro de sodio ni con otras soluciones que contienen cloruro. El polvo liofilizado se reconstituye mediante la adición de 10 ml (para el frasco de 50 mg) o 20 ml (para el frasco de 100 mg) de agua para inyección o dextrosa al 5%. La solución reconstituida debe diluirse en 250-500 ml de dextrosa al 5% (*BCA, 2016*). Tras la reconstitución en el frasco original, la solución se puede almacenar refrigerada 2-8°C, hasta 24hs. Después de la dilución en 250-500 ml de dextrosa al 5%, la vida útil es de 6hs a temperatura ambiente (20-25°), o hasta 24hs refrigerada (*Anmat, 2016*).

3.2.2 INDICACIONES:

3.2.2.1 CÁNCER COLORRECTAL:

- Adyuvancia:

El oxaliplatino ha demostrado efectividad, en combinación con fluoropirimidinas, en adyuvancia en el cáncer de colon resecado estadio II y III (BCA, 2016).

Su beneficio se evaluó por primera vez en el ensayo MOSAIC, un estudio fase III, que comparó el tratamiento durante 6 meses con 5-fluorouracilo (5-FU), leucovorina (LV) y oxaliplatino (FOLFOX) versus 5-FU / LV solos en 2246 pacientes con cáncer de colon en estadio II y III completamente resecado. La tasa global de sobrevida libre de enfermedad (SLE) a los 3 años fue del 78,2% en el grupo de FOLFOX6 y 72.9% en el grupo 5FU/LV. Con el empleo del esquema FOLFOX se observó un aumento la sobrevida global a 10 años (67.1% 5FU/LV y 71.7% FOLFOX 6. HR: 0,85; P = 0.043) (Thierry Andre', 2009).

Se observaron resultados similares en el ensayo de fase III NSABBP C-07, que comparó la eficacia del esquema FLOX (5-FU 500 mg/m² en bolo más LV 500 mg/m² ev por 6 semanas cada 8 semanas, y oxaliplatino 85 mg/m² ev semana 1, 3 y 5 cada 8 semanas) por 3 ciclos, versus 5FU/LV en 2407 pacientes con cáncer de colon en estadio II o III. Las tasas de SLE a 4 años fueron del 73,2% para FLOX y 67.0% para el bolo 5-FU/LV, con un HR de 0.81 (P = 0.005). Con una mediana de seguimiento de 8 años, la SG fue similar entre ambos grupos (HR: 0,88; P = 0,08), pero FLOX se mantuvo superior para SLE (HR: 0,82; P = 0,002) (J. Philip Kuebler H. S., 2007).

En el ensayo XELOXA, se evaluó la capecitabina en adyuvancia en el cáncer de colon en estadio III en combinación con oxaliplatino (XELOX), comparándola con FU/LV en bolo (Regimen Roswell Park/Mayo Clinic). El régimen XELOX consistió en una infusión de oxaliplatino 130 mg / m² el día 1 y capecitabina oral 1000 mg / m² dos veces al día administrado durante 14 días de un ciclo de 3 semanas, durante un total de ocho ciclos. Los resultados finales mostraron una mejor tasa de SLE a 7 años en el brazo XELOX en comparación con el brazo del bolo de 5-FU/LV (63% vs 56%; HR: 0,78; P = 0,002) y una mejoría en sobrevida a 7 años en el brazo XELOX en comparación con el brazo 5-FU / LV (73% vs 67%; HR 0,83; P = 0,04) (Hans-Joachim Schmoll J. T., 2012).

Otro ensayo de fase III comparó XELOX con FOLFOX6 modificado(m) en 414 pacientes con cáncer de colon en estadio III o estadio II de alto riesgo. No se observaron diferencias significativas en SLE o SG a 3 años (Dimitrios G. Pectasides, 2017).

Al analizar específicamente los pacientes en estadio III, en el ensayo MOSAIC, la SLE a los 5 años fue 58.9% en el brazo 5-FU/LV y 66.4% en el brazo FOLFOX (P = 0.005), la SG a 10 años en el grupo FOLFOX aumentó en forma significativa en comparación con el grupo 5-FU/LV (67.1% vs 59.0%). (Thierry André, 2015). En una publicación separada se realizó un análisis de subgrupos de pacientes en estadio II de bajo y alto riesgo. No se

demostró un beneficio significativo en SLE de FOLFOX sobre 5-FU / LV para pacientes con enfermedad estadio II de bajo riesgo en un seguimiento de 6 años ni en SG a 10 años. Además, pacientes con enfermedad de alto riesgo en estadio II (tumor T4; perforación tumoral; obstrucción intestinal; tumor indiferenciado; invasión venosa; <10 ganglios linfáticos examinados) que recibieron FOLFOX no presentaron ni una SLE significativamente mejor ni beneficios en SG (*Thierry Andre', 2009*).

El análisis de subgrupos por estadio del ensayo NSABP C-07 si mostró diferencias significativas para SLE en el estadio III (aumento de 6.6% en SLE a 5 años en el brazo FLOX; 64.4% vs 57.8%) y cierta tendencia al beneficio en estadio II, no estadísticamente significativa (aumento del 2% en SG 5 años con FLOX; 82,1% frente al 80,1%). La mejoría estimada de la SG en estadio III fue de 2.7% a favor del tratamiento con FLOX (73.8% vs 76.5%). La sobrevida global no varió significativamente según el tratamiento en pacientes en estadio II (P = 0,84) (*J. Philip Kuebler H. S., 2007*).

Todos estos datos respaldan el beneficio del agregado de oxaliplatino a los esquemas de adyuvancia en cáncer de colon resecado estadio III, no así en estadio II, incluso en los de alto riesgo.

El oxaliplatino se asocia con neurotoxicidad dependiente de la dosis acumulativa, que puede afectar sustancialmente la calidad de vida, por lo cual una menor duración de la adyuvancia podría resultar beneficiosa en términos de toxicidad y calidad de vida. El IDEA trial es un ensayo prospectivo fase III, donde se demostró que 3 meses de adyuvancia con CAPOX es no inferior a realizar este esquema durante 6 meses (SLE a 3 años 81.3 vs 83.3%) en pacientes considerados de bajo riesgo (T1, T2, T3/N1) (*A. Grothey, 2018*).

- Enfermedad metastásica:

Agregar oxaliplatino a 5FU / LV aumentó significativamente la tasa de respuesta objetiva (ORR) (16 / 22.3% vs 53 / 50.7%) y SLP (6.1 / 6.2 vs 8.7 / 9.0 meses) en dos ensayos de Fase III por Giacchetti y col. y de Gramont et al en pacientes previamente no tratados con cáncer de colon metastásico, sin significar su empleo un aumento significativo en sobrevida global. (*A. de Gramont, 2000*) (*S. Giacchetti, 2000*).

El empleo de FOLFOX en pacientes previamente no tratados con cáncer de colon metastásico se comparó con esquemas como FOLFIRI (irinotecan más 5FU) o IFLOX (irinotecan más oxaliplatino). El tiempo medio a la progresión fue de 8,7 meses, la tasa de respuesta del 45% y la mediana de supervivencia de 19,5 meses en el grupo de FOLFOX. Estos resultados fueron significativamente superiores a los observados para IFL para todos los end points (6.9 meses, 31% y 15.0 meses, respectivamente) o para IROX (6.5 meses, 35% y 17.4 meses, respectivamente). El régimen de FOLFOX tuvo tasas significativamente más bajas de náuseas severas, vómitos, diarrea, neutropenia febril y deshidratación. La neuropatía y la neutropenia fueron más comunes con los regímenes que contenían oxaliplatino. *(Richard M. Goldberg D. J., 2004)*

Por todo esto la asociación de 5FU/LV/oxaliplatino es uno de los esquemas de primera elección en el tratamiento de primera línea del cáncer de colon metastásico.

En el EFC 4584 trial la ORR y el tiempo a la progresión fueron superiores con el empleo de FOLFOX4 en comparación con 5FU/LV u oxaliplatino solos, en segunda línea, después de la falla del irinotecan. El 33% de los pacientes tratados con FOLFOX4 versus el 12% de los tratados con 5FU/LV presentó alivio en los síntomas relacionados con la enfermedad ($p < .001$). El oxaliplatino como agente único no fue superior a 5FU/LV en cualquier medida de eficacia. En conclusión, para pacientes con cáncer colorrectal metastásico, el tratamiento de segunda línea con FOLFOX4 es superior al tratamiento con 5FU/LV en términos de RR, TTP y alivio de TRS. *(Mace L. Rothenberg, 2003)*

La siguiente generación de clinical trials investigó la sustitución de 5FU/LV por capecitabina en asociación con oxaliplatino (XELOX). Múltiples ensayos fase II y III mostraron similar SLP y SG para XELOX comparado con FOLFOX. *(Hendrik-Tobias Arkenau, 2008)*

En comparación con 5FU/LV e irinotecan, la combinación de 5FU/LV, irinotecan y oxaliplatino (FOLFOXIRI) ha mejorado la ORR, la tasa de resección secundaria R0 de metástasis, SLP, y SG. *(Souglakos J, 2006)*

Siguiendo los avances de las terapias dirigidas, los anti-VEGF y los anti-EGFR se combinaron con regímenes basado en oxaliplatino. La adición de bevacizumab a en primera línea FOLFOX4 o XELOX aumentó SLP de 8 a 9.4 meses (HR 0.83, 97.5% CI 0.72 - 0.95; $p = 0,0023$). Hubo, además, una tendencia hacia un aumento de la SG con 19.9 frente a 21.3 meses (HR 0.89, IC del 97.5% 0,76 - 1,03; $p = 0,077$) *(Leonard B. Saltz, 2008)*. Agregar bevacizumab a FOLFOX4 aumentó significativamente la tasa de respuesta (8.3 vs 22.7%, $p < 0,0001$), SLP (4,7 frente a 7,3 meses, HR 0,61; $p < 0,0001$) y SG (10.8 vs 12.9

meses, HR 0.75; $p = 0.0011$) después del fracaso de 5FU e irinotecan (*Sobrero, 2007*). Respecto a la combinación de oxaliplatino con anticuerpos anti-EGFR, datos obtenidos de ensayos aleatorizados han demostrado mayor eficacia en términos de ORR y SLP para la combinación de FOLFOX con cetuximab o panitumumab en pacientes no tratados previamente, KRAS wild type. El ensayo COIN comparó FOLFOX o XELOX con o sin cetuximab en primera línea. Aunque la ORR aumentó con la adición de cetuximab, la SLP y SG fueron similares. Los análisis de subgrupos sugirieron que agregar cetuximab a XELOX no resultó en una mayor supervivencia, mientras que FOLFOX más cetuximab parecía ser beneficioso en comparación con FOLFOX solo (*Timothy S Maughan, 2011*)

3.2.2.2 CÁNCER GÁSTRICO Y UNIÓN GASTROESOFÁGICA.

El oxaliplatino ha demostrado utilidad en esta patología como parte del tratamiento perioperatorio en diferentes esquemas de quimioterapia, en adyuvancia en pacientes sometidos a cirugía D2 primaria, así como también en enfermedad metastásica (*NCCN, Cáncer gástrico, 2019*).

La utilidad del oxaliplatino asociado a docetaxel, 5FU y leucovorina (esquema FLOT) como quimioterapia perioperatoria, en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado, resecable, fue evaluada en un ensayo fase II/III, el FLOT 4 trial. En este estudio, se comparó el uso de tres ciclos preoperatorios y tres postoperatorios de epirubicina, cisplatino y 5FU o capecitabina (ECF / ECX; grupo control) o cuatro ciclos preoperatorios y cuatro postoperatorios del esquema FLOT. La SG fue mayor en el grupo que recibió FLOT; con una mediana de SG de 50 meses vs 35 meses. El número de pacientes con eventos adversos graves relacionados o el número de muertes tóxicas fue similar en ambos grupos (27% y 1% respectivamente) (*Salah-Eddin Al-Batran, 2019*).

A partir de este estudio el esquema FLOT se ha convertido en el tratamiento de elección en este escenario; sin embargo, dada la toxicidad elevada de este esquema, su uso se reserva para pacientes con buen performance estatus. De lo contrario el esquema de elección es el FOLFOX (*NCCN, Cáncer gástrico, 2019*).

En pacientes con enfermedad irresecable o no candidatos a cirugía por comorbilidades, la quimio radioterapia es una alternativa. Si bien los datos en cáncer gástrico con escasos, las guías recomiendan utilizar los mismos esquemas que en cáncer

de esófago, dentro de los que se encuentra la asociación de oxaliplatino con fluoropirimidinas (*NCCN, Cáncer gástrico, 2019*).

En pacientes con cáncer gástrico estadio II-IIIb sometidos a una gastrectomía D2 con intenciones curativas el empleo de ocho ciclos de CAPOX versus solo cirugía aumentó la SLE a 3 años de un 59 a un 74% en el CLASSIC trial, convirtiéndose este esquema en una opción de tratamiento en este escenario (*Yung-Jue Bang, 2012*)

Los regímenes de elección en el tratamiento de primera línea la enfermedad avanzada incluyen fluoropirimidinas combinadas con cisplatino u oxaliplatino. Un ensayo de fase III realizado por el German Study Group comparó FOLFOX vs cisplatino 5FU en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica previamente no tratados y demostró que FOLFOX se asocia con mayor SLE (5.8 vs 3.9 meses), menor toxicidad e igual sobrevida global. (*Al-Batran SE1, 2008*)

3.2.2.3 CÁNCER ESÓFAGO:

El oxaliplatino tiene utilidad en múltiples escenarios en el cáncer de esófago.

- El FOLFOX es uno de los esquemas de elección para la asociación de quimioterapia más radioterapia preoperatoria (*NCCN, Cáncer de esófago, 2019*). La eficacia y seguridad del FOLFOX preoperatorio combinado con radioterapia se evaluó en el SWOG trial, donde el 28% de los pacientes presentó pCR (respuesta patológica completa) y el 19.4% experimentó toxicidades grado 4. Tras una media de seguimiento de 39.2 la media de SG y SG a 3 años fueron de 28.3 meses y 45% (*Leichman LP1, 2011*).
- En aquellos con cáncer esófago irresecable o no candidatos a cirugía, la quimioradioterapia definitiva con FOLFOX es una opción con recomendación categoría uno, al igual que la asociación de cisplatino/5 fluorouracilo, con igual efectividad en términos de PFS y leve tendencia a generar menor toxicidad (*Thierry Conroy M.-P. G.-L.-B.-Y.-L., 2014*).
- Los pacientes que fueron sometidos a cirugía como tratamiento primario, la quimioterapia adyuvante con oxaliplatino más capecitabina está recomendada, al igual que en pacientes con cáncer gástrico (*Yung-Jue Bang, 2012*).
- En el cáncer esófago o de la unión gastroesofágica metastásicos, del mismo modo que sucede en cáncer gástrico, las asociaciones de FOLFOX y CAPOX

figuran dentro de las recomendaciones de tratamiento de primera línea. Como regímenes alternativos, que incluyen tres drogas, indicados en pacientes muy seleccionados, jóvenes y con buen performance status, se encuentran la asociación de oxaliplatino con docetaxel, 5 fluorouracilo y leucovorina o la combinación de epirrubicina, oxaliplatino, y capecitabina o 5FU/LV (*NCCN, Cáncer gástrico, 2019*).

3.2.2.4 TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES:

Dentro de las opciones de tratamiento en los tumores de células germinales metastásicos en tercera línea se encuentran las asociaciones de gemcitabina con paclitaxel y/o oxaliplatino. La recomendación de la asociación de gemcitabina con oxaliplatino surge de estudios de fase II que demostraron que el esquema es seguro y puede ofrecer buenas tasas de respuesta con una chance de larga sobrevida. (*Kollmannsberger C1, 2004*) (*Pectasides D1, 2004*)

3.2.2.5 CÁNCER DE OVARIO:

En un ensayo de fase II realizado en pacientes con cáncer de ovario recurrente platino sensibles, la combinación de oxaliplatino más docetaxel demostró ser un régimen activo (tasa de respuesta 67.45, media duración de la respuesta de 10 meses) con un perfil de toxicidad favorable, siendo una alternativa terapéutica válida en este escenario (*Ferrandina G1, 2007*).

Esquemas como FOLFOX o CAPOX se emplean en tumores de ovarios mucinosos, tanto en adyuvancia como en enfermedad metastásica, dado su similitud con los tumores gastrointestinales (*NCCN, Ovarian Cancer, 2019*).

3.2.2.6 CÁNCER DE PÁNCREAS:

- En pacientes con adenocarcinoma pancreático borderline una herramienta terapéutica es la indicación de quimioterapia neoadyuvante con esquema FOLFIRINOX (5FU/LV, oxaliplatino e irinotecan). En el Alliance AO21011 trial el uso de este esquema se asoció con una media en SG de 21.2 meses, el 68% de

los pacientes incluidos se convirtieron en resecables, con un porcentaje importante de cirugías R0 y un caso de respuesta completa. (*Matthew H. G. Katz, 2018*)

- El FOLFIRINOX figura dentro de las recomendaciones categoría 1 para el tratamiento de primera línea del cáncer de páncreas metastásico, en pacientes ECOG 0, en base a los resultados del PRODIGE trial, donde comparado con gemcitabina aumentó la media de PFS de 3.3 a 6.4 meses ($p < .001$) y SG de 6.8 A 11.1 meses ($p < .001$). Sin embargo, las toxicidades grados ≥ 3 se presentaron en un porcentaje elevado de pacientes (45% neutropenia febril, 13% diarrea, 9% trombocitopenia, 9% neuropatía sensorial). (*Thierry Conroy M. F.-L.-B., 2011*)
- Resultados del ensayo de fase III, CONKO 003 trial, mostraron un significativo aumento en PSF y SG cuando el oxaliplatino se agrega a 5FU/LV, en el tratamiento de segunda línea del cáncer de páncreas metastásico, en pacientes no expuestos previamente a fluoropirimidinas, convirtiéndose en un standard. (*Helmut Oettle, 2014*)

3.2.3 TOXICIDAD POR OXALIPLATINO.

Cuando el oxaliplatino se emplea en adyuvancia en pacientes con cáncer de colon, en combinación con 5FU/LV, la incidencia de reacciones adversas grado 3-4 es del 70%, siendo necesario suspender el tratamiento por toxicidad en alrededor del 15% de los casos. Las reacciones adversas más comunes en este grupo de pacientes son: neuropatía sensorial periférica, neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, diarrea, vómitos, fatiga y mucositis. En pacientes con enfermedad avanzada, el perfil de toxicidad es similar, al igual que la necesidad de suspender el tratamiento. (*Anmat, 2016*)

3.2.3.1 REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD:

Se ha informado que las reacciones de hipersensibilidad (HSR) al oxaliplatino ocurren en una minoría de pacientes, aproximadamente el 12% con variaciones según las series. Sin embargo, la incidencia de HSR a está aumentando como resultado del aumento en su uso tanto en el tratamiento adyuvante como para enfermedad metastásica de CRC

(*McCormick, 2003*). En el Mosaic trial el 10.6% de 3346 pacientes experimentaron reacciones de hipersensibilidad, sólo el 2.9% de grado 3-4. (*Thierry André, 2015*). Siu y col. reportaron las características epidemiológicas y clínicas de estas reacciones en su institución. Entre 180 pacientes, 15% fueron considerados como alérgicos al oxaliplatino, siendo mayor la proporción entre los que lo recibieron como tratamiento paliativo de segunda línea o superiores (19,6%) que en adyuvancia o en de primera línea (10.2%). Sólo el 2.2% desarrolló reacciones grado 3-4. Ante la reexposición al oxaliplatino, el 28.6% desarrolló HSR, con un 14.3% de reacciones de grado 3 - 4 (*Siu SW, 2006*).

Estas reacciones usualmente se presentan después de múltiples infusiones, con una media de 7, y un rango que va de 2 a 17 ciclos de terapia (*Rebecca R. Thomas, 2003*). Pueden ocurrir durante la administración de la droga (reacción aguda), y luego de la misma (reacción tardía). La mayoría son agudas, ocurriendo durante la infusión o inmediatamente después (*Rebecca R. Thomas, 2003*). Los síntomas en general son moderados, las reacciones graves son raras. Se manifiestan como enrojecimiento, taquicardia, hipotensión, broncoespasmo, dolor de espalda, molestias en el pecho, fiebre, prurito, eritema, náuseas, edema facial, rash (*Dold F, 2002*). Maindrault-Goebel y col. describieron dos tipos de reacciones alérgicas entre 42 pacientes: las de tipo I o inmediatas en 39 pacientes, en quienes los signos más frecuentes fueron respiratorios (50%) y cutáneos (40%); el shock anafiláctico que ocurrió en 3 pacientes; y como reacción de tipo II se observó trombocitopenia inmunológica en 3 pacientes. Todas las toxicidades fueron reversibles con tratamiento. (*Frederique Maindrault-Goebel a, 2005*)

Según la severidad pueden clasificarse como: Grado I: no es necesario tratamiento sistémico, Grado II: puede emplearse medicación oral para su manejo, Grado III: broncoespasmo sintomático con o sin urticaria, es necesaria internación con tratamiento parenteral; edema o angioedema, hipotensión, Grado IV: hay riesgo de vida, se necesita intervención urgente, Grado V: muerte (*CTCAE, 2017*).

No hay factores de riesgo claros conocidos para las HSR inducidas por oxaliplatino en la actualidad (*Marie Parel, 2014*). Respecto al diagnóstico no se recomienda la realización de pruebas cutáneas antes de su administración ya que una reacción positiva resulta útil, pero pueden verse resultados falsos negativos (*Saif, 2015*).

Cuando ocurre una HSR leve-moderada, la infusión de oxaliplatino debe ser inmediatamente detenida, se indicará tratamiento sintomático y si es necesario, al retomar el tratamiento, está indicado reducir la velocidad de infusión (*Lenz, 2007*). Con el uso de esteroides y antihistamínicos antes de la administración de ciclos posteriores, las reacciones leves a moderadas pueden prevenirse. Sin embargo, la premedicación no

puede prevenir todas las HSR, y reacciones leves pueden escalar a reacciones severas (*Yoshida Y, 2015*). En el caso de reacciones más graves es necesario suspender la infusión y administrar dosis altas de corticoides, antihistamínicos, broncodilatadores, oxígeno y, de ser necesario, adrenalina. (*Tham EH, 2015*). Después de que la reacción desaparece, la infusión de oxaliplatino no debe ser reiniciada y la decisión de administrar el otro fármaco programado debe tomarse evaluando el estado clínico del paciente después de la reacción, el riesgo de toxicidad adicional y la utilidad clínica de la quimioterapia (*Nusrat Bano, 2016*). Con los años se han ideado muchos protocolos para desensibilizar pacientes contra estas reacciones potencialmente mortales. Sin embargo, esta no es una práctica habitual en nuestro medio. (*David Gaammon, 2004*).

3.2.3.2 TROMBOCITOPENIA:

La incidencia de trombocitopenia de todos los grados fue superior al 70% en los ensayos que evaluaron el esquema FOLFOX 4 en pacientes con CCR, sustancialmente superior a la tasa observada cuando 5-FU/LV se usan sin oxaliplatino y a la del oxaliplatino aislado, que se estima es del 41%. (*A. de Gramont, 2000*) (*Thierry Andre', 2009*). Aunque la trombocitopenia grado 3-4 se observó solo en el 3% a 4% de los pacientes, esta toxicidad es de preocupación ya que la mayoría de los pacientes con CCR recibirá este medicamento en un momento dado de su tratamiento y la incidencia de esta toxicidad tiende a aumentar durante exposiciones repetidas (*Ying Wu, 2009*). La presencia de trombocitopenia significativa podría limitar los beneficios del tratamiento evitando la administración adecuada en términos de dosis óptimas y esquema, haciendo necesaria, muchas veces, la suspensión del mismo (*Ying Wu, 2009*). Además, la quimioterapia basada en oxaliplatino también se ha utilizado cada vez más para permitir la resección de metástasis hepáticas y la trombocitopenia, en este contexto, puede aumentar los riesgos de sangrado, la morbilidad posquirúrgica, la necesidad de transfusiones y la duración de la hospitalización (*D. L. Jardim, 2012*).

La supresión leve de la médula ósea, similar a la de otros compuestos a base de platino, es la causa principal de la trombocitopenia por oxaliplatino (*Erdem GU, 2016*). Sin embargo, nuevos mecanismos han surgido y pueden estar asociados con diferentes presentaciones clínicas. Estos incluyen la trombocitopenia inmunomediada y el secuestro de plaquetas debido a hipertensión portal relacionada con lesión sinusoidal (*D. L. Jardim, 2012*).

- Hipertensión portal por lesión sinusoidal: el oxaliplatino puede ocasionar lesión sinusoidal hepática, hipertensión portal y trombocitopenia. Cierta grado de lesión sinusoidal se puede observar en hasta el 78% de los pacientes que lo reciben (*Rubbia-Brandt L, 2004*). Estudios con una serie de pacientes del MD Anderson indican que se requiere una mediana de 12 ciclos de oxaliplatino antes del desarrollo de hipertensión portal. El aumento en el tamaño del bazo se correlaciona directamente con la cantidad acumulada de oxaliplatino administrado y el grado de trombocitopenia está relacionada con la amplitud de la esplenomegalia. En este estudio se pudo detectar trombocitopenia en un 28% de pacientes que desarrollaron esplenomegalia y solo en el 5% de los pacientes que no lo hicieron. (*Overman MJ, 2010*). La trombocitopenia habitualmente es moderada, con un recuento medio de 80.000 plaquetas/mm³, y prolongada. Los pacientes rara vez presentan manifestaciones hemorrágicas. La esplenomegalia puede estar asociada con otras características de la hipertensión portal, como ascitis y varices esofágicas o hemorroidales, que eventualmente pueden conducir al sangrado asociado. (*Julian H. Sladea, 2009*). La discontinuación del oxaliplatino se debe considerar si hay várices de alto riesgo de sangrado. Después de la interrupción, el recuento de plaquetas mejora con el tiempo, aunque la recuperación es más lenta para pacientes con esplenomegalia asociada. En este contexto, el 23% de los pacientes mantendrá la trombocitopenia en el primer año después de la finalización de la quimioterapia, con normalización de los recuentos en 2–3 años después del cese del oxaliplatino (*Slade HJ AM, 2009*). Cuando la continuación del tratamiento es necesaria, la embolización esplénica parcial es un método seguro y efectivo para producir un rápido aumento en el recuento de plaquetas. Sin embargo, la indicación de embolización debe considerarse cuidadosamente ya que implica algún grado de morbilidad, como complicaciones infecciosas y estadías prolongadas en el hospital (*Christopher R. Kauffman, 2008*).
- Trombocitopenia innumomediada: Su incidencia exacta no se conoce, se estima que la trombocitopenia inmune inducida por oxaliplatino (OIIT) afecta a <1% de los pacientes. El mecanismo básico responsable es el desarrollo de autoanticuerpos que se unen fuertemente a las plaquetas normales, solo en presencia de la droga (*Brian R. Curtis, 2006*). Es más frecuente en mujeres con CCR avanzado y exposición previa a oxaliplatino, generalmente ocurriendo durante los retratamientos. La mayoría de los casos describen esta complicación después de al menos 12 ciclos de oxaliplatino. La presentación

habitual es una caída aguda y severa en el recuento de plaquetas que conduce a sangrados o hematomas en unas pocas horas, pero a veces hasta 48 h después de la administración del fármaco (*Chen VM, 2004*). Aunque la trombocitopenia aislada es el hallazgo más común, puede haber hemólisis aguda (síndrome de Evans) y la trombocitopenia puede ocurrir en el contexto raro de una pancitopenia inmune aguda. El diagnóstico clínico es simple, debido al uso intermitente en los ciclos de quimioterapia (*CC Earle, 2001*). No existe un tratamiento específico, el recuento de plaquetas generalmente se recupera en unos días después de la interrupción de la droga, que es la principal maniobra terapéutica y el paciente no debe recibir oxaliplatino nuevamente. Como la púrpura trombocitopénica idiopática no se puede distinguir inicialmente de OIIT, los esteroides pueden estar justificados. (*Edward James, 2009*)

- La mielosupresión es el mecanismo principal de la trombocitopenia relacionada con oxaliplatino, que ocurre en el 45% a 77% de los pacientes que reciben la droga (*BCA, 2016*). El mecanismo exacto a través del cual se afecta la producción de plaquetas no se entiende completamente y tampoco la razón por la cual el oxaliplatino afecta a los megacariocitos más que otros agentes (*Shao YY, 2008*). El paciente generalmente presenta recuentos de plaquetas menores a $75 \times 10^9 / l$ aproximadamente 10 días después administración de la droga. La trombocitopenia sintomática, manifestada por petequias, púrpura y otras hemorragias de mucosa, es poco frecuente, ya que los pacientes rara vez presentan trombocitopenia grado 4. Los recuentos de células sanguíneas de rutina generalmente muestran anemia y neutropenia concomitante, la trombocitopenia aislada en este contexto no es común (*Gokmen Umut Erdem, 2016*). A diferencia de lo que se ve con los otros mecanismos de trombocitopenia, los aspirados de médula ósea mostrarán una disminución en el número de todos los precursores hematológicos, incluidos megacariocitos. La mayoría de los pacientes no requerirán un tratamiento específico, ya que su recuento de plaquetas probablemente se recupere rápidamente antes del próximo ciclo de quimioterapia. Puede ser necesario retrasar el tratamiento programado si no se alcanza un recuento de plaquetas seguro ($75 \times 10^9 / l$ para FOLFOX) (*D. L. Jardim, 2012*).

3.2.3.3 ANEMIA:

La anemia hemolítica por oxaliplatino puede parecerse al síndrome de Evans, con destrucción mediada por anticuerpos tanto de plaquetas como de eritrocitos (*Dae Eun Kim, 1999*). La patogenia exacta se desconoce, pero se cree que consistente en una reacción idiosincrásica, no relacionado con la acción farmacológica de la droga, impredecible y poco común (*Misset C. a.-L., 2002*). Solo se han publicado siete informes sobre anemia hemolítica inducida por oxaliplatino, y todos ellos describen la hemólisis y la subsiguiente insuficiencia renal aguda como complicaciones tardías después de una alta dosis acumulativa o varios ciclos de terapia (*Sebastiano Buti, 2007*). En línea con estas especulaciones, el pronóstico de los pacientes afectados por hemólisis inducida por oxaliplatino es mejor cuando se logra un diagnóstico temprano, seguido por tratamiento con esteroides o plasmaféresis (*Halfdan Sørbye, 2009*).

De acuerdo a los niveles de hemoglobina, la severidad de esta toxicidad se cataloga como: Grado I: Hemoglobina (Hb) <LIN - 10.0 g/dL; <LIN - 6.2 mmol/L; <LIN - 100 g/L; Grado II: Hb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L; Grado III: Hb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; necesidad de transfusión; Grado IV: riesgo de vida, necesidad de intervención urgente; Grado V: muerte (*CTCAE, 2017*). En lo que respecta a los eventos hemolíticos de clasifican de la siguiente manera: Grado I: sólo evidencia de laboratorio de hemolisis (descenso haptoglobina, esquistocitos, Coombs);Grado II: evidencia de hemolisis más descenso en la Hb mayor a 2 gr; Grado III: requerimiento de transfusión o intervención médica, ej corticoides; Grado IV: riesgo de vida, necesidad de intervención urgente; Grado V: muerte (*CTCAE C. T., 2017*).

3.2.3.4 NEUTROPENIA:

En el MOSAIC trial la frecuencia de neutropenia grado 3-4 fue del 41% en el grupo FOLFOX vs 4.7%en el grupo 5 FU/LV. En este ensayo solo el 1.8% de los casos complicó con fiebre o infección (*Thierry Andre', 2009*). En el NSABP-07 la incidencia de neutropenia aumentó con el empleo de oxaliplatino, pero no se reportaron casos de neutropenia grado 3-4 (*J. Philip Kuebler H. S., 2007*). En un ensayo retrospectivo de pacientes con cáncer de colon estadio II-III que realizaron FOLFOX 6 adyuvante, el 90% experimentó toxicidad limitante de dosis, siendo la neutropenia la principal, presentándose en el 85% de los pacientes, sin desarrollarse episodios de neutropenia febril. Se observó neutropenia

grado II, III y IV en un 25, 32 y 5%, respectivamente. Todos los casos de neutropenia grados III y IV que se presentaron dentro de las 72 h de un ciclo de quimioterapia programado, resultaron en reducciones o retrasos de dosis. El tipo más frecuente de modificación de la dosis fue un retraso de 1 semana (81%), seguido de reducción de la dosis de oxaliplatino (42%) y reducciones de dosis del bolo de 5-FU (24%) y o de la infusión (27%). La incidencia de neutropenia aumentó con el número de ciclos administrados (*Martin Smoragiewicz, 2014*). En los estudios efectuados en primera línea de enfermedad avanzada la neutropenia grado 3-4 fue más frecuente en el grupo de pacientes que realizó FOLFOX 4 vs 5FU/LV (29.7 vs 3.8% y 12 vs 1.4% respectivamente). En general los pacientes respondían bien a las modificaciones de dosis, y sólo unos pocos presentaron complicaciones. El 10.5% de los pacientes tuvo más de un episodio de neutropenia y sólo el 1% experimentó neutropenia febril. (*A. de Gramont, 2000*). La neutropenia puede ser, según su severidad: Grado I: $<LIN - 1500/mm^3$ o $<LIN - 1.5 \times 10^9 /L$; Grado II: $<1500 - 1000/mm^3$ o $<1.5 - 1.0 \times 10^9 /L$; Grado III: $<1000 - 500/mm^3$ o $<1.0 - 0.5 \times 10^9 /L$; Grado IV: $<500/mm^3$ o $<0.5 \times 10^9 /L$; Grado V: muerte (CTCAE, 2017). La profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias no está indicada (*NCCN, Hematopoietic growth factors, 2020*).

3.2.3.5 EXTRAVASACIÓN:

El oxaliplatino se ha descrito como vesicante e irritante ante episodios de extravasación. Sólo hay escasos informes de casos publicados de necrosis tisular tras la extravasación de la droga y, aunque el daño tisular no parece ser tan grave como con otros vesicantes conocidos, muchos de los casos publicados describen necrosis tisular local progresiva, induración, edema e hiperpigmentación (*Baur M, 2000*). Kretzschmar y col revisaron retrospectivamente 11 casos de extravasación de oxaliplatino y concluyeron que incluso con extravasaciones de gran volumen (mayores a 40 mg), no hubo evidencia de necrosis tisular y los resultados a largo plazo fueron buenos (*Albrecht Kretzschmar, 2003*). Pericay y col. evaluaron un caso de extravasación de esta droga a través de un acceso venoso central y concluyen que el efecto fue el de un irritante con recuperación completa (*Carles Pericay, 2009*). Otros recomiendan considerar el oxaliplatino como un vesicante, tal es el caso de Kennedy et al quienes informaron una importante necrosis muscular y fibrosis después de la extravasación antecubital de oxaliplatino y también sugieren que puede no ser un agente apropiado para la administración periférica (*Kennedy JC, 2003*). El mecanismo de acción del oxaliplatino, que se une al ácido nucleico durante un período prolongado, puede ser responsable del desarrollo lento de las secuelas, la falta de resolución espontánea y puede aumentar el potencial de lesión por

extravasación a largo plazo (*Dittrich, 2000*). En la mayoría de los casos, se puede prevenir al monitorear el sitio de administración durante la infusión. Cuando sea posible, el oxaliplatino debe administrarse a través de un acceso venoso central, preferiblemente colocado antes de la primera perfusión (*A.Lombardo, 2006*). En caso de producirse la extravasación no se recomienda el uso de compresas frías, ya que podría desencadenar la neuropatía por frío. Una compresa caliente debería limitar el dolor e inflamación en el sitio de inyección. Algunos recomiendan el uso de una infiltración local de 5 ml de tiosulfato de sodio (10%) y agua destilada, como para el tratamiento de la extravasación de cisplatino. Sin embargo, esta no es una práctica universalmente aceptada (*Albrecht Kretzschmar, 2003*).

3.2.3.6 NÁUSEAS Y VÓMITOS:

Los esquemas que contienen oxaliplatino más empleados, como el FOLFOX y XELOX, se clasifican como de moderado riesgo emetógeno (riesgo: 30–90% para el estado agudo, con preocupación sobre los vómitos tardíos) (*F. Roila, 2016*) (*Kris MG, 2006*). En el Estudio MOSAIC las náuseas y vómitos ocurrieron en altas tasas, de 73.7% y 47.2%, respectivamente (*Thierry André, 2015*). Además, en estudios de fase III sobre la terapia XELOX en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, las tasas de náuseas y vómitos variaron de 60.5% a 66.6% y 42.7% a 44.2%, respectivamente (*Misset J. C.-L., Oxaliplatin-Related Side Effects: Characteristics and Management, 2002*). No hay información disponible sobre la capacidad del oxaliplatino para producir náuseas y vómitos tardíos. En un ensayo prospectivo al respecto, el 10% de los pacientes tuvo náuseas y vómitos tardíos, y el 54% algún grado de náuseas con requerimiento de antieméticos de rescate (*Stewart B. Fleishman, 2012*). En la prevención de las náuseas y vómitos agudos, cuando se emplean drogas con moderado potencial emetogénico como el oxaliplatino, la recomendación es usar antagonistas de los receptores de serotonina (ondansetron 16 mg vo) y dexametasona 8 mg vo, continuando con 8 mg día por 2-3 días para prevenir los vómitos tardíos (*F. Roila, 2016*). Cuando a pesar de estas medidas estos efectos adversos se hacen presentes, serán considerados como: náuseas grado I: pérdida de apetito, sin afectar la ingesta, náuseas grado II: disminución en la ingesta sin pérdida significativa de peso, deshidratación o malnutrición, náuseas grado III: inadecuada e insuficiente ingesta calórica e hídrica con requerimiento de hospitalización, alimentación enteral o parenteral (*CTCAE C. T., 2017*). Vómitos grado I: no es necesaria ninguna intervención, vómitos grado II: requerimiento de hidratación parenteral ambulatoria,

vómitos grado III: necesidad de hospitalización o requerimiento de nutrición enteral o perenteral, vómitos grado IV: riesgo de vida, vómitos grado V: muerte. (CTCAE C. T., 2017)

3.2.3.7 DIARREA:

Como la terapia con 5-FU es una causa importante de toxicidad gastrointestinal, la menor interacción farmacodinámica entre oxaliplatino y 5-FU también tiende a aumentar la toxicidad gastrointestinal relacionada con cada una de estas drogas (Misset J. C.-L., *Oxaliplatin-Related Side Effects: Characteristics and Management*, 2002). En ensayos que evalúan el uso de 5FU/LV más oxaliplatino en adyuvancia en cáncer de colon, la incidencia de diarrea es del 48 % con el uso de 5FU/LV, aumentando al 56% con el agregado de oxaliplatino. La incidencia de diarrea grado 3-4 fue del 10.8% con el esquema FOLFOX vs 6.7% con 5FU/LV y del 38% con el esquema FLOX vs 32.2% con 5FU/VL (André T, 2004). En el NSABP C-07 trial, un patrón de diarrea severa asociada con lesión de la pared intestinal se presentó en el 4,3% de los pacientes. El 64.6% de estos eventos se presentaron en pacientes tratados con FLOX y el 35.4% en los tratados con 5FU/LV ($p < 0.01$). La sepsis entérica (ES), definida como diarrea de grado 3 o mayor, y la neutropenia de grado 4 con o sin bacteriemia comprobada fue otro síndrome que ocurrió en 22 pacientes del grupo FLOX, vs 8 pacientes en el grupo 5FU/LV ($p = 0.01$). El riesgo fue mayor para mujeres y mayores de 60 años. Se produjeron 5 muertes relacionadas con enteropatía. La mayoría de estos síndromes gastrointestinales ocurrieron durante la tercera o cuarta semana del primer ciclo de terapia, lo que sugiere que el desarrollo de estas toxicidades no estaba relacionado con las dosis acumuladas de quimioterapia recibidas. La lesión en la pared intestinal se observó con mayor frecuencia y algo antes en el brazo FLOX, lo que indica que el oxaliplatino contribuyó independientemente a esta toxicidad gastrointestinal. (J. Philip Kuebler L. C., 2007). No se informaron síndromes de enteropatía definitiva después del tratamiento con FOLFOX en el ensayo MOSAIC (Thierry André, 2015). Tal vez la clara definición de estos síndromes de enteropatía en el ensayo NSABP C-07 y el esfuerzo especial del NSABP para recopilar esta información prospectivamente pueden explicar parte de la diferencia en la presentación de informes. Sin embargo, está claro que la incidencia de diarrea de grado 3 y 4 informada fue sustancialmente mayor con FLOX en comparación con FOLFOX (Saima Sharif, 2014). En primera línea de enfermedad avanzada la frecuencia de diarrea grado 3-4 fue de 11.9% con 5FU/LV mas oxaliplatino vs 5.3% con 5FU/LV solos (A. de Gramont, 2000). Cuando se combina capecitabina con oxaliplatino en cáncer de colon metastásico la incidencia de diarrea severa es mayor que con FOLFOX (14 vs 7%) (Cassidy J, 2008).

De acuerdo a su severidad, la diarrea se clasifica como: Grado I: aumento en el número de deposiciones diarias, pero en menos de 4 deposiciones, aumento en el débito por ostomía ligero respecto a lo basal, Grado II: aumento de entre 4-6 deposiciones diarias, aumento moderado en el débito por ostomía respecto a lo basal. Limitación para las actividades de la vida diaria, Grado III: aumento en el número de deposiciones diarias en más de 7 episodios, requerimiento de hospitalización, severo aumento en el débito por ostomía, limitación para actividades de autocuidado, Grado IV: riesgo de vida, requerimiento de intervención urgente, Grado V: muerte (*CTCAE C. T., 2017*).

La diarrea rara vez causa la interrupción del tratamiento. En la práctica, no se requiere profilaxis y la dosis de oxaliplatino solo debe reducirse en posteriores ciclos si la diarrea se vuelve severa. La diarrea generalmente se maneja fácilmente con dieta, pudiendo ser necesarias la reposición hidroelectrolítica y el uso de medicación como loperamida, octreotide o antibióticos (*Nusrat Banno, 2014*).

3.2.3.8 MUCOSITIS:

Se sabe que la toxicidad gastrointestinal se potencia con la combinación de oxaliplatino con 5-FU en estudios clínicos, pero pocos estudios han investigado sobre la mucositis resultante de esta combinación y existen pocos datos sobre su fisiopatología con el uso de estas drogas asociadas (*Misset J. C.-L., Oxaliplatin-Related Side Effects: Characteristics and Management, 2002*). La pobre higiene oral, el daño bucal preexistente, la inmunosupresión y altos niveles de citoquinas proinflamatorias pueden predisponer a los pacientes a mucositis severa (*Manzi Nde M, 2016*). En el MOSAIC trial el 41 % de los pacientes que realizaron 5FU/LV más oxaliplatino presentaron mucositis, siendo grado 3-4 en el 2.7% de los casos (*Thierry André, 2015*). Cuando la asociación se empleó en primera línea en cáncer colorrectal metastásico el 25% de los pacientes presentaron mucositis, y un 6% mucositis grado 3-4. Si bien la frecuencia global de mucositis en la rama que hizo sólo 5FU/LV fue la misma, sólo el 1.5% experimentó mucositis grado 3-4 (p 0.019) (*A. de Gramont, 2000*). Con el esquema XELOX, la frecuencia de mucositis fue del 21% (*Cassidy J, 2008*). Respecto a la valoración de la severidad, siguiendo el CTCAE versión 5, será: Grado I: síntomas leves a moderados, sin necesidad de intervención, Grado II: dolor moderado o úlceras que no intervienen con la ingesta. Son necesarias modificaciones en la dieta, Grado III: dolor severo, compromete la ingesta, Grado IV: riesgo de vida, necesidad de intervención urgente, Grado V: muerte (*CTCAE C. T., 2017*). Esta toxicidad está asociada con un mayor riesgo de infección, dolor,

compromiso del estado nutricional y la calidad de vida, lo que puede provocar incumplimiento terapéutico o convertirse en una toxicidad limitante de la dosis que requiere modificaciones o interrupción del tratamiento. (*Misset J. C.-L., Oxaliplatin-Related Side Effects: Characteristics and Management, Vol 29, 2002*)

3.2.3.9 NEUROTOXICIDAD:

El oxaliplatino puede inducir neurotoxicidad central y periférica, pudiendo ser esta última aguda o crónica (*Grothey A. , 2005*).

- Neuropatía periférica: es una toxicidad limitante de la dosis bien reconocida del oxaliplatino. La neuropatía sensorial periférica es acumulativa, relacionada con la dosis y generalmente reversible unos meses después de suspender el tratamiento. Sin embargo, altas dosis acumulativas de oxaliplatino están fuertemente asociadas con la aparición de un daño crónico del nervio periférico (*Misset J. C.-L., Oxaliplatin-Related Side Effects: Characteristics and Management, Vol 29, 2002*).
- La neuropatía aguda es muy frecuente, ocurre en el 85% a 95% de todos los pacientes expuestos (*Misset J. C.-L., Oxaliplatin-Related Side Effects: Characteristics and Management, 2002*). En un review que incluyó 14 estudios la incidencia de neuropatía aguda varió entre un mínimo del 4% hasta un máximo del 98%. Es probable que esto sea debido a las diferencias en las dosis iniciales de oxaliplatino, diferentes combinaciones e intervalos de dosificación. Ningún estudio examinó el rango o mínima dosis requerida para provocar neuropatía aguda. Notablemente, incluso cuando la dosis inicial estaba en su punto más bajo (25 mg / m²), el 58% de los pacientes desarrolló parestesias agudas de grados 1 a 2 en manos y pies. El desarrollo de síntomas moderados a severos (grado II-IV) fueron muy comunes en pacientes que recibieron grandes dosis iniciales (> 85 mg / m²) y se presentaron dentro de las 24 hs del inicio del tratamiento (*Endale Gebreegziabher Gebremedhn, 2018*). La neuropatía aguda se manifiesta principalmente en parestesias distales o periorales y disestesias. El 1-2% de los pacientes pueden presentar disestesias faringolaríngicas, manifestadas como sensación de dificultad para respirar o tragar, sin que exista una obstrucción real de la vía aérea. Ésta puede prevenirse en los próximos ciclos aumentando la duración de la infusión a 2-6hs. Los pacientes también pueden experimentar una sensación inusual en la lengua, espasmos de mandíbula, dolor ocular, ptosis, cambios en la voz, alteraciones en el campo visual y espasmos o calambres

musculares, que son a veces descritos como rigidez en las manos o en los pies o una incapacidad para liberar el agarre. También ha sido reportado sensación de opresión en el pecho. Un rasgo característico de estos síntomas agudos es que pueden desencadenarse o agravarse por la exposición al frío (*Lehky TJ, 2004*). La semejanza con los calambres tetánicos sugiere hiperexcitabilidad de neuronas motoras o células musculares como mecanismo patogénico de este fenómeno (*Wilson RH, 2002*). Estos síntomas agudos pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la primera perfusión de oxaliplatino (desde minutos a horas, hasta 1-2 días), son generalmente leves, de corta duración y completamente reversibles en unas pocas horas o días (*Argyriou AA, 2013*). Sin embargo, estudios recientes han demostrado que un gran número de pacientes continúan experimentando dolor o síntomas neuropáticos agudos que tienden a ser más severos en el ciclo 2 y siguen el mismo patrón en los ciclos restantes (*Pachman DRQR, 2015*).

- La neurotoxicidad acumulativa crónica es la principal toxicidad limitante de dosis del oxaliplatino y se parece mucho a la observada con cisplatino, excepto que rara vez se produce ototoxicidad (*Grothey A. , 2005*).

Los síntomas consisten en deterioro sensorial de la función neural periférica con disestesias, parestesias o hipoestesias pronunciadas, localizadas distalmente de las extremidades o alteraciones en la propiocepción (*Cersosimo, 2005*). Generalmente persisten entre ciclos y, tras finalizar el tratamiento, los casos severos resuelven en aproximadamente 13 semanas después de concluido el tratamiento en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes continúan sintomáticos por más de un año (*Grothey A. , 2003*). Esta neurotoxicidad crónica puede afectar severamente las actividades de la vida diaria, como abotonarse la ropa, la escritura o el manejo de objetos, impactando negativamente en la calidad de vida (*Grothey A. , 2005*). Está demostrado que la presencia de neuropatía impacta negativamente en el bienestar físico y emocional de los pacientes por años (*Tofthagen C, 2013*).

Se sabe que el grado de neuropatía depende de la dosis acumulativa, la duración de la administración y la intensidad de dosis. Es más común en pacientes que reciben dosis totales superiores a 540–850 mg/m², que corresponden a 9-10 ciclos de oxaliplatino a 85 mg/m² y aproximadamente 6 ciclos a una dosis de 130 mg/m² (*Pasetto LM, 2006*). Es importante marcar que el inicio de la respuesta tumoral a la terapia basada en oxaliplatino, habitualmente se produce cuando se ha alcanzado una dosis acumulativa de 700 mg/m² (*Grothey A. , 2005*). En este sentido, Vatandoust y col. encontraron que la neuropatía persistente grados 2 y 3 fue más

común en pacientes que recibieron una dosis acumulada de más de 900 mg/m² (Vatandoust S, 2013).

El oxaliplatino es una droga ampliamente utilizada en adyuvancia en pacientes con cáncer de colon. En este escenario, donde un porcentaje sustancial de pacientes serán largos sobrevivientes, la reversibilidad de la neurotoxicidad cobra real importancia (Misset J. C.-L., *Oxaliplatin-Related Side Effects: Characteristics and Management*, 2002). En el MOSAIC trial el 24,1% de los pacientes mostró síntomas de neuropatía de cualquier grado y el 0.7% síntomas de neuropatía de grado 3 después de 18 meses. El 58% de los pacientes mostraron mejoría o recuperación completa de los síntomas dentro de 1 mes después de la interrupción del tratamiento. Después de 12 meses, todos los pacientes tenían al menos recuperación parcial de la toxicidad de grado 3, y solo el 40% de los pacientes tenían síntomas neurológicos de cualquier grado (principalmente grado I). Además, después de 48 meses, se observó neuropatía de grados 1, 2 y 3 en el 11.9, 2.8 y 0.7%, respectivamente. La mediana de la dosis acumulada recibida en este ensayo fue 810 mg/m² (9.5 ciclos), y la intensidad de la dosis fue de 34.2 mg/m²/semana (Thierry André, 2015). Además, el ensayo NSABP C-07, en el que los pacientes tratados con oxaliplatino recibieron una mediana de dosis acumulativa de 676 mg/m² (intensidad de dosis 30.8 mg/m²/semana), mostró que 8 años después del tratamiento con oxaliplatino el 30,4% de los pacientes persistían con neurotoxicidad grado II (J. Philip Kuebler H. S., 2007).

A diferencia de la neuropatía aguda, la neurotoxicidad inducida por altas dosis acumulativas de oxaliplatino muestra hallazgos neurofisiológicos de daño morfológico crónico. La neuropatía puede ser inducida por una disminución en el metabolismo celular y en el transporte axoplasmático resultante de la acumulación de compuestos de platino en las células de los ganglios de la raíz dorsal. El examen del ganglio de la raíz dorsal en pacientes tratados con oxaliplatino, revela pérdida axonal con atrofia secundaria selectiva de las células nerviosas (Cavaletti G, 2001). Se podría sugerir que además de los cambios morfológicos y funcionales en las células de la raíz dorsal, la activación prolongada de los canales de sodio activados por voltaje podría inducir estrés celular, afectando así a las células nerviosas sensoriales (Adelsberger H, 2000). El daño mitocondrial inducido por oxaliplatino también se ha propuesto como otro mecanismo potencial de inducción de neuropatía crónica, de hecho, el deterioro del consumo mitocondrial de oxígeno es una medida de la citotoxicidad del fármaco (Grothey A. , 2005).

La evaluación de la neurotoxicidad por oxaliplatino se basa principalmente en el examen clínico, que se resume en varias escalas integrales de clasificación de

neurotoxicidad. Los más utilizados son los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC), donde la neuropatía se considera de grado I: pérdida de reflejos tendinosos profundos o parestesias, incluyendo hormigueo pero que no interfiere con la función, grado II: pérdida sensorial objetiva o parestesias, incluyendo hormigueos, interfiere con la función pero no con actividades de la vida diaria, grado III: pérdida sensorial o parestesias que interfieren con las actividades de la vida diaria, grado IV: pérdida sensorial permanente que interfiere con la función (*Grothey A. , 2005*). El examen clínico y el estudio de conducción nerviosa son capaces de evaluar objetivamente tanto la gravedad como el curso del daño nervioso secundario a la administración de oxaliplatino. Algunos expertos recomiendan realizar al menos la evaluación de la percepción de la vibración, reflejos tendinosos profundos y amplitud del sural. El potencial de acción sensorial es obligatorio para evaluar cualquier polineuropatía (*Andreas A. Argyriou, 2008*).

Se han investigado varios tratamientos para reducir la incidencia, la duración o la gravedad de los trastornos neurológicos. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten las bajas temperaturas. Si la exposición a temperaturas frías no puede ser evitada, como el uso del refrigerador, los pacientes deben usar guantes durante la exposición. La neuropatía también puede ser reducida por reducción de dosis o prolongando la infusión (*M Wasif Saif, 2005*). Basado en la observación de reversibilidad de los síntomas neurotóxicos después de la interrupción de oxaliplatino, de Gramont et al desarrollaron una estrategia de Stop and Go, el llamado concepto OPTIMOX. Esta estrategia ha sido evaluada en un ensayo de fase III que comparó el concepto OPTIMOX con la aplicación continua de FOLFOX4 hasta progresión o toxicidad. La estrategia secuencial FOLFOX7 vs 5FU/LV fue asociada con una tasa significativamente menor de neurotoxicidad grado 3 (13% v 19%; p .0017) y de neutropenia grado 3-4 (22% v 32%, p .009) sin compromiso de la eficacia (Christophe Tournigand, 2006). El concepto Stop and Go parece ser una forma prometedora de aumentar la dosis acumulativa de oxaliplatino que puede administrarse a los pacientes reduciendo la neurotoxicidad. Existen pocos datos sobre el uso de drogas para prevenir o tratar la neuropatía por oxaliplatino (*M Wasif Saif, 2005*). Intentos específicos de prevenir los síntomas de la neuropatía incluyen la administración de soluciones de calcio y magnesio, carbamazepina, gabapentin, amifostina y glutatión. Las soluciones de calcio y magnesio, gabapentin y ácido α -lipoico también se han utilizado para tratar los signos y síntomas de la neuropatía por oxaliplatino (*Cersosimo, 2005*). Sin embargo, el uso de infusiones de gluconato de calcio o sulfato de magnesio antes y/o después del

tratamiento no parece reducir ni proteger contra la neurotoxicidad (*Grothey A. , 2005*). Gabapentin, vo 100 mg dos veces al día, con incrementos de 100 mg vo diarios según sea necesario, puede ser eficaz en algunos pacientes para reducir la neuropatía por oxaliplatino (*Mariani G, 2000*), mientras que la carbamazepina no parece ser efectiva (*Grothey A. , 2005*). Otros agentes utilizados con cierto éxito incluyen el ácido alfa lipoico 600 mg IV por semana durante 3-5 semanas, luego seguidos por 600 mg por vía oral tres veces al día. Hasta la fecha faltan estudios prospectivos con un número mayor de pacientes para confirmar estos resultados. (*Cersosimo, 2005*).

- Neurotoxicidad central: El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (también conocido como PRES), se ha asociado con el uso de oxaliplatino, ya que esta droga puede causar disfunción endotelial y provocar edema vasogénico, aunque hay muy pocos casos al respecto descritos en la literatura (*Giuseppe Femia, 2012*). La presentación clínica incluye alteración en el estado mental (desde leve confusión hasta el coma), convulsiones (habitualmente generalizadas, también pueden ser parciales), cefalea (se describe como un dolor difuso y constante, de intensidad moderada a severa, que puede ser difícil de controlar) y pérdida de la visión (*Hinchey J, 1997*). En imágenes el hallazgo de edema simétrico de la sustancia blanca de la región parieto-occipital caracteriza esta condición. Además, PRES involucra múltiples territorios vasculares, lo que lo diferencia de otros eventos vasculares como el accidente cerebrovascular. El cerebelo y el tronco encefálico están involucrados con regularidad, así como el cerebro anterior, pero generalmente en los casos más graves. En ocasiones, la corteza y los ganglios basales pueden estar involucrados, así como la materia blanca (*Bartynski, 2008*). Se cree que es resultado de un mal funcionamiento de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y/o disfunción endotelial. Los fármacos citotóxicos pueden lesionar el endotelio y causar disfunción endotelial, de la filtración de sangre, suero y proteínas de los capilares al espacio intersticial cerebral, surge edema vasogénico (*Newton, 2012*). El inicio de los síntomas puede retrasarse en relación con el tratamiento, con casos reportados de 8 a 12 días después de la primera infusión y hasta 6 semanas después del tratamiento (*Nicholas Truman, 2013*). En una revisión sobre los 10 casos descritos de PRES por oxaliplatino, la mayoría de los pacientes tenían adenocarcinoma colorrectal (ocho pacientes). Casi todos presentaron alteración en el estado mental al inicio del cuadro, siete tuvieron convulsiones y dos, cefalea, el 50% hipertensión arterial al ingreso hospitalario. La mayoría de los pacientes tuvo buen pronóstico con resolución completa de los síntomas al interrumpirse la quimioterapia, con solo uno paciente que presentó

deterioro a pesar del manejo adecuado (*Taimoor Khalid Janjua, Oxaliplatin-induced posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), 2007*). El manejo suele ser de apoyo. Es necesaria la interrupción definitiva del oxaliplatino. Aunque el pronóstico suele ser bueno y el cuadro generalmente reversible tras removerse el agente causante, se han reportado discapacidades permanentes y muertes (*Giuseppe Femia, 2012*) .

3.2.3.10 HEPATOTOXICIDAD:

Un metaanálisis reciente donde se investigó sobre la relación entre el aclaramiento de oxaliplatino ultrafiltrable y la función hepática no mostró diferencias significativas en la eliminación de oxaliplatino entre pacientes con valores normales o elevados de transaminasas. Este resultado sugiere poco efecto de la función hepática en su metabolismo (*Graham M, 2000*). En la práctica, la disfunción hepática leve no justifica la modificación o reducción de la dosis de oxaliplatino (*Misset J. C.-L., Oxaliplatin-Related Side Effects: Characteristics and Management, 2002*). Ya fue descrita previamente la asociación de oxaliplatino y el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) que puede conducir a hipertensión portal y provocar hepatomegalia, ictericia y ascitis. Se ha demostrado altos niveles de AST y ALT en pacientes con SOS relacionados con insuficiencia hepática postoperatoria. Es importante destacar que SOS también ha sido asociado con recurrencia tumoral precoz y disminución de la supervivencia a largo plazo (*Duwe G, 2017*).

3.2.3.11 FATIGA:

La fatiga es un síntoma frecuente en los pacientes tratados con oxaliplatino. La fatiga y el dolor están relacionados entre sí, ya que tienen efectos sinérgicos (*Beck SL, 2005*). La fatiga plantea un gran desafío para la oncología, ya que pocos ensayos clínicos han investigado tratamientos específicos para este síntoma. La patogenia es desconocida, pero se supone que es multifactorial, implicando la participación de factores psicológicos, sociales y componentes fisiológicos como anemia, trastornos del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, trastornos del metabolismo de la serotonina y aumentos de la actividad de citocinas proinflamatorias (*Ahlberg K, 2003*). En un ensayo efectuado en 27 pacientes con cáncer colorrectal tratados con capecitabina más oxaliplatino en adyuvancia

o en primera línea de enfermedad metastásica, la fatiga sólo mostró relación con el sexo masculino, sin diferencias en la frecuencia según edad o estadio de la enfermedad. Tampoco se identificó un ascenso con el aumento de número de ciclos de tratamiento (*Sá Lilian A, 2015*). Estudios de pacientes tratados con oxaliplatino informan que después de la neuropatía periférica, la fatiga es el síntoma más frecuente presentándose hasta en el 74% de los casos (*Fortner BV, 2007*). De acuerdo con la severidad se clasifica como: grado I: mejora con el reposo; grado II: no mejora con el reposo, limita las actividades instrumentales de la vida diaria; grado III: no mejora con el reposo, limita el autocuidado (*CTCAE C. T., 2017*).

3.3 TOXICIDAD POR OXALIPLATINO EN EL ADULTO MAYOR CON CÁNCER COLORRECTAL.

Respecto al uso de oxaliplatino en adyuvancia, en un ensayo Australiano que evalúa seguridad y eficacia del tratamiento con oxaliplatino en mayores de 70 años con cáncer colorrectal estadio III, los pacientes más de 70 años que recibieron oxaliplatino tenían más probabilidades de presentar ingresos hospitalarios por toxicidad (67.0% vs. 53,5%; $P = .0006$) y múltiples ingresos (37.4% requirió 2 admisiones vs. 25.5%; $P = .0008$) que aquellos tratados con fluoropirimidinas solas. Hubo una tendencia no significativa a permanecer más tiempo internados. También fueron más propensos a ser admitidos por neutropenia febril (6.9% vs. 1.8%; $P = .0008$) y tuvieron menos probabilidades de completar la adyuvancia (18.7% vs. 7.6%; $P < .0001$) (*Daniel Brungs, 2018*).

En un ensayo retrospectivo, que incluyó a 3.742 pacientes provenientes de cuatro ensayos clínicos que prueban FOLFOX4 en los entornos adyuvante, de primera y segunda línea, el 16% de los cuales eran mayores de 70 años, éstos presentaron con más frecuencia ECOG 1-2 (ECOG 2, 4% v 2%, respectivamente; $p .029$), aunque, como es de esperar, pocos pacientes con PS 2 fueron incluidos en estos ensayos. Respecto a los efectos adversos grado 3, sólo se observó heterogeneidad significativa entre estudios para la infección. La toxicidad hematológica de grado 3 fue más común en pacientes ancianos en comparación con los menores de 70 años, específicamente neutropenia (49 vs 43%; $p .04$) y trombocitopenia (5 vs 2% $p .04$). Las tasas de diarrea, náuseas / vómitos y fatiga no difirieron según el grupo de edad, tampoco las tasas de eventos adversos neurológicos de grado III. En estudio de Goldberg (IFL vs FOLFOX vs oxaliplatino más irinotecan en primera línea), las infecciones fueron más comunes en pacientes más jóvenes (14% menores de 70 años, 6% mayores de 70; $P .10$), mientras que en el estudio de Rothemberg (FOLFOX4, vs 5FU/LV, vs oxaliplatino en segunda línea), las infecciones fueron más comunes en pacientes mayores (1% de 70 años, 7% de 70 años; $p .02$). Al considerar la edad como variable continua aumentó la significancia estadística de la relación entre edad y el aumento de la neutropenia ($P .0001$), edad y aumento de la trombocitopenia ($p .0001$), y la relación entre edad y aumento de la fatiga se convirtió en significativa ($p .003$). La relación entre el aumento de la edad y la disminución de las náuseas / vómitos también se volvió significativa cuando la edad era modelada como una variable continua ($p .001$). Además, la tasa de muerte como resultado de cualquier causa en los primeros 60 días no difirió por grupo de edad (1.1% menores de 70, 2.3% mayores de 70; $p .15$) (*Richard M. Goldberg I. T.-F., 2006*).

En cuanto al empleo de oxaliplatino en enfermedad metastásica en pacientes mayores, en un ensayo que incluyó mayores de 74 años, tratados con esquemas que contenían oxaliplatino o irinotecan en primera o segunda línea, el 36% de los pacientes que recibieron oxaliplatino presentaron toxicidades grado 3-4; las más frecuentes fueron: neurotoxicidad (16%), neutropenia (14%), trombocitopenia (9%), diarrea (9%), náuseas y vómitos (7%), mucositis (5%) y anemia (2%). En el 65% de los ciclos se realizó dosis completa. Un 18% de los pacientes requirió de interrupción del tratamiento por toxicidad, y un 8% de los ciclos debieron retrasarse por esta causa. No se registraron muertes relacionadas con el tratamiento (*T Aparicio, 2003*).

En 2011 se publicó el MRC FOCUS 2 trial, un ensayo donde se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal avanzado, mayores de 70 años, previamente no tratados y considerados unfit para realizar dosis estándar de quimioterapia. Los pacientes recibieron 5FU/LV, oxaliplatino más 5FU/LV, capecitabina o capecitabina más oxaliplatino. Las dosis iniciales fueron del 80% de las dosis estándar, con un escalamiento hacia la dosis completa después de 6 semanas. Este aumento de dosis luego de la sexta semana sólo pudo realizarse en el 13% de los pacientes del grupo oxaliplatino/5FU y en el 14% de los pacientes del grupo capecitabina/oxaliplatino, el 30 y 36% de los pacientes respectivamente mantuvieron la dosis inicial y un 55% en el grupo oxaliplatino/5FU y un 41% en el grupo capecitabina oxaliplatino requirió reducción de la dosis. El uso de oxaliplatino no aumentó significativamente el riesgo global de efectos tóxicos grado II-III, pero se observó un aumento estadísticamente significativo en las tasas de diarrea, toxicidad neurosensorial, náuseas, vómitos, y neutropenia (*Matthew T Seymour L. C., 2011*).

En un ensayo retrospectivo realizado en Grecia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico mayores y menores de 70 años, se observó que en los pacientes mayores la media en el número de ciclos de quimioterapia fue menor al emplear esquemas combinados de tratamiento como FOLFOX o FOLFIRI (6.2 vs 8.3 ciclos p 0.142), sin diferencias al utilizar esquemas como XELOX. La dosis y frecuencia de la administración de oxaliplatino fue significativamente menor en el grupo de mayores de 70 años, lo que resulta en una intensidad de dosis y duración subóptimas del tratamiento con este agente. La intensidad de dosis (ID) media para oxaliplatino fue significativamente menor en la población de edad avanzada en comparación con pacientes no ancianos (32.47 mg/m²/semana vs 46.66mg/m²/semana, respectivamente; p = 0,008). Por consiguiente, la ID relativa para oxaliplatino fue del 42,8% para los ancianos y 78.4% para los pacientes no ancianos (p = 0.012). Las toxicidades grado 3-4 no hematológicas más frecuentes fueron diarrea (5.5%), neuropatía periférica (5.4%), erupción cutánea (1.4%) y fatiga (1,4%), sin

diferencias estadísticamente significativas según la edad. Cuatro pacientes interrumpieron la quimioterapia debido a una toxicidad inaceptable (dos con diarrea grado IV, una con diarrea de grado IV y fatiga grado III, y uno con diarrea de grado III y toxicidad cutánea grado III). En cuanto a las toxicidades hematológicas, neutropenia grado III-IV se informó en 4 (5,6%) pacientes y trombocitopenia de grado III-IV en 2 (2,8%) pacientes. No hubo diferencias significativas en términos de toxicidad hematológica en general y toxicidad hematológica grados III-IV (*M. Bakogeorgos, 2013*).

Dentro de los ensayos que evalúan la combinación de oxaliplatino con capecitabina en adultos mayores encontramos uno donde se evaluó el esquema XELOX como primera línea de tratamiento entre pacientes con cáncer colorrectal metastásico mayores y menores de 65 años. Se observaron incidencias muy similares de diarrea (67% vs. 70%), fatiga / astenia (63% vs. 64%), síndrome mano-pie 37% frente a 36%), dolor abdominal (25% frente a 23%) y neutropenia (21% frente a 20%) en los subgrupos de edad menores de 65 y mayores de 65 años, respectivamente. La neuropatía sensorial periférica fue más común en los más jóvenes que en los pacientes mayores (94% frente a 75%, respectivamente). La estomatitis fue el único evento adverso relacionado con el tratamiento sustancialmente más frecuente en pacientes de ≥ 65 años (34% frente a 17%, respectivamente). No hubo diferencias importantes en la incidencia de cualquier evento adverso de grado III/IV, con la excepción de las reacciones de hipersensibilidad de grado III, que no se presentaron en ninguno de los pacientes mayores. También hubo una baja incidencia de anormalidades de laboratorio de grado III/IV en ambos subgrupos, con pacientes mayores que experimentan una incidencia similar de neutropenia (7% frente a 8%), menos de trombocitopenia (2% frente a 6%), así como menos aumentos en la fosfatasa alcalina (0% vs. 4%) y alanina aminotransferasa (0% vs. 2%) en comparación con los pacientes más jóvenes. La necesidad de cualquier reducción de dosis de capecitabina u oxaliplatino fue similar en personas mayores y pacientes más jóvenes. Un 33% de los menores de 65 años y un 39% mayores requirieron modificaciones en la dosis de oxaliplatino. Las reducciones de dosis de segundo nivel fueron raras, ocurrieron solo en 2 pacientes en cada grupo. Además, solo el 19% y el 14% de los pacientes menores de 65 años y mayores de 65 años, respectivamente, suspendieron el tratamiento por toxicidad. (*Chris J. Twelves, 2005*)

En un ensayo español se evaluaron 50 pacientes con cáncer colorrectal metastásico mayores de 70 años tratados con el esquema XELOX. Se administró una mediana de cinco ciclos por paciente (rango 1-8 ciclos). Un 16% recibió menos de tres ciclos, debido a progresión de la enfermedad (4%), toxicidad (6%), muerte relacionada con el tratamiento (2%), pérdida durante el seguimiento (2%), y negativa a continuar el

tratamiento (2%). El 46% experimentó retrasos en el tratamiento por causas no relacionadas con el tratamiento (20%), eventos adversos hematológicos (10%) y eventos adversos no hematológicos (16%). La mediana en la intensidad de la dosis de oxaliplatino fue de 39.8 mg/m² semanal, lo que correspondió al 92% de la intensidad de dosis. El 64% de los pacientes experimentó al menos un evento adverso, generalmente de grado I/II. Los principales fueron gastrointestinales y hematológicos. El 28% tuvo eventos adversos de grado III/IV: 22% diarrea, 16% astenia, 14% náuseas / vómitos, 6% neutropenia, 6% trombocitopenia, 4% síndrome mano-pie, y 2% anemia, mucositis y neuropatía, respectivamente. No se detectó ninguna relación entre la aparición de eventos adversos de grado III/IV y la edad (70–79 años vs mayores de 79 años). Los autores destacan que la baja tasa de neurotoxicidad de grado III/IV probablemente puede atribuirse a la reducción en la cantidad de ciclos de tratamiento recibidos (*J Feliu, 2006*).

Otro ensayo que evaluó la eficacia y tolerabilidad de la asociación de oxaliplatino con capecitabina en primera línea de tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en mayores de 70 años fue el efectuado por Rosati y col. El esquema CAPOX se administró en 47 pacientes, con una media en el número de ciclos administrados de 6. El 9% discontinuó el tratamiento por toxicidad, 2 por síndrome mano-pie, 1 por eventos gastrointestinales y en 1 por toxicidad hematológica. Se registró una muerte relacionada con el tratamiento, por infarto de miocardio durante el segundo ciclo de quimioterapia. Las toxicidades grado III/IV más importantes fueron diarrea y neurotoxicidad (15%), neutropenia (6%), náuseas y vómitos (4%), anemia (4%), trombocitopenia (4%), síndrome mano-pie (4%), y mucositis (2%). Fueron necesarias reducciones de dosis de oxaliplatino en 12 pacientes, y en 6 se redujeron las dosis de ambas drogas. Sólo un paciente requirió una segunda reducción de dosis. Las principales causas de estas modificaciones en los esquemas de tratamiento fueron la diarrea y la neurotoxicidad. (*G. Rosati, 2010*)

4 ANALISIS DE RESULTADOS

Se estudiaron 72 adultos mayores, 30 (41,7 %) de sexo masculino y 42 (58,3 %) de sexo femenino.

La edad promedio $\pm$ DE en el sexo masculino fue 73,6 $\pm$ 5,5 años (edad mínima 65 y máxima 83 años). En el sexo femenino fue 73,3 $\pm$ 5,3 años (edad mínima 65 y máxima 82 años)

De los 72 pacientes, 67 (93 %) presentaban comorbilidades: 39 de ellos una única comorbilidad (siendo la más frecuente HTA presente en 20 de los 39 pacientes); otras comorbilidades que se presentan en forma única son DBT, dislipemia, tabaquismo, ex tabaquismo y fibrilación auricular. 28 pacientes (38.8%) presentaban 2 o más comorbilidades, encontrándose que en el 92.85% la HTA era una de ellas.

El 55.6% de los pacientes tenían enfermedad estadio III, realizando tratamiento adyuvante con oxaliplatino. El 44.4% restante presentaba enfermedad metastásica, realizando oxaliplatino como parte del esquema de quimioterapia de primera línea para enfermedad avanzada. Es decir, todos los pacientes incluidos en el estudio eran naive de tratamiento.

Los sitios más frecuentes de metástasis fueron: hígado 81,25%, pulmón 25%, y ganglios retroperitoneales 12.5%. El 21.8% de los metastásicos tenían secundarismo en más de un sitio.

Al relacionar peso con talla por medio del IMC, se encontró que en la mayoría de los pacientes el peso era normal, un 25 % presentaba sobrepeso, un 1.4% bajo peso y un 1.4% eran obesos.

Ningún paciente presentó compromiso de la función renal al inicio del tratamiento, 34 pacientes (47.2%) tenían anemia, leve en la mayoría de los casos, y un 40.3% hipoalbuminemia, con valores de albúmina inferiores al límite inferior normal de 3.5 gr/dl.

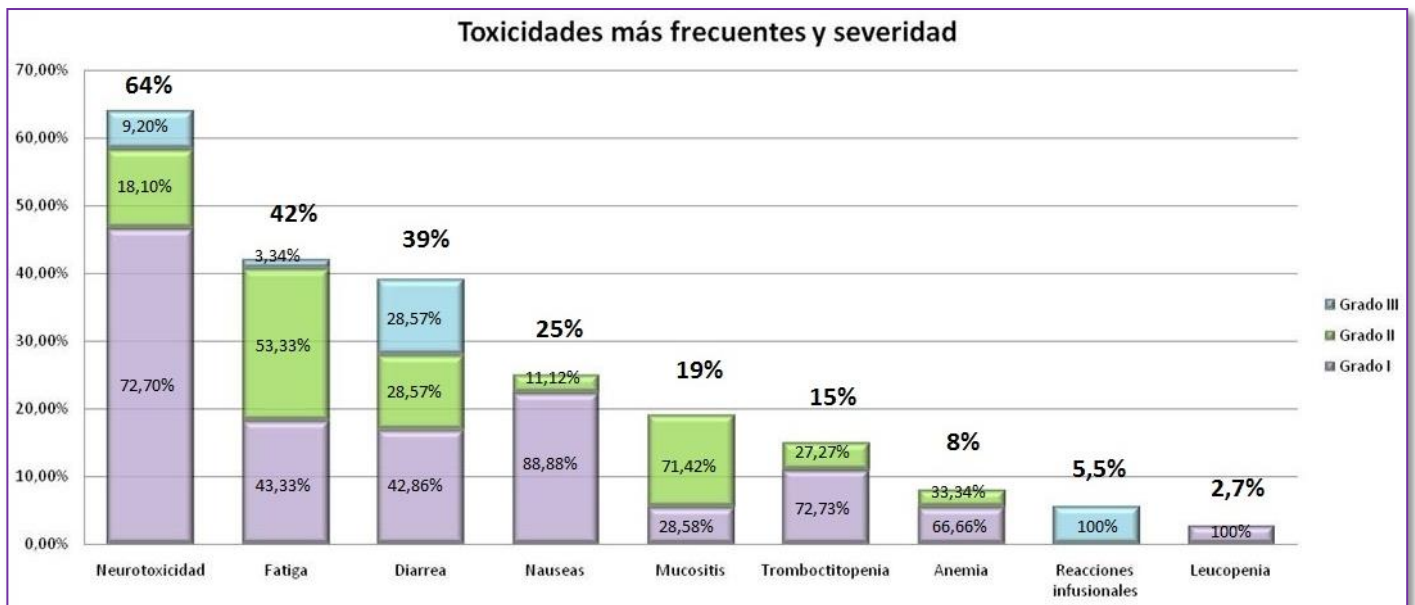
Respecto al valor de CEA pretratamiento, en la mayoría de los casos (61.1%) fue normal (menor a 5ng/ml), un 34.7% tenía valores de 5-50 ng/ml, y sólo el 4,1% valores superiores a 50 ng/ml.

La mayoría de los pacientes eran ECOG 0 al inicio de la terapéutica, un 11.11% ECOG 1 y sólo un 2.77% ECOG 2, en quienes se inició el tratamiento con dosis reducida.

En la totalidad de los pacientes se realizó premedicación con dexametasona y ondansetrón. En cuanto a las drogas empleadas asociadas al oxaliplatino 28 de los 72 pacientes (38.8%) recibieron capecitabina; de estos un 21.4% recibió además bevacizumab, es decir que, realizó un esquemas de tres drogas. El 61.2% restante recibió 5 fluorouracilo más leucovorina en asociación al oxaliplatino y, de estos, a un 13,6% se le administró, además, bevacizumab. Ningún paciente de la población estudiada recibió anticuerpos anti EGFR.

En cuanto a las dosis empleadas sólo 2 de los 72 pacientes comenzaron el tratamiento con dosis reducidas. Entre el 2do y 3er ciclo de quimioterapia un 27.2% de los pacientes requirió descenso de dosis, entre el 4to y el 6to un 9.37% y a partir del 6to ciclo esto fue necesario en 2 de los 16 pacientes (12.15%).

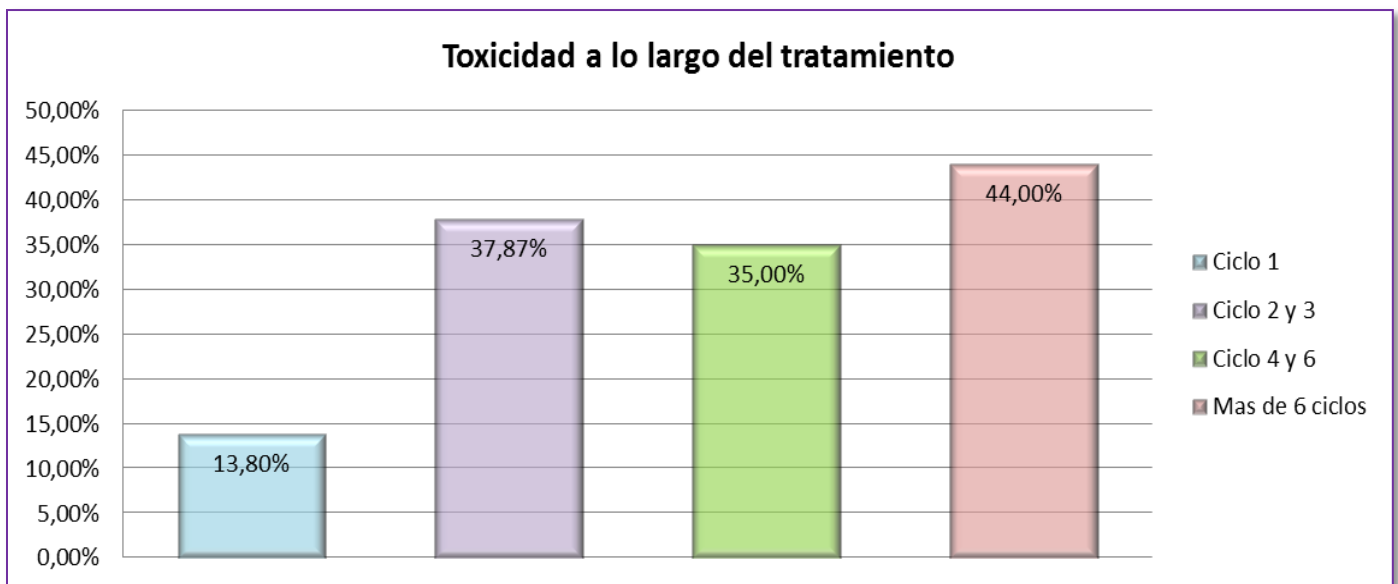
La totalidad de los pacientes experimentó una o más toxicidades a lo largo del tratamiento. Globalmente, es decir, considerando las toxicidades encontradas en la totalidad de los pacientes y a lo largo de todo el tratamiento, neurotoxicidad, fatiga y diarrea fueron las más frecuentes, presentándose en un 64%, 42% y 39% respectivamente. Un 22% de los pacientes experimentaron toxicidades grado III, las toxicidades que se presentaron con este grado de severidad fueron: neurotoxicidad, fatiga, diarrea y las reacciones infusionales.



Es de destacar que no hubo casos de vómitos, hepatotoxicidad ni de extravasación.

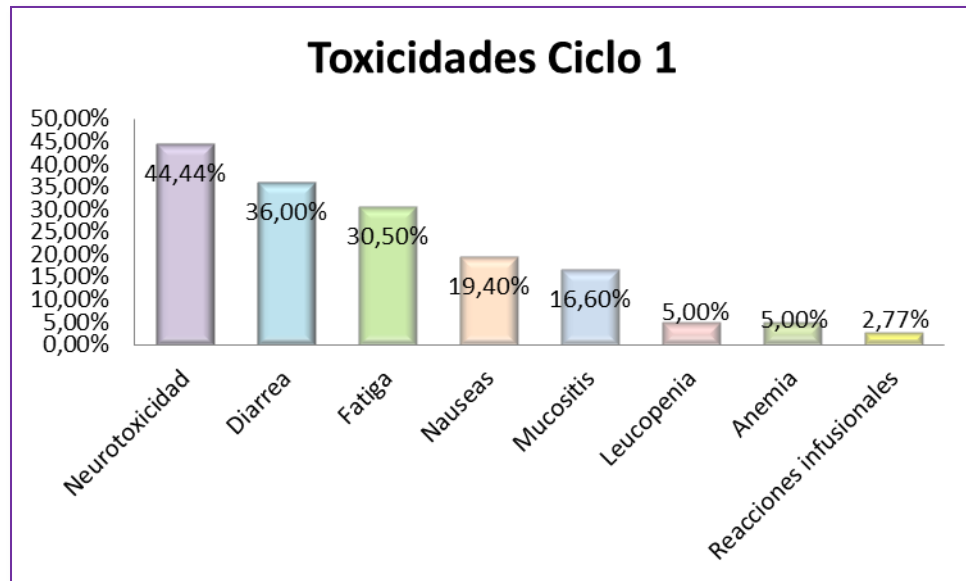
TOXICIDADES POR CICLOS.

Si analizamos la evolución de las toxicidades globalmente a lo largo del tratamiento veremos que un 13.8% de los pacientes experimentó algún tipo de toxicidad durante el primer ciclo, entre el 2do y 3er ciclo el porcentaje ascendió al 37.87%, entre el 4to y el 6to un 35% presentó algún efecto adverso y del 6to ciclo en adelante un 44% de los pacientes mostró toxicidad por oxaliplatino.



Las toxicidades que se presentaron tras el primer ciclo fueron, en orden de frecuencia, fueron:

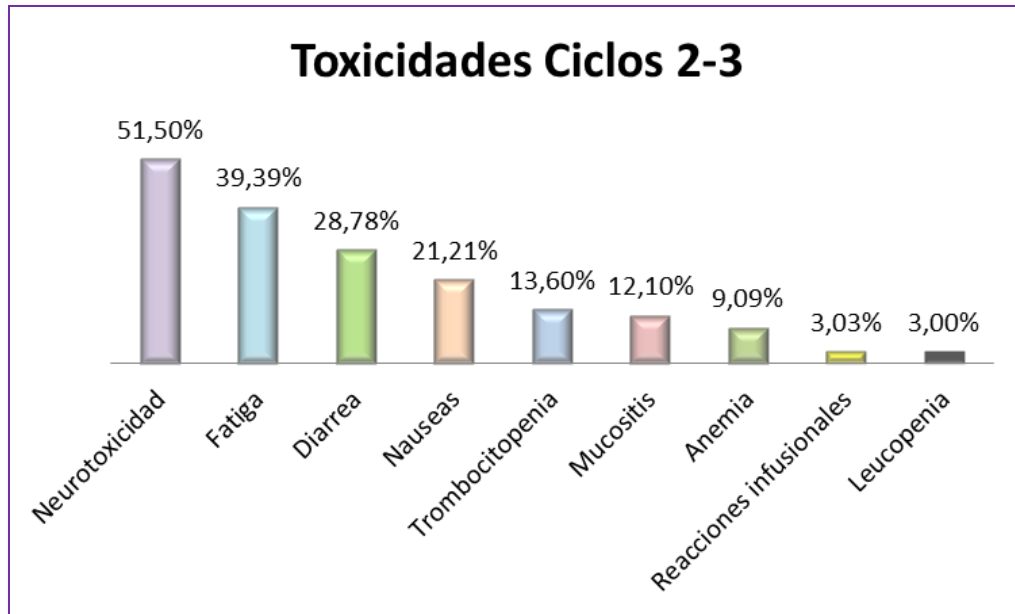
- Neurotoxicidad 44,4% (87.5% grado I, 12.5% grado II, sin casos de neurotoxicidad grado III)
- Diarrea 36% (53,8% grado I, 23,07% grado II, y 23.07%, grado III).
- Fatiga 30.5% (72.7% grado I, 27.27% grado II)
- Náuseas 19.4% (85.7% grado I)
- Mucositis 16.6% (66.6% grado II, resto grado I)
- Anemia y leucopenia 5.5% de los pacientes cada una.
- Reacciones infusionales en sólo 2 de los 72 pacientes (2.77%).



La mayoría de estas toxicidades fueron de grado I. Sólo en el caso de la mucositis predominó el grado II de severidad. Las únicas toxicidades de grado III en esta etapa del tratamiento fueron: diarrea (23.07% de los casos de diarrea, 8.3% población evaluada) y reacciones infusionales.

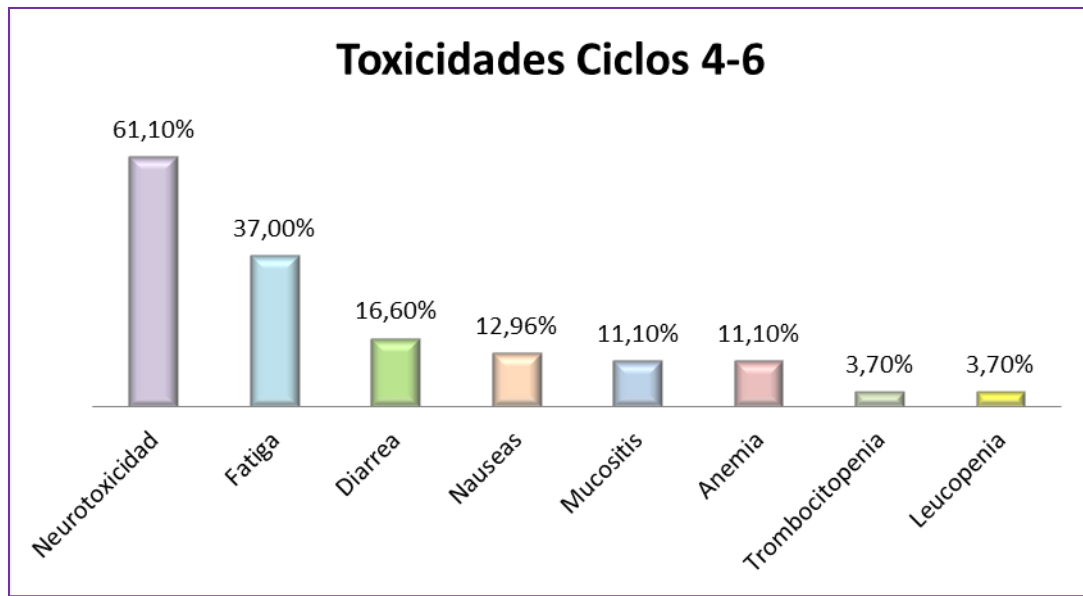
Entre el 2do y tercer ciclo las toxicidades más frecuentes fueron:

- Neurotoxicidad 51.5%% (76.47% grado I, 17.64% grado II, 5.89% grado III).
- Fatiga 39.39% (53.84% grado I, 46.16 %, grado II).
- Diarrea 28.78% (36.84% grado I, 31.58% grado II, y 31.58%, grado III).
- Náuseas 21.21% (100% grado I).
- Mucositis 12.1% (75% grado II, resto grado I).
- Trombocitopenia 13.6% (66.6% grado I, resto grado II).
- Anemia 9.09% (66.6% grado I, resto grado II).
- Leucopenia 3% (100% grado I).
- Reacciones infusionales en sólo 2 de los 66 pacientes (3.03%).



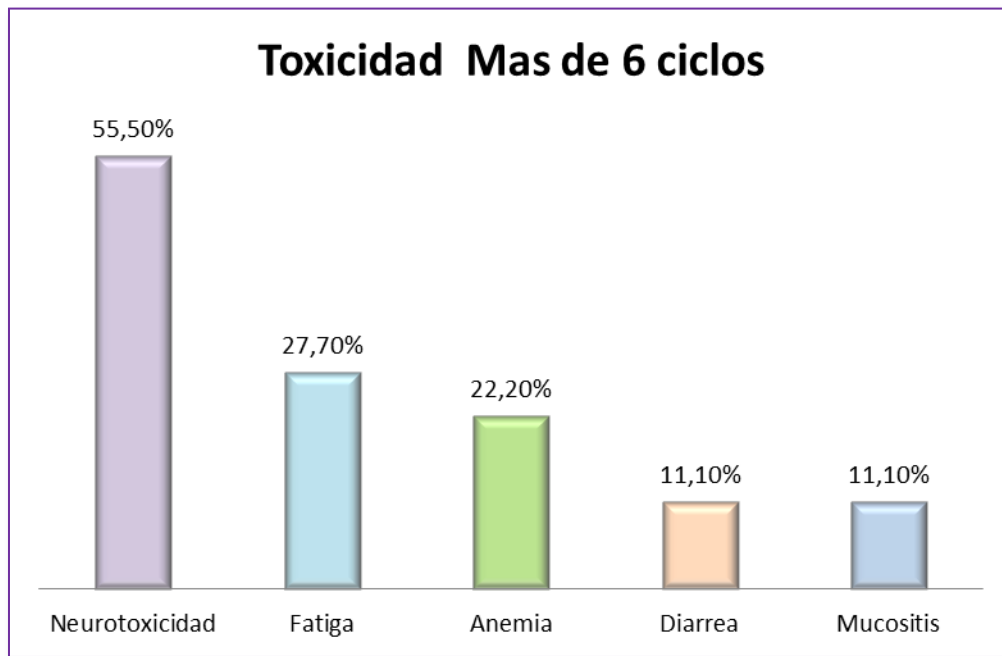
Entre el 4to y 6to ciclos las toxicidades fueron:

- Neurotoxicidad 61.1%% (69.69% grado I, 18.1% grado II, 12.1% grado III).
- Fatiga 37% (45% grado I, 50% grado II, 5% grado III).
- Diarrea 16.6% (55.5% grado I, 22.2% grado II, y 22.2%, grado III).
- Náuseas 12.96% (100% grado I).
- Mucositis 11.1% (33.3% grado I, 66.6% II).
- Anemia 11.1% (66.6% grado I, 33.3% grado II).
- Trombocitopenia 3.7% % (2 casos, 100% grado II).
- Leucopenia 3,7% (2 casos, 100% grado I).

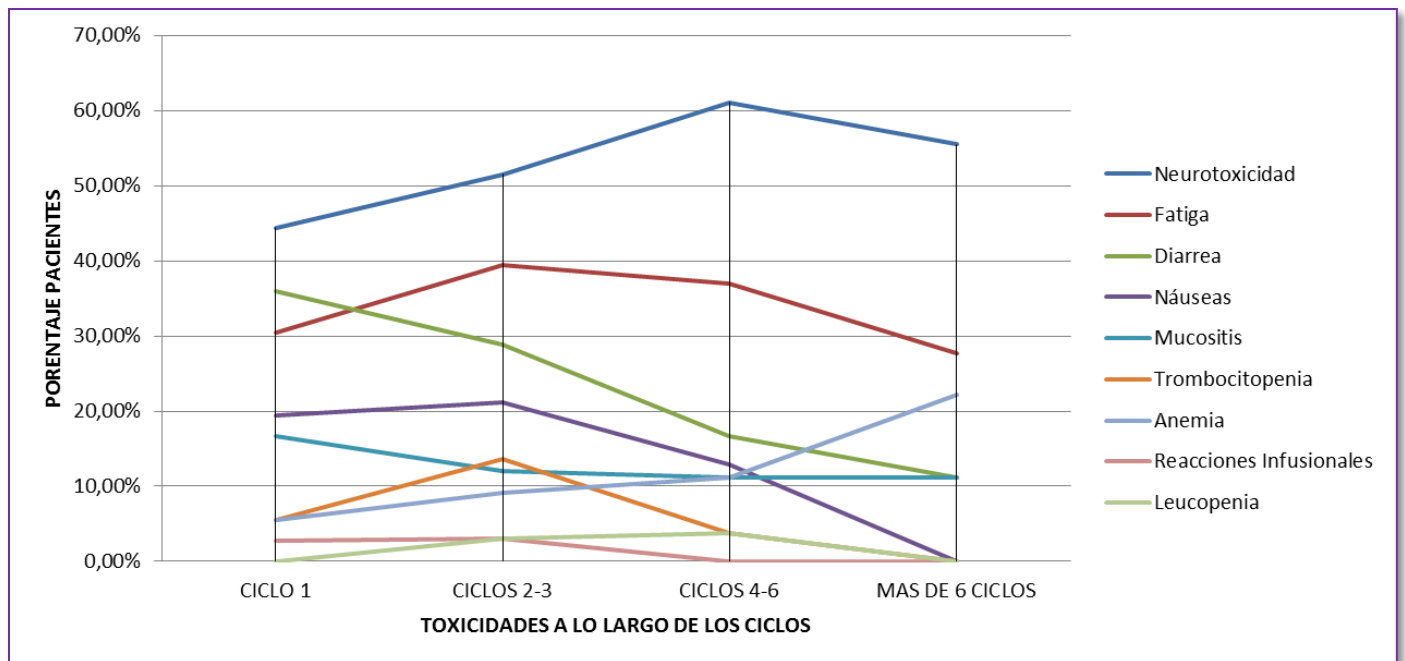


A partir del 6to ciclo se presentaron:

- Neurotoxicidad 55.5%% (100% grado I).
- Fatiga 27.7% (80% grado I, 20% grado II).
- Anemia 22.2% (50% grado I, 50% grado II).
- Diarrea 11.1% (100% grado I).
- Mucositis 11.1% (100% grado I).



No hubo casos de náuseas, trombocitopenia, leucopenia, ni reacciones infusionales.



FACTORES RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE TOXICIDAD.

Al analizar el desarrollo de eventos adversos y su relación con variables tales como edad, sexo, comorbilidades, estadio tumoral, estado nutricional, CEA, albúmina o anemia se observó que hubo una asociación estadísticamente significativa entre sexo femenino (80.9% vs 53.3%, p 0.001) el desarrollo de toxicidad y entre la presencia hipoalbuminemia (81.81% vs 58.9% p 0.043) y toxicidad.

No		Sí		Valor p
Edad				
65-75 años	17	28	0,1461	
75 y más años	5	22		
Comorbilidades				
Sí	22	45	0,3143	
No	-	5		
Estadio				
III	14	26	0,228	
IV	8	24		
Estado Nutricional				
Bajo Peso - Normopeso	18	35	0,3896	
Sobrepeso - Obesidad	4	15		
Albúmina				
< 3,5	6	27	0,0432*	
≥3,5	16	23		
CEA				
< 5	12	32	0,4504	
5 – 50	7	18		
>50	3	-		
Sexo				
Femenino	8	34	0,001**	
Masculino	14	16		
Anemia				
Sí	10	24	0,342	
No	12	26		

*significativo al 5 %

** significativo al 1 %

Cuando se relacionaron cada una de estas variables con cada una de las toxicidades en particular, se encontró que:

- La neurotoxicidad fue más frecuentes en los pacientes que realizaban tratamiento de primera línea para enfermedad avanzada, que en aquellos que realizaban tratamiento adyuvante (81.25% vs 50%, p 0.005).

NEUROTOXICIDAD	No	Sí	Valor p
Edad			
65-75 años	13	32	0,100
75 y más años	13	14	
Comorbilidades			
Sí	25	42	0,417
No	1	4	
Estadio			
III	20	20	0,005**
IV	6	26	
Estado Nutricional			
Bajo Peso - Normopeso	21	32	0,430
Sobrepeso - Obesidad	5	14	
Albúmina			
< 3,5	12	17	0,445
≥3,5	14	29	
CEA			
< 5	18	26	0,159
5 – 50	7	18	
>50	1	2	
Sexo			
Femenino	18	24	0,159
Masculino	8	22	
Anemia			
Sí	10	24	0,263
No	16	22	

** significativo al 1 %

- La presencia de diarrea se relacionó con el sexo, siendo más frecuente en mujeres (52.38% vs 20%, p 0.005).

DIARREA	No	Sí	Valor p
Edad			
65-75 años	31	14	0,081
75 y más años	13	14	
Comorbilidades			
Sí	42	25	0,323
No	2	3	
Estadio			
III	26	14	0,449
IV	18	14	
Estado Nutricional			
Bajo Peso - Normopeso	30	23	0,313
Sobrepeso - Obesidad	14	5	
Albúmina			
< 3,5	18	11	0,891
≥3,5	26	17	
CEA			
< 5	28	16	0,554
5 – 50	16	9	
>50	-	3	
Sexo			
Femenino	20	22	0,005**
Masculino	24	6	
Anemia			
Sí	22	12	0,5542
No	22	16	

** significativo al 1 %

- Hubo una asociación entre anemia y fatiga, los pacientes con anemia al inicio del tratamiento presentaron fatiga en un 52.6% vs 29.4% entre los no anémicos (p 0.046).

FATIGA	No	Sí	Valor p
Edad			
65-75 años	25	20	0,537
75 y más años	17	10	
Comorbilidades			
Sí	41	26	0,069
No	1	4	
Estadio			
III	26	14	0,200
IV	16	16	
Estado Nutricional			
Bajo Peso - Normopeso	30	23	0,408
Sobrepeso - Obesidad	12	7	
Albúmina			
< 3,5	17	12	0,968
≥3,5	25	18	
CEA			
< 5	28	16	0,054
5 – 50	11	14	
>50	3	-	
Sexo			
Femenino	24	18	0,808
Masculino	18	12	
Anemia			
No	24	10	0,046**
Si	18	20	

** significativo al 5 %

- Mujeres y pacientes anémicos al inicio de tratamiento experimentaron anemia como toxicidad con más frecuencia (14.2 % vs 0%, p 0.009 y 17.6% vs 0%, p 0.002 respectivamente). También experimentaron más anemia aquellos con valores de CEA pretratamiento menor a 5 (p 0.044).

ANEMIA	No	Sí	Valor p
Edad			
65-75 años	41	4	0,824
75 y más años	25	2	
Comorbilidades			
Sí	61	6	0,342
No	5	-	
Estadio			
III	38	2	0,252
IV	28	4	
Estado Nutricional			
Bajo Peso - Normopeso	47	6	0,250
Sobrepeso - Obesidad	19	-	
Albúmina			
< 3,5	27	2	0,714
≥3,5	39	4	
CEA			
< 5	38	6	0,044*
5 – 50	25	3	
>50	3	-	
Sexo			
Femenino	36	6	0,009**
Masculino	30	-	
Anemia			
Sí	28	6	0,002**
No	38	-	

* significativo al 5 %

** significativo al 1 %

- Las reacciones infusionales fueron más frecuentes en el sexo femenino (12.5 vs 0%, p0.034), pacientes más jóvenes (8.88% pacientes 65-75 años vs 0% mayores de 75 años, p0.048), en adyuvancia (10% vs 0% primera línea, p0.027), en pacientes con sobrepeso-obesidad (21.05% vs 0% normopeso - bajo peso p0.008) y en aquellos no anémicos (10.52 vs 0% anémicos, p 0.021).

REACCIONES INFUSIONALES		No	Sí	Valor p
Edad				
65-75 años	41	4	0,048*	
75 y más años	27	-		
Comorbilidades				
Sí	63	4	0,441	
No	5	-		
Estadío				
III	36	4	0,027*	
IV	32	-		
Estado Nutricional				
Bajo Peso - Normopeso	53	-	0,008**	
Sobrepeso - Obesidad	15	4		
Albúmina				
< 3,5	27	2	0,686	
≥3,5	41	2		
CEA				
< 5	40	4	0,129	
5 – 50	25	-		
>50	3	-		
Sexo				
Femenino	38	4	0,034*	
Masculino	30	-		
Anemia				
Sí	34	-	0,021*	
No	34	4		

* significativo al 5 %

** significativo al 1 %

- El desarrollo de leucopenia presentó una asociación estadísticamente significativa con la presencia de sobrepeso-obesidad (15.7 %vs 0% en pacientes con normopeso o bajo peso, p 0.033) y con la ausencia de anemia (7.89% no anémicos vs 0% anémicos p 0.047).

LEUCOPENIA	No	Sí	Valor p
Edad			
65-75 años	44	1	0,296
75 y más años	25	2	
Comorbilidades			
Sí	64	3	0,506
No	5	-	
Estadio			
III	37	3	0,057
IV	32	-	
Estado Nutricional			
Bajo Peso - Normopeso	53	-	0,033**
Sobrepeso - Obesidad	16	3	
Albúmina			
< 3,5	28	1	0,800
≥3,5	41	2	
CEA			
< 5	41	3	0,219
5 – 50	25	-	
>50	3	-	
Sexo			
Femenino	39	3	0,068
Masculino	30	-	
Anemia			
Sí	34	-	0,047**
No	35	3	

** significativo al 5 %

- No hubo asociación entre trombocitopenia, náuseas o mucositis con edad, sexo, comorbilidades, estadio, estado nutricional, albúmina, CEA, sexo, o anemia.

TROMBOCITOPENIA	No	Sí	Valor p
Edad			
65-75 años	37	8	0,438
75 y más años	24	3	
Comorbilidades			
Sí	56	11	0,189
No	5	-	
Estadio			
III	33	7	0,555
IV	28	4	
Estado Nutricional			
Bajo Peso - Normopeso	43	10	0,404
Sobrepeso - Obesidad	18	1	
Albúmina			
< 3,5	25	4	0,773
≥3,5	36	7	
CEA			
< 5	35	9	0,219
5 – 50	23	2	
>50	3	-	
Sexo			
Femenino	34	8	0,283
Masculino	27	3	
Anemia			
Sí	28	6	0,597
No	33	5	

NAUSEAS		No	Sí	Valor p
Edad				
65-75 años	33	12	0,673	
75 y más años	21	6		
Comorbilidades				
Sí	51	16	0,444	
No	3	2		
Estadio				
III	32	8	0,273	
IV	22	10		
Estado Nutricional				
Bajo Peso - Normopeso	40	13	0,747	
Sobrepeso - Obesidad	14	5		

Albúmina			
< 3,5	22	7	0,890
≥3,5	32	11	
CEA			
< 5	32	12	0,395
5 – 50	19	6	
>50	3	-	
Sexo			
Femenino	28	14	0,053
Masculino	26	4	
Anemia			
Sí	28	6	0,173
No	26	12	

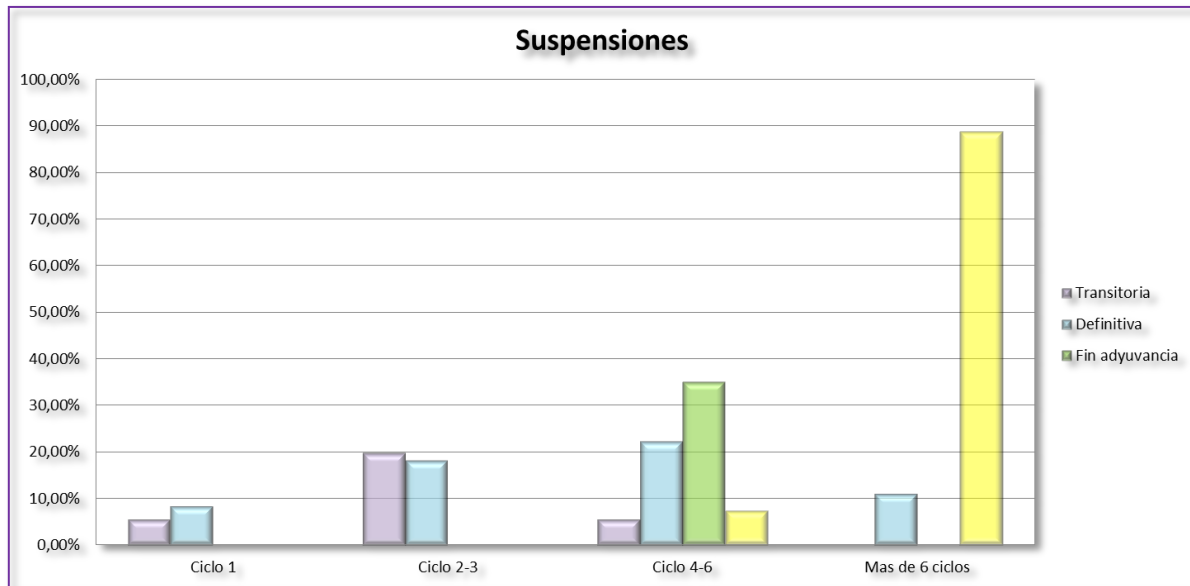
MUCOSITIS	No	Sí	Valor p
Edad			
65-75 años	34	11	0,166
75 y más años	24	3	
Comorbilidades			
Sí	53	14	0,134
No	5	-	
Estadio			
III	32	8	0,894
IV	26	6	
Estado Nutricional			
Bajo Peso - Normopeso	41	12	0,194
Sobrepeso - Obesidad	17	2	
Albúmina			
< 3,5	23	6	0,826
≥3,5	35	8	
CEA			
< 5	36	8	0,437
5 – 50	19	6	
>50	3	-	
Sexo			
Femenino	34	8	0,920
Masculino	24	6	
Anemia			
Sí	28	6	0,715
No	30	8	

Como se ve en la siguiente tabla, no hubo relación entre toxicidad y dosis empleada.

EVENTOS ADVERSOS	Dosis		Significación estadística
	Estándar	Reducida	
Vómitos			
No	59	13	***
Sí	-	-	
Diarrea			
No	40	4	0,130 (NS)
Sí	19	9	
Mucositis			
No	47	11	0,676 (NS)
Sí	12	2	
Reacciones infusionales			
No	55	13	0,200 (NS)
Sí	4	-	
Fatiga			
No	37	5	0,108 (NS)
Sí	22	8	
Trombocitopenia			
No	50	11	0,991 (NS)
Sí	9	2	
Anemia			
No	55	11	0,346 (NS)
Sí	4	2	
Leucopenia			
No	56	13	0,269 (NS)
Sí	3	-	
Neurotoxicidad			
No	21	5	0,846 (NS)
Sí	38	8	
Hepatotoxicidad			
No	59	13	***
Sí	-	-	
Extravasación			
No	59	13	***
Sí	-	-	

Respecto a las suspensiones del tratamiento, luego del primer ciclo un 8.33% (6 de 72) suspendió definitivamente por toxicidad y un 5.5% de forma transitoria; entre el 2do y 3er ciclo un 19.69% requirió suspensiones transitorias y un 18.18% suspensiones definitivas por toxicidad. De los 54 pacientes que recibieron entre 4 y 6 ciclos, un 5.5%

requirió suspensiones transitorias por toxicidad, en 4 casos (7.4%) se suspendió por progresión de enfermedad, un 22.22% suspendió definitivamente por toxicidad y en un 35% de los casos el tratamiento se suspendió definitivamente por haber completado la adyuvancia. De los 18 pacientes que recibieron más de 6 ciclos de quimioterapia con oxaliplatino, dos (11.1%) suspendieron definitivamente por toxicidad, el resto por progresión de enfermedad.



No hubo relación entre edad (65-75 años, más de 75 años), sexo, la presencia de comorbilidades, el estado nutricional, estadio tumoral, ECOG, CEA, valor de albúmina, o presencia de anemia y la necesidad de suspensiones.

	No suspende	Suspende	Valor p
Edad			
65-75 años	27	18	0,327
75 y más años	13	14	
Comorbilidades			
Sí	39	28	0,091
No	1	4	
Estadío			
III	22	18	0,916
IV	18	14	
Estado Nutricional			
Bajo Peso - Normopeso	30	23	0,7652
Sobrepeso - Obesidad	10	9	
Albúmina			
< 3,5	14	15	0,307

≥3,5	26	17	
CEA			
< 5	24	20	0,159
5 – 50	13	12	
>50	3	-	
Sexo			
Femenino	20	22	0,109
Masculino	20	10	
Anemia			
Sí	20	14	0,598
No	20	18	

Las principales causas de suspensiones transitorias fueron diarrea y trombocitopenia luego del primer ciclo (50% cada una), entre el 2do y el 3er ciclo fueron trombocitopenia, presente en el 69% de los pacientes que suspendieron transitoriamente, seguida por anemia, leucopenia y diarrea, presentes cada una en el 15% . Entre el 4to y 6to ciclo hubo 3 suspensiones transitorias, dos por anemia (66.6%) y una por trombocitopenia (33.3%).

Al analizar las toxicidades que llevaron a la suspensión definitiva del tratamiento encontramos que tras el primer ciclo las más frecuentes fueron diarrea y mucositis, que se presentaron en 4 de los 6 pacientes que suspendieron definitivamente el tratamiento (66,6% cada una), seguidas por neurotoxicidad y fatiga presentes cada una de ella en 2 de los pacientes (33.3% cada una). Un 33% de las suspensiones fueron por reacciones de hipersensibilidad (dos casos). Entre el 2do y 3er ciclo las causas más frecuentes fueron: diarrea 58,33%, fatiga y neurotoxicidad (presentes cada una en el 33,3% de los casos), mucositis, y reacciones de hipersensibilidad llevaron a la suspensión definitiva del tratamiento cada una en 2 de los 12 pacientes que suspendieron (16.66% cada una). Entre el 4to y 6to ciclo el 50% de las suspensiones fueron por neurotoxicidad (en 2 de los 6 casos por eritrodisestesia faringolaríngea), seguidas por diarrea, y deterioro del estado general con ECOG 2, presentes en el 33.3% de los casos cada uno, y finalmente mucositis y fatiga se presentaron cada una como toxicidades que llevaron a la suspensión del tratamiento en 2 de los 12 de los pacientes que suspendieron (16.6%). Los de los 18 pacientes que recibieron más de 6 ciclos y suspendieron por toxicidad, lo hicieron por neurotoxicidad.

5 DISCUSIÓN

En este trabajo se incluyeron 72 pacientes mayores de 65 años realizando oxaliplatino como parte del tratamiento adyuvante o de primera línea en enfermedad metastásica con diagnóstico de cáncer colorrectal.

Todos presentaron algún efecto adverso o toxicidad relacionada con el tratamiento en algún momento del mismo. Las más frecuentes fueron neurotoxicidad, fatiga, diarrea, náuseas, mucositis, trombocitopenia, anemia, reacciones infusionales y leucopenia en orden de frecuencia.

Un 22% experimentó toxicidades grado III, las que se presentaron con este grado de severidad fueron: neurotoxicidad, fatiga, diarrea y reacciones infusionales. Esto fué significativamente menor respecto a lo descrito en otras series donde la frecuencia global de efectos adversos grado 3-4 alcanza el 63% en pacientes menores de 70 años y el 68% en los mayores de esta edad (*Richard M. Goldberg I. T.-F., 2006*)

Si analizamos cada uno de los tipos de toxicidad podemos ver que:

- **Neurotoxicidad** se presentó en el 64% de los pacientes. Esto fue menos frecuente que lo reportado, por ejemplo, en el MOSAIC trial, donde la frecuencia de neurotoxicidad fue del 81% o en ensayos con esquemas XELOX en primera línea donde fue del 75% (*Thierry Andre', 2009*) (*Chris J. Twelves, 2005*).

Al analizar la severidad se observa que fue principalmente de grado I. El 9.2% desarrolló neurotoxicidad de grado III, siendo similar a lo descrito en adyuvancia en el NSABP C07 (8.4%) (*J. Philip Kuebler H. S., 2007*), menos frecuente que lo reportado para el subgrupo de pacientes mayores de 70 años de los ensayos MOSAIC (12%) en adyuvancia, o en los ensayos de Gramont y Goldberg (15% en cada uno) en primera línea de enfermedad avanzada (*Richard M. Goldberg I. T.-F., 2006*).

- Un 42% de los pacientes presentó **fatiga**, siendo la segunda toxicidad en orden de frecuencia, aunque menor a lo descrito en pacientes mayores de 65 años tratados en primera línea con esquema XELOX donde asciende al 64% (*Chris J. Twelves, 2005*) o aquellos tratados con FOLFOX en primera línea donde fue del 75% (*Fortner BV, 2007*).

En este trabajo fue una toxicidad principalmente de grado II. Sólo en el 3.34% de los casos fue de grado III, similar a lo descrito en el MOSAIC trial (4% en los mayores de 70 años), menor a lo descrito en el estudio de Goldberg (19%) y superior que en el de Gramont en primera línea (0%) (*Richard M. Goldberg I. T.-F., 2006*)

- Toxicidad gastrointestinal:

La **diarrea** se presentó en el 39% de los pacientes, lo que fue menos frecuente que lo reportado en el ensayo de André. T y col con el uso del esquema FLOX en adyuvancia, donde fue del 56% (*André T, 2004*), que lo evidenciado en el NSABP C07 trial (64.6%) (*J. Philip Kuebler H. S., 2007*) o con XELOX en primera línea en mayores de 65 años donde fue del 70% (*Chris J. Twelves, 2005*).

En la mayoría de los casos fue de grado I (42.86%). Presentaron diarrea grado III el 28.57% de los pacientes. Esto también fue menor a lo descrito en adyuvancia en el NSABP C07 trial (38%) (*J. Philip Kuebler H. S., 2007*), pero mayor a lo que presentaron mayores de 70 años en el MOSAIC trial (12%), o en ensayos de Gramont y Goldberg en este mismo grupo etario (15% en cada uno de ellos) (*Richard M. Goldberg I. T.-F., 2006*).

En cuanto a **náuseas y vómitos** es de destacar que este trabajo no hubo casos de vómitos, y que un 25% presentó náuseas, en la mayoría de grado I. Esto es mucho menos frecuente que lo descrito en el MOSAIC trial donde náuseas y vómitos ocurrieron en altas tasas, de 73.7% y 47.2%, respectivamente (*Thierry Andre', 2009*) o en estudios con XELOX en pacientes metastásicos, donde las tasas de náuseas y vómitos variaron de 60.5% a 66.6% y 42.7% a 44.2%, respectivamente (*Misset J. C.-L., Oxaliplatin-Related Side Effects: Characteristics and Management, 2002*). Además, en mayores de 70 años, náuseas y vómitos grado III se presentaron en un 5, 11 y 8% de los pacientes en los estudios MOSAIC, de Gramont y Goldberg respectivamente, mientras que en este trabajo no hubo casos de grado III (*Richard M. Goldberg I. T.-F., 2006*).

Un 19% de los pacientes presentó **mucositis**, en su mayoría grado II, sin casos de grado III. Esto fue menos frecuente que en el MOSAIC trial (41%, 2.7% grado III/IV) (*Thierry Andre', 2009*), o que con esquemas con 5FU/LV y oxaliplatino en primera línea o con XELOX en mayores de 65 años (25 y 34% respectivamente, 6% grados III/IV) (*Chris J. Twelves, 2005*).

- Toxicidad hematológica:

En este estudio, al igual que en la literatura, lo más frecuente fue el desarrollo de **trombocitopenia** (15%) y **anemia** (8%), sin embargo, la **leucopenia** se presentó en un 2.7%

de los casos, sin casos de neutropenia febril ni de neutropenia grado III, mientras que en la literatura desarrollaron neutropenia el 8% de los mayores de 65 años con XELOX en primera línea de enfermedad metastásica (*Chris J. Twelves, 2005*). Neutropenia grado III se reportó en el 48, 37 y 60% de los pacientes mayores de 70 años en los estudios MOSAIC, de Gramont y Goldberg respectivamente, mientras que no hubo casos de esta severidad en esta muestra (*Richard M. Goldberg I. T.-F., 2006*).

En este trabajo no hubo casos de trombocitopenia grado III, lo reportado con XELOX en primera línea en mayores de 65 años es de un 8% (Chris J. Twelves, 2005), en el MOSAIC en mayores de 70 años es 1%, y en estudios de Gramont y Goldberg en este grupo de edad para enfermedad avanzada fue de 4 y 6% respectivamente (*Richard M. Goldberg I. T.-F., 2006*).

- En este trabajo un 5.5% de los pacientes experimentó **reacciones de hipersensibilidad**, todas de grado III. La frecuencia fue menor que lo descrito en la literatura donde las mismas se presentan, con variaciones según las series en un 12-15% de los pacientes, siendo en su mayoría grado I-II (*McCormick, 2003*)
- Es de destacar que no hubo casos de **vómitos, hepatotoxicidad** ni de **extravasación**.

Con el avance en el número de ciclos de quimioterapia hubo una tendencia al aumento en la toxicidad en general. En la caso de la neurotoxicidad se observó que la frecuencia aumentó con el número de ciclos, siendo máxima en aquellos que realizaron entre 4 y 6 ciclos de tratamiento. La fatiga se mantuvo estable, con un leve descenso a partir del 6to ciclo. Diarrea y náuseas presentaron su máxima frecuencia al inicio de la terapéutica, con descenso progresivo con el correr de los ciclos. La mucositis tuvo un comportamiento similar, con leve descenso en su frecuencia con el avance del tratamiento. Respecto a la toxicidad hematológica la anemia tuvo una frecuencia creciente con el número de ciclos, la frecuencia de trombocitopenia alcanzó su máximo en 2do y 3ero, mientras que la de leucopenia lo hizo entre 4to y 6to ciclo. Las reacciones infusionales se presentaron exclusivamente en los primeros ciclos del tratamiento a diferencia de lo descrito en la literatura donde se considera que aumenta con exposiciones reiteradas al fármaco.

Al analizar factores relacionados con el desarrollo de toxicidad se observó que mujeres y pacientes hipoalbuminémicos experimentaron más efectos adversos. Las mujeres presentaron más diarrea y reacciones infusionales. Éstas últimas también fueron más frecuentes en pacientes más jóvenes, en adyuvancia, pacientes con sobrepeso y no

anémicos. Los pacientes con sobrepeso y no anémicos, por su parte, experimentaron más leucopenia. Los pacientes anémicos experimentaron más fatiga, y, a su vez, mujeres y pacientes anémicos al inicio del tratamiento tuvieron más anemia por oxaliplatino. Aquellos metastásicos experimentaron más neurotoxicidad.

Del análisis de las variables potencialmente modificables surge que la determinación sistemática de niveles de albúmina en pacientes que iniciarán tratamiento con oxaliplatino y la corrección de hipoalbuminemia podría ser un punto de intervención para reducir la toxicidad a esta droga en pacientes adultos mayores con cáncer colorrectal. Del mismo modo, la corrección de anemia pretratamiento podría contribuir a disminuir una de las toxicidades más importantes encontradas en este trabajo, como fue la fatiga y el desarrollo o profundización de anemia vinculada al tratamiento. Recomendaciones sobre descenso de peso en aquellos con sobrepeso u obesidad podrían ayudar a reducir la aparición de diarrea y reacciones infusionales según lo encontrado en este trabajo.

Respecto a las suspensiones del tratamiento por toxicidad, éstas aumentaron con el correr de los ciclos, siendo máximas entre 2do y 3er ciclo y entre 4to y 6to ciclo, disminuyendo a partir del 6to ciclo donde la principal causa de suspensiones fue la progresión de la enfermedad. La proporción entre suspensiones transitorias y definitivas fue similar hasta el 3er ciclo, a partir del 4to predominaron las suspensiones definitivas.

Toxicidad gastrointestinal (diarrea) y hematológica (anemia y trombocitopenia) fueron las causas principales de suspensiones transitorias. Diarrea, fatiga y neurotoxicidad fueron las causas más importantes de suspensiones definitivas. Minimizar factores relacionados con el desarrollo de anemia y fatiga como se comentó previamente, y maximizar el esfuerzo en el control de manifestaciones como la diarrea podrían contribuir a reducir la necesidad de suspensiones por toxicidad.

En este trabajo no se observó asociación entre toxicidad y dosis empleada de oxaliplatino. En base a esto no estaría justificado comenzar tratamiento con dosis reducidas de quimioterapia en adultos mayores basándonos simplemente en la edad cronológica.

En cuanto a las debilidades de este estudio destaco el bajo número de pacientes, el hecho de que se trató de un trabajo retrospectivo, sin seguimiento a largo plazo de los pacientes que presentaron toxicidad, la inclusión tanto de pacientes en tratamiento adyuvante como metastásicos y la falta de análisis discriminado según el tipo de drogas acompañantes al oxaliplatino.

6 CONCLUSIONES

Tras el análisis de 72 pacientes con cáncer colorrectal tratados con esquemas basados en oxaliplatino en adyuvancia y enfermedad avanzada, habiendo evaluado las toxicidades y requerimiento de suspensiones relacionadas con dichas toxicidades, concluyo que el oxaliplatino puede ser administrado con seguridad en adultos mayores, dada la menor frecuencia de toxicidades presentadas en esta muestra respecto a lo descrito en la literatura.

La toxicidad más importante fue la neurotoxicidad, manteniéndose como el efecto adverso más frecuente a lo largo de todo el tratamiento, con una tendencia al aumento en su frecuencia al aumentar el número de ciclos de quimioterapia. El segundo lugar lo ocupó la fatiga, alcanzando su máxima frecuencia entre el segundo y tercer ciclo, experimentando un leve descenso en ciclos posteriores, pero manteniéndose como la segunda toxicidad más importante a lo largo de todo el tratamiento. La diarrea fue la tercer toxicidad en orden de frecuencia, su comportamiento fue inverso al de la neurotoxicidad, presentando su máxima frecuencia al inicio de la quimioterapia con una reducción progresiva con el avance en el número de ciclos. Estos hallazgos permiten destacar la importancia de hacer hincapié en medidas de sostén para reducir el impacto de estos efectos adversos.

El análisis de los factores vinculados al desarrollo de toxicidades determinó que es posible realizar intervenciones para disminuir la frecuencia de ciertos efectos adversos, tales como corrección de variables como anemia, hipoalbuminemia y sobrepeso.

Teniendo en cuenta las debilidades de este trabajo detalladas previamente sostengo que a futuro podría ser de utilidad replicar un estudio de similares características de tipo prospectivo, con seguimiento a largo plazo de los pacientes; realizar un trabajo donde se evalúe la toxicidad al oxaliplatino sólo en pacientes en estadio IV, o considerando las drogas asociadas, o, finalmente, algún estudio de casos controles para evaluar el impacto de las intervenciones propuestas con el objetivo de reducir la toxicidad por esta droga.

7 BIBLIOGRAFIA

- A. de Gramont, A. F.-F. (2000). Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. *Journal Of Clinal Oncology* , 18:2938-2947.
- A. Grothey, A. S. (2018). Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *The New England Journal of Medicine*, Vol 378 nro 13.
- A.Lombardo, A. I. (2006). Extravasation of Chemotherapeutic Agents: Prevention and Treatment. *Seminars in Oncology*, Volume 33, Issue 1, Pages 139-143.
- Aapro M, B.-M. C. (2011). Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: A SIOG expert position paper. *Annals of Oncology*, 22:257-267.
- Abdelbari Baitara, F. V. (2014). Geriatric screening results and the association with. *J O U R N A L O F G E R I A T R I C O N C O L O G Y* 5, 179-184.
- Abernethy DR, W. I. (1993). Stereoselective verapamil disposition and dynamics in aging during racemic verapamil administration. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 266:904–911.
- Adelsberger H, Q. S. (2000). The chemotherapeutic oxaliplatin alters voltage-gated Na⁺ channel kinetics on rat sensory neurons. . *European Journal Pharmacology*, 406:25–32.
- Ahlberg K, E. T.-J. (2003). Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. . *Lancet*, 362: 640-650.
- Al-Batran SE1, H. J.-B. (2008). Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Journal of Clinical Oncology*, 20;26(9):1435-42.
- Albrecht Kretschmar, D. P.-P. (2003). Extravasations of Oxaliplatin. *Journal of Clinical Oncology*, 4068-4069.
- Alejandra María Alvarado García, Á. M. (2014). Analisis del concepto de envejecimiento. *Gerokomos*, 57-62.

- André T, B. C.-B. (2004). Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *New England Journal of Medicine*, 350(23):2343–2351.
- Andreas A. Argyriou, P. P. (2008). A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. *Cancer Treatments Review*, 368-377.
- Anisimov VN, G. O. (1995). N-Nitrosomethylurea-induced carcinogenesis in the progeny of male rats of different ages. *Mutation Research*, 316, 139–145.
- Anmat. (2016). Ministerio de Salud de la Nación Argentina.
- Anversa P, P. T. (1990). Myocyte cell loss and myocyte cellular hyperplasia in the hypertrophied aging rat heart. *Circulation Research*, 67: 871-885.
- Argyriou AA, C. G. (2013). Clinical pattern and associations of oxaliplatin acute neurotoxicity: a prospective study in 170 patients with colorectal cancer. *Cancer*, 119(2):438–44.
- Armenian SH, L. C. (2016). Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. .
- Aslani A, S. R. (2000). The predictive value of body protein for chemotherapy induced toxicity. *Cancer*, 88:796-803.
- Athanassios Argiris, Y. L. (2004). Outcome of Elderly Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer Treated With Cisplatin-Based Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 22, Number 2.
- Azarnoff, A. a. (1990). Pharmacokinetic investigations in elderly patients. Clinical and ethical considerations. *Clinical Pharmacokinetics*, 19:89–93.
- Balducci L, P. M. (2003). Pharmacology of anticancer drugs in the elderly population. *Clinical Pharmacokinetics*, 42(14):1213-42.
- Balducci L, P.-S. J. (1997). Prostate cancer. *Clinical Geriatric Medicine* , 13, 283–307.
- Balducci L, S. G. (2000). Cancer in the frail patient: a coming epidemic. . *Hematology and Oncology Clin North American* , . 14:235-250.
- Balducci, L. (2001). The geriatric cancer patient: equal benefit from equal treatment. *Cancer Control*, 8:1–25.
- Balducci, L. (2003). Myelosuppression and its consequences in elderly patients with cancer. *Oncology (Williston Park)*, 17(11 Suppl 11):27-32.

- Balducci, L. (2003). Myelosuppression and Its Consequences in Elderly Patients With Cancer. *Cancer Network Home of the Journal Oncology*, Vol 17, Issue 11.
- Ballatori, e. a. (2010). On behalf of the ESMO/MASCC Guidelines Working Group. *Annals Oncology*, 21(suppl 5):v232-43.
- Baltes, P. B. (2004). Behavioral health and aging: Theory & research on selective optimization with compensation. *The Gerontologist*, 44:190.
- Bartynski, W. (2008). Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *American Journal Neuroradiology*, 29:1036-42.
- Bastion Y, B. J.-Y. (1997). Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Disease presentation, response to treatment and survival. A Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Study on 453 patients older than 69 years. *Journal of Clinical Oncology*, 15:2945-2953.
- Baur M, K. H. (2000). Extravasation of Oxaliplatin- clinical course. *Onkologie*, 23(5): 468-471.
- Bazo, M. T. (1998). Vejez dependiente, políticas y calidad de vida. *Papers* 56, 143-161.
- BCA. (2016). Oxaliplatin. Cancer drug manual. *British cancer agency*, 1-9.
- Beck SL, D. W. (2005). Pain, sleep disturbance, and fatigue in patients with cancer: using a mediation model to test a symptom cluster. *Oncol Nurs Forum.*, 32(3):542.
- Beers, M. (1997). Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: an update. *Archives of internal medicine*, 157:1531-1536.
- Benson AB 3rd, P. J. (1991). Oncologists' reluctance to accrue patients onto clinical trials: an Illinois Cancer Center study. *Journal of Clinical Oncology*, 9:2067-2075.
- Berkman B, R. B. (1994). Myths and biases related to cancer in the elderly. *Cancer*, 74(7 suppl):2004-8.
- Bertini M, F. R. (1996). The treatment of elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Feasibility and efficacy of an intensive multidrug regimen. *Leukemia & Lymphoma*, 22:483-493.
- Binks, S. D. (1990). Kinetics and mechanism of uptake of platinum-based pharmaceuticals by the rat small intestine. *Biochemical pharmacology*, 40(6), 1329-1336.
- Bonadonna G, V. P. (1981). Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. . *New England Journal of Medicine*, 304:10-5.

- Brandl, J. a. (1998). Investigating the potential for SR96669 to inhibit cytochrome P450 (CYP) enzymes using human liver microsomes in vitro. . *Sanofi Research Report* , No. MIH0034.
- Brian R. Curtis, 1. K. (2006). Immune-Mediated Thrombocytopenia Resulting From Sensitivity to Oxaliplatin. *American Journal of Hematology*, 1:193–198.
- Brocklehurst, J. (1985). The geriatric service and the day hospital. En *Textbook of geriatric medicine and gerontology. 3th ed* (págs. p.982-95). Edinburg: Churchill- Livingstone: Brocklehurst JC, editor.
- Brodie MJ, B. A. (1981). Influence of liver disease and environmental factors on hepatic monooxygenase activity in vitro. . *European Journal of Clinical Pharmacology*, 20:39--46.
- Brouwers, P. a. (2012). Clinical Pharmacology in Old Persons. *Hindawi Publishing Corporation*, Volume 2012, Article ID 723678, 17 pages.
- Buchner DM, W. E. (1992). Preventing frail health. *Clinics in Geriatric medicine*, 8:1-17.
- By Joy H. Lewis, M. L. (2003). Participation of Patients 65 Years of Age or Older in Cancer Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology*, 21:1383-1389.
- C. Pedone, A. C. (2006). Estimating renal function in older people: a comparison of three formulas. *Age and Ageing*, vol. 35, no. 2, pp. 121–126.
- Carles Pericay, A. L. (2009). Extravasation of oxaliplatin: an infrequent and irritant toxicity. *Clinical and Translational Oncology*, 114-116.
- Carlson, R. H. (2001). Avoiding Chemotherapy Toxicities in the Elderly. *Oncology times*, Volume 23 - Issue 2 - p 31-32.
- Cassidy J, C. S.-R. (2008). Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(12):2006.
- Castleden CM, G. C. (1977). Increased sensitivity to nitrazepam in old age. . *British Medical Journal*, 1:10-12.
- Cavaletti G, T. G. (2001). Effects of different schedules of oxaliplatin treatment on the peripheral nervous system of the rat. *European Journal of Cancer*, 37:2457–63.
- CC Earle, W. C. (2001). Oxaliplatin induced Evan's Syndrome. *British Journal of Cancer*, 84(3), 441.
- Cersosimo, R. J. (2005). Oxaliplatin-Associated Neuropathy: A Review. *Annals of pharmacotherapy*, 128-135.

- Chavez-Mac Gregor M, Z. N. (2013). Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 31(33):4222–8.
- Chen CH, N. M. (1998). Coupled systolicventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *Journal American College of Cardiology*, 32: 1221-1227.
- Chen H, C. A. (2003). Can older cancer patients tolerate chemotherapy? . *Cancer*, 97:1107–14.
- Chen VM, T. K.-K. (2004). An immediate hemolytic reaction induced by repeated administration of oxaliplatin. *Transfusion*, 44: 838–843.
- Chris J. Twelves, C. A.-R. (2005). Capecitabine/Oxaliplatin, a Safe and Active First-Line Regimen for Older Patients with Metastatic Colorectal Cancer: Post Hoc Analysis of a Large Phase II Study. *Clinical Colorectal Cancer*, Vol. 5, No. 2, 101-107,.
- Christine C. Davis, J. B. (2015). Efficacy and Tolerability of Anthracycline-Based Therapy in Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 15(5): 270–277.
- Christman K, M. H. (1992). Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly. *The Piedmont Oncology Association experience. JAMA*, 268:57-62.
- Christophe Tournigand, A. C.-S.-F. (2006). OPTIMOX1: A Randomized Study of FOLFOX4 or FOLFOX7 With Oxaliplatin in a Stop-and-Go Fashion in Advanced Colorectal Cancer—A GERCOR Study. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 24 Num3, p 394-400.
- Christopher R. Kauffman, B. M. (2008). Partial Splenic Embolization for Cancer Patients With Thrombocytopenia Requiring Systemic Chemotherapy. www.interscience.wiley.com.
- Cobo, C. M. (2009). Envejecimiento exitoso y calidad de vida. Su papel en las teorías del envejecimiento. *Gerokomos* , vol.20 no.4.
- Colette Aguerre, L. B. (2008). Envejecimiento exitoso: Teorías, investigaciones y aplicaciones clínicas. *Revista de la Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatria*, Vol 22, Nro 2 pag 1146-1160.
- Connolly MJ, C. J. (1995). Impaired bronchodilator response to albuterol in healthy elderly men and women. . *Chest*, 108:401–406.
- Corcoran, L. B. (2000). Antineoplastic chemotherapy in older cancer patients. *Hematology/ Oncology Clinics of North America*, Vol 14, number 1.

- Crivellari D, B. M. (2000). Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: The International Breast Cancer Study Group trial VII. *Journal of Clinical Oncology*, 18:1412-1422.
- CTCAE (2017). Common Terminology Criteria for Adverse Events.
- D. L. Jardim, C. A. (2012). Oxaliplatin-related thrombocytopenia. *Annals of Oncology*, 23: 1937–1942.
- Dae Eun Kim, D. H. (1999). A Case of Autoimmune Hemolytic Anemia Caused by Repeated Administration of Oxaliplatin. *Chonnam Medical Journal*, Vol. 46, No. 2, pp. 125~128.
- Danay Saavedra Hernández, C. B. (2014). Inmunosenescencia: efectos de la edad sobre el sistema inmune. *Revista Cubana de Hematología e Inmunología*, vol.30 no.4 .
- Daniel Brungs, M. A. (2018). Safety and Efficacy of Oxaliplatin Doublet Adjuvant Chemotherapy in Elderly Patients With Stage III Colon Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, 17(3), 549-555.
- Darowski. (2008). Age-related differences in cognition: the role of distraction control. *Neuropsychology*, vol. 22 (5) pp. 638-44.
- David Gaammon, P. B. (2004). Hypersensitivity Reactions to Oxaliplatin and the Application of a Desensitization Protocol. *The Oncologist*, 9:546-549.
- DAVID GAMMON, a. P. (2004). Hypersensitivity Reactions to Oxaliplatin and the Application of a Desensitization Protocol. *The Oncologist*, 9:546-549.
- Dawling S, C. P. (1989). Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly: an update. . *Clinical Pharmacokinetics*, 17:236-263.
- De Pinho, R. (2000). The age of cance. *Nature*, 408: 248-54.
- Dimitrios G. Pectasides, G. P. (2017). Randomized phase III trial of FOLFOX versus XELOX as adjuvant chemotherapy in patients with early-stage colorectal adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 3617-3617.
- Dittrich, M. B.-R. (2000). Extravasation of Oxaliplatin (Eloxatin®) Clinical Course. *Oncology Research*, 23:468–47.
- Dixon CL, V. M. (1984). Small cell bronchogenic carcinoma: factors associated with pneumonia. *Journal of Clinical Oncology*, 2:201-6.
- Dold F, H. D. (2002). Hypersensitivity in patients with metastatic colorectal carcinoma undergoing chemotherapy with oxaliplatin. . *Proceedings, annual meeting of the American Society of Oncology*, 21. Abstr. # 1478.

- Dumas C, L. C. (1990). Hepatic drug metabolism and aging. *Clinical Pharmacokinetic* , 19:359-89.
- Duwe G, K. S. (2017). Hepatotoxicity following systemic therapy for colorectal liver metastases and the impact of chemotherapy-associated liver injury on outcomes after curative liver resection. *European Journal of Surgical Oncology*, 43 (9): 1668-1681.
- E. A. Sotaniemi, A. J. (1997). "Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clinical Pharmacology and therapeutics*, Vol 61, no. 3, pp. 331–339.
- Eagles JM, B. J. (1990). Relation between cognitive impairment and early death in the elderly. *British Medicine Journal*, 300:239-240.
- Edward James, N. P. (2009). Oxaliplatin-Induced Immune Thrombocytopenia: Another Cumulative Dose-Dependent Side Effect? *Clinical Colorectal Cancer*, 220-224.
- Edward L. Trimble, M. M. (1994). Representation of Older Patients in Cancer Treatment Trials. *Cancer Supplement*, Volume 74, No. 7.
- Endale Gebreegziabher Gebremedhn, P. J. (2018). The incidence of acute oxaliplatin-induced neuropathy and its impact on treatment in the first cycle: a systematic review. *BMC cancer*, 18:410.
- Erdem GU, D. M. (2016). Oxaliplatin-induced acute thrombocytopenia. *Journal of Cancer Research and therapeutics*, (2):509-14.
- Erika Coyotl, F. A. (2015). Relación del apoyo social y la calidad de vida en personas con cáncer. *European Journal of Health Research*, Vol. 1, Nº 2 (Págs. 51-61).
- Extermann M, A. G. (2003). Are older French patients as willing as older American patients to undertake chemotherapy? . *Journal of Clinical Oncology*, 21:3214–3219.
- Extermann M, A. M. (2000). Assessment of the older cancer patient. *Hematology ald Oncology Clinics of North American*, 14:63-77.
- F. Roila, A. M.-S. (2016). MASCC and ESMO Consensus Guidelines for the Prevention of Chemotherapy and Radiotherapy-Induced Nausea and Vomiting: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 27 (suppl 5): v119-v133.
- Factor, C.-I. T. (2007). Ann Zeuner, Michele Signore, Daniela Martinetti, Monica Bartucci, Cesare Peschle, and Ruggero De Maria. *Cancer Research*, Vol 67 Issue 10.
- Faivre S, W. J. (1998). Oxaliplatin effects on DNA integrity and apoptosis induction in human tumor cells. *Proceeding of the American Association for Cancer Research*, 39: 158.

- Faivre, S. K. (1999). Oxaliplatin and paclitaxel combination in patients with platinum-pretreated ovarian carcinoma: an investigator-originated compassionate use experience. *Annals of Oncology*, 10:1125–1128.
- Fentiman IS, T. U. (1990). Cancer in the elderly: Why so badly treated? . *Lancet*, 355:1020-1022.
- Ferrandina G1, L. M. (2007). Docetaxel and oxaliplatin in the second-line treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a phase II study. *Annals of Oncology*, (8):1348-53.
- Forbes GB, R. J. (1970). Adult lean body mass declines with age:some longitudinal observations. . *Metabolism.*, 19:653-663.
- Fortner BV, S. L. (2007). Symptom burden for patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line FOLFOX or FOLFIRI with and without bevacizumab in the community setting. *Support Cancer Therapy*, 4(4):233Y240.
- Frank G.A. Jansman, P. 1. (2005). Classification and Occurrence of Clinically Significant Drug Interactions with Irinotecan and Oxaliplatin in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Brief Report*, Vol 27, Nro 3, 327-335.
- Frederique Maindrault-Goebel a, T. A.-S. (2005). Allergic-type reactions to oxaliplatin: Retrospective analysis of 42 patients. *European Journal of Cancer*, 2262–2267.
- Fried LP, B.-R. K. (1999). Association of comorbidity with disability in older women: the Women's Health and Aging Study. *Journal of Clinical Epidemiology*, 52:27–37.
- Fried LP, T. C. (2001). Frailty in older adults: Evidence for phenotype. *Journal of Gerontology*, 56A(3):146-56.
- G. Rosati, S. C. (2010). Capecitabine in combination with oxaliplatin or irinotecan in elderly patients with advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. *Annals of Oncology*, 21: 781–786.
- Galbáñl, P. A., Soberats, F. J., Navarro, A. M.-C., García, M. C., & Oliva, T. (2006). Envejecimiento poblacional y fragilidad en el adulto mayor. *Revista Cubana de Salud Publica*.
- García, J. C. (2003). *El grito de los olvidados*. México.
- George E. Vaillant, M. K. (2001). Successful Aging. *Am J Psychiatry*, 158:839–847.
- George Pentheroudakis, G. F. (2008). Palliative chemotherapy in elderly patients with common metastatic malignancies: A Hellenic Cooperative Oncology Group registry analysis of management, outcome and clinical benefit predictors. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 66, 237–247.

- Ginsberg SI, C. R. (2002). The pulmonary toxicity of antineoplastic agents. *Semin Oncol*, 9:34-51.
- Giuseppe Femia, T. A. (2012). Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome following chemotherapy with oxaliplatin and a fluoropyrimidine: A case report and literature review. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 8: 115–122.
- Glass AG, H. R. (1989). The emerging epidemics of melanoma and squamous cell skin cancer. . *Journal of the American Medicine Association*, 262, 2097–2100.
- Glisky.E. (2007). *Changes in Cognitive Function in Human Aging*. Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms. Boca Raton (FL).
- Glucksberg H, C. M. (1981). High-dose combination chemotherapy for acute nonlymphoblastic leukemia in adults. *Cancer*, 48: 1073-81.
- Gokmen Umut Erdem, M. D. (2016). Oxaliplatin-induced thrombocytopenia. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, Volume 12 - Issue 2 509-514.
- Graham M, L. G. (2000). Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: A critical review. . *Clinical Cancer Research*, 6:1205-1218.
- Graham, M. A. (1998). A clinical metabolism and pharmacokinetic study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil in patients with advanced gastrointestinal. *Sanofi Research Report*, No. PKM2983 (part 2).
- Graham, M. B. (1998). Pharmacokinetics of oxaliplatin given in repeated doses of 130 mg/m² by 2 h infusion every three weeks to cancer patients. *Sanofi Research Report*, No. VAR3149.
- Graham, M. G.-L.-C. (1998). Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res*, 39:159.
- Grandison MK, B. F. (2000). Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. *Clinical Pharmacokinetic*, 38(3):271-90.
- Greenblatt DJ, S. E. (1982). Drug disposition in old age. *New England Journal of Medicine*, 306: 1081-8.
- Greenblatt, D. (1979). Reduced serum albumin concentration in the elderly: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Journal of American Geriatric Society*, 27:20-22.
- Gridelli C, P. F. (2003). Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 95:362–372.

- Grothey, A. (2003). Oxaliplatin–Safety Profile: Neurotoxicity. *Seminars of Oncology*, 5-13.
- Grothey, A. (2005). Clinical Management of Oxaliplatin-Associated Neurotoxicity. *Clinical Colorectal Cancer Supplement*, Vol. 5, Suppl. 1, S38-S46, 2005.
- Guggenheimer J, V. R. (1997). Clinicopathologic effects of cancer chemotherapeutic agents on human buccal mucosa. *Oral Surgery*, 44:58-63.
- Halfdan Sørbye, Ø. B. (2009). Oxaliplatin-induced Haematological Emergency with an Immediate Severe Thrombocytopenia and Haemolysis. *Acta de Oncologia*, 40:7, 882-883.
- Hall MD, O. M. (2008). The role of cellular accumulation in determining sensitivity to platinum-based chemotherapy. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 48:495-535.
- Hans-Joachim Schmoll, J. T. (2012). Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus bolus 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) as adjuvant therapy for stage III colon cancer: Survival follow-up of study NO16968 (XELOXA). *Journal of Clinical Oncology*, 388.
- Hans-Joachim Schmoll, T. C. (2007). Phase III Trial of Capecitabine Plus Oxaliplatin As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: A Planned Safety. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*.
- Harder HC, R. B. (1970). Inhibitory effects of anti-tumor platinum compounds on DNA, RNA and protein syntheses in mammalian cells in vitro. *International Journal of Cancer*, 6(2):207-16.
- Havighurst, R. (1987). Developmental tasks and education.
- Helmut Oettle, H. R. (2014). Second-Line Oxaliplatin, Folinic Acid, and Fluorouracil Versus Folinic Acid and Fluorouracil Alone for Gemcitabine-Refractory Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-003 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, VOLUME 32 NUMBER 23.
- Hendrik-Tobias Arkenau, D. A.-R.-Y. (2008). Efficacy of Oxaliplatin Plus Capecitabine or Infusional Fluorouracil/Leucovorin in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of Randomized Trials. *Journal Of Clinical Oncology*.
- Hesketh, P. J.-A. (2012). Prospective evaluation of the incidence of delayed nausea and vomiting in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Support Care in Cancer*, 20:1043–1047.
- Hinchey J, C. C. (1997). A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. . *New England Journal of Medicine*, 334: 494–500.
- Hoener, L. Z. (2002). “Changes in plasma protein binding have little clinical relevance” . *Clinical Pharmacology and therapeutics*, vol. 71, no. 3, pp. 115–121.

- Hryniuk W, B. H. (2004). The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2:1281–8.
- <https://www.santafe.gov.ar/index.php/web/content/download/234601/1233830/file/Atlas%20de%20Mortalidad%20por%20C%C3%A1ncer.%20Santa%20Fe.%202013-2015.pdf>. (s.f.). *Atlas de mortalidad por cáncer de la provincia de Santa Fe*.
- Hu CY, C. W. (2012). Adjuvant chemotherapy and risk of gastrointestinal, hematologic, and cardiac toxicities in elderly patients with stage III colon cancer. *American Journal of Clinical Oncology*, 35(3):228-36.
- Hurria A1, L. S. (2007). Pharmacokinetics of chemotherapy in the older patient. *Cancer Control*, Jan;14(1):32-43.
- Hylek, E. (2001). Oral anticoagulants: pharmacologic issues for use in the elderly. *Clinical Geriatric Medicine*, 17:1-13.
- Ibrahim N, B. A. (1993). Should age be a determinant factor in treating breast cancer patients with combination chemotherapy? . *American Society of Clinical Oncology*, 12:68.
- Ikuo Sekine, H. F. (1998). Cancer Chemotherapy in the Elderly. *Japan Journal of Clinical Oncology*, 28(8)463-473.
- Illiger, H. J. (1995). Drug interactions in the therapy of malignant diseases. *W. Zuckschwerdt*.
- INC, M. S. (2018). Análisis de Situación de Salud por Cáncer Argentina 2018. *Boletín de vigilancia epidemiológica*.
- J Feliu, A. S.-G.-M.-B. (2006). XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) as first-line treatment for elderly patients over 70 years of age with advanced colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, 94, 969 – 975.
- J. Philip Kuebler, H. S. (2007). Oxaliplatin Combined With Weekly Bolus Fluorouracil and Leucovorin As Surgical Adjuvant Chemotherapy for Stage II. *Journal of Clinical Oncology*, Volumen 25, número 16.
- J. Philip Kuebler, L. C. (2007). Severe Enteropathy Among Patients With Stage II/III Colon Cancer Treated on a Randomized Trial of Bolus 5-Fluorouracil/Leucovorin Plus or Minus Oxaliplatin. *American Cancer Society*.
- Jakobsen JN, H. J. (2009). Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in elderly cancer patients. *Critical Reviews in Oncology and Hematology*, 71(3):214-21.
- Jemal A, M. T. (2005). Cancer statistics. *Cancer Journal Clinic*, 55: 10-30.

- Jemal A, S. R. (2007). Cancer statistics. *Cancer Journal Clinics*, 57: 43-66.
- JM. Olmos Martíneza, J. M. (2007). Envejecimiento músculo-esquelético. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*, Vol. 16. Núm. 1. Pag 1-7.
- John V1, M. S. (2003). Pharmacological factors influencing anticancer drug selection in the elderly. *Drugs Aging*, (10):737-59.
- Jørgensen T, J. S. (2001). Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. . *Annals of Pharmacotherapy*, 35:1004–1009.
- Joy H. Lewis, M. L. (2003). Participation of Patients 65 Years of Age or Older in Cancer Clinical Trials. *Journal Of Clinical Oncology* , 21:1383-1389.
- Julian H. Sladea, M. L. (2009). Portal Hypertension Associated With Oxaliplatin Administration: Clinical Manifestations of Hepatic Sinusoidal Injury. *Clinical Colorectal Cancer*, 225-230.
- Jung Y, L. S. (2007). Direct cellular responses to platinum-induced DNA damage. *Chemical Reviews*, 1387-1407.
- Junqué, C. J. (1994). *Envejecimiento y de-mencias*. Barcelona: Martinez Rosas.
- K. F. Foo, M. M. (2003). A case report of oxaliplatin. *Annals of Oncology* , 961-962.
- K. Tipples, A. R. (2009). Optimising Care of Elderly Breast Cancer Patients:. *Clinical Oncology 21: 118e130*, 21: 118e130.
- Kamel, H. (2003). Sarcopenia and aging. *Nutrition Reviews*, vol. 61 (5 Pt 1) pp.157-167.
- Karas. (1981). The potential for drug interactions. *Annals Emergency Medicine*, 10:627–630.
- Kelland, L. (2007). The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Cancer*, 7(8):573-84.
- Kemeny MM, P. B. (2003). Barriers to clinical trial participation by older women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* , 21:2268–2275.
- Kennedy JC, D. J. (2003). Vesicant characteristics of oxaliplatin following antecubital extravasation. *Clinical Oncology*, 15 (5): 237-239.
- Kivisto KT, K. H. (1995). The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: Implications for drug interactions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 40:523-530.
- Kollmannsberger C1, B. J. (2004). Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 1;22(1):108-14.

- Kornblith AB, K. M. (2002). Survey of oncologists' perceptions of barriers to accrual of older patients with breast carcinoma to clinical trials. . *Cancer*, 95:989–996.
- Kris MG, H. P.-S. (2006). American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *Journal of Clinical Oncology* , 24(18):2932-47.
- Kubota K, F. K. (1997). Cisplatin-based combination chemotherapy for elderly patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*, 40:469-74.
- L. Repetto, A. V. (2003). Geriatric oncology: a clinical approach to the older patient with cancer. *European Journal of Cancer*, 870–880.
- Lakatta, E. G. (1993). Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiological Reviews*, 73: 413-67.
- Lakkatta E, G. (2000). Cardiovascular aging in health. *Clin Geriatr Med*, 16: 419-444.
- Laura F. Hutchins, J. M. (1999). Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *The New England Journal of Medicine*, Volume 341 Number 27, pag 2061-2067.
- Lazarou J, P. B. (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. . *Journal of the American Medical Association*, 279:1200–1205.
- Lehky TJ, L. G. (2004). Oxaliplatin-induced neurotoxicity:acute hyperexcitability and chronic neuropathy. . *Muscle nerve*, 29:387-392.
- Leichman LP1, G. B. (2011). S0356: a phase II clinical and prospective molecular trial with oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy before surgery for patients with esophageal adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 1;29(34):4555-60.
- Lenz, H. (2007). Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist*, 12, 601-9.
- Leonard B. Saltz, S. C.-R. (2008). Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology*.
- Lichtman SM, B. M. (1992). Use of Cisplatin for Elderly Patients. *Age and Ageing*, 21(3):202-4.
- Lichtman SM, S. J. (2000). Pharmacology of antineoplastic agents in older cancer patients. *Oncology (Williston Park)*., 14(12):1743-55.

- Lippard, I. A. (2002). *Cisplatin and Oxaliplatin: Our Current Understanding in their actions*. Cambridge, USA: Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology.
- Lodovico Balducci, M. E. (2000). Management of Cancer in the Older Person: A practical Approach. *The Oncologist*, 224-237.
- Lopez, J. (1998. p42-58). *Fisiología del envejecimiento*. Bogotá, Colombia: Impreandes Presencia S.A.;
- Luckey AE1, P. C. (2003). Fluid and electrolytes in the aged. *Archives of surgery*, vol. 138 (10) pp. 1055-60.
- Lyman GH, M. V. (2003). Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. . *Leuk Lymphoma*, 44:2069-2076.
- M Wasif Saif, J. R. (2005). Management of oxaliplatin-induced peripheral. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 1(4) 249–258.
- M. Bakogeorgos, G. M. (2013). Chemotherapy compliance, tolerance and efficacy in elderly and non-elderly patients with metastatic colorectal cancer: A single institution comparative study. *J Buon*, 18(3): 629-634.
- Mace L. Rothenberg, A. M. (2003). Superiority of Oxaliplatin and Fluorouracil-Leucovorin Compared With Either Therapy Alone in Patients With Progressive Colorectal Cancer After Irinotecan and Fluorouracil-Leucovorin: Interim Results of a Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 21:2059-2069.
- Madelaine Serra Urra, J. L. (2013). Polifarmacia en el adulto mayor. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 12(1)142-151 .
- Mandinov L, E. F. (2000). Diastolic heart failure. *Cardiovascular Research*, 45: 813-825.
- Manzi Nde M, S. R. (2016). Prophylaxis for mucositis induced by ambulatory chemotherapy: systematic review. *Journal of advanced nursing*, (4):735-46.
- María Margarita Hechavarría Ávila, M. R. (2012). El envejecimiento. Repercusión social e individual. <http://revinfcientifica.sld.cu/>.
- Mariani G, G. O. (2000). Oxaliplatin induced neuropathy: Could gabapentin be the answer? . *Proceeding American Society of Clinical Oncology*, 19:609a.
- Marie Parel, F. R.-G.-L. (2014). Hypersensitivity to oxaliplatin: clinical features and risk factors. *BMC pharmacology and toxicology*, 15: 1.

- Marie-Rose B.S. Crombag, M. J. (2016). Pharmacokinetics of Selected Anticancer Drugs in Elderly Cancer Patients: Focus on Breast Cancer. *Cancers (Basel)*, 8(1): 6.
- Marshall, T. F. (2017). Chemotherapy-induced-peripheral neuropathy, gait and fall risk in older adults following cancer treatment. *Journal of Cancer Research and Practice*, 4(4), 134-138.
- Martin A. Graham, G. F. (2000). Clinical Pharmacokinetics of Oxaliplatin: A Critical Review. *Clinical Cancer Research*, Vol 6: 1205-1218.
- Martin Smoragiewicz, K. R. (2014). Neutropenia and Relative Dose Intensity on Adjuvant FOLFOX Chemotherapy Are Not Associated with Survival for Resected Colon Cancer. *Journal Gastrointestinal Cancer*, 460-465.
- Mathers CD, L. D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *Plos Medicine*, 3(11).
- Matthew H. G. Katz, M. Q. (2018). Preoperative Modified FOLFIRINOX Treatment Followed by Capecitabine-Based Chemoradiation for Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *ASCO post*.
- Matthew R. Skelton, R. M. (2007). A Case of Oxaliplatin-Related Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Clinical Colorectal Cancer*, 386-388.
- Matthew T Seymour, L. C. (2011). Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet*, 377: 1749–59.
- Matti S. Aapro, C.-H. K. (2005). Never Too Old? Age Should Not Be a Barrier to Enrollment in Cancer Clinical Trials. *The Oncologist, Geriatric Oncology*, 10:198–204.
- McCormick, P. B. (2003). Hypersensitivity and idiosyncratic reactions to oxaliplatin. *Cancer*, Volume100, Issue1 211-212.
- Melissa K. Accordino, A. I. (2014). Cardiac Effects of Anticancer Therapy in the Elderly. *Journal of Clinical Oncology*, 2654-2661.
- Messerli, E. G. (2002). Why beta-blockers are not cardioprotective in elderly patients with hypertension. *Current Cardiology Reports*, 4:468–473.
- Michael J. Overman, D. M. (2010). Oxaliplatin-Mediated Increase in Spleen Size As a Biomarker for the Development of Hepatic Sinusoidal Injury. *Journal of clinical ONcology*.
- Misset, J. C.-L. (2002). Oxaliplatin-Related Side Effects: Characteristics and Management. *Seminars in Oncology*, Vol 29, No 5: pp 11-20.

- Misset, J. C.-L. (Vol 29, 2002). Oxaliplatin-Related Side Effects: Characteristics and Management. *Seminars in Oncology*, 11-20.
- Misset, J. L. (1995). Pharmacokinetics, urinary, and fecal excretion of oxaliplatin in cancer patients. *. Debiopharm/Sanofi Report*, No. TDR3500.
- Mjorndal T, B. M. (2002). Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *. Pharmacoepidemiol Drug*, 11:65–72.
- Montada, L. U. (2002). *Entwicklungspsychologie (5a Ed.)*, pp. 350-92.
- Montamat SC, C. B. (1989). Management of drug therapy in the elderly. *New England Journal of Medicine*, 321:303-9.
- N. Gainsborough, V. L. (1003). The association of age with gastric emptying . *Age and Ageing*, Vol 22, no. 1, pp. 37–40, .
- NCCN. (2019). Cáncer de esófago. *NCCN*.
- NCCN. (2019). Cáncer gástrico.
- NCCN. (2019). Older Adult Oncology. *NCCN.org*, Version 1.2019.
- NCCN. (2019). Ovarian Cancer.
- NCCN. (2020). Hematopoietic growth factors.
- Newcomb PA, C. (1993). Cancer treatment and age: Patient perspectives. *Journal of the National Cancer Institute*, 85:1580-1584.
- Newton, H. (2012). Neurological complications of chemotherapy to the central nervous system. *Handbook of Clinical Neurology*, 105:903-16.
- Nicholas Truman, D. N. (2013). Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) After Treatment With Oxaliplatin. *Clinical Colorectal Cancer*, , Vol. 12, No. 1. 70-72.
- Norman K. Hollenberg, D. F. (1974). Senescence and the Renal Vasculature in Normal Man. *Circulation Research* , vol. 34 (3) pp. 309-16.
- Núñez, D. F. (2017). Envejecimiento y cáncer. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD*, Vol 7, Nro III.
- Nusrat Banno, R. N. (2014). Gastrointestinal Adverse Effects in Advanced Colorectal Carcinoma Patients Treated with Different Schedules of FOLFOX. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 15, 8089-8093.

- Nusrat Banno, R. N. (2016). Clinical Features of Oxaliplatin Induced Hypersensitivity Reactions and Therapeutic Approaches. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17 (4), 1637-1641.
- Olivetti G, M. M. (1991). Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circulation Research*, 68(6):1560-8.
- OMS. (2002). Envejecimiento activo: un marco político. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 37: 74-105.
- OPS. (2003). *Manual de la Organización Panamericana de la Salud para la atención al adulto mayor*. Washington .
- Overman MJ, M. D. (2010). Oxaliplatin-Mediated Increase in Spleen Size As a Biomarker for the Development of Hepatic Sinusoidal Injury. *Journal of Clinical Oncology*, 28(15):2549-55.
- Oyarzún, M. (2009). Función respiratoria en la senectud. *Revista Médica de Chile*, 137: 411-418.
- Pachman DRQR, S. D. (2015). Clinical course of oxaliplatin-induced neuropathy: results from the randomized phase III trial N08CB (alliance). *Journal of Clinical Oncology*, 33(30):3416–22.
- Panagiota Economopoulou, A. K. (2015). Cancer therapy and cardiovascular risk: focus on bevacizumab. *Cancer Managment Research*, 7: 133–143.
- Parvinen LM, K. P. (1983). Factors affecting the pulmonary toxicity of bleomycin. . *Acta Radiol Onco*, 22:417-21.
- Pasetto LM, D. M. (2006). Oxaliplatin-related neurotoxicity: how and why? . *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 59(2):159–168.
- Pectasides D1, P. M. (2004). Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Annals of Oncology*, 15(3):493-7.
- Perico N, R. G. (2011). Aging and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011, 20:312-317.
- Piccirillo JF, F. A. (1996). Clinical symptoms and comorbidity:significance for the prognostic classification of cancer. *Cancer* , 77:834-842.
- Platt, J. Z. (2002). “The aging liver: structural and functional changes and their consequences for drug treatment in old age”. *Gerontology*, Vol. 48, no. 3, pp. 121–127.
- Pomara N, T. H. (1998). The acute and chronic performance effects of alprazolam and lorazepam in the elderly: relationship to duration of treatment and self-rated sedation. . *Psychopharmacology bulletin*, 34:139–153. .
- Prajwal Reddy, M. C. (2017). Cardio-Oncology in the Older Adult. *Journal Geriatric Oncology*, 8(4): 308–314.

- Price., B. y. (2005). Memory dysfunction. *New England Journal of Medicine*, vol. 352 p 692-975.
- Pugh KG, W. J. (2001). Clinical Implications of physiological changes in the aging heart. *Drugs & Aging*, 18: 263-276.
- Raymond E, F. S. (1998). Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Seminars in Oncology*, 25(2 Suppl 5):4-12.
- Raymond E, F. S. (1998). Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. . *Semin Oncol*, Suppl. 5: 4–12.
- Raymond, E. B.-F. (1997). Antitumor activity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil and the thymidylate synthase inhibitor AG337 in human colon, breast and ovarian cancers. *Anticancer Drugs*, 8:876 –885.
- Rebecca R. Thomas, M. T. (2003). Hypersensitivity and Idiosyncratic Reactions to Oxaliplatin. *American Cancer Society*.
- Reuben DB, R. L. (1992). Value of functional status as predictor of mortality. *American Journal of Medicine*, 93:663-669.
- Rexah, J. A. (2006). Consecuencias clínicas de la sarcopenia. *Nutrición Hospitalaria*, vol. 21 (Supl 3) pp. 46-50.
- Richard M. Goldberg, D. J. (2004). A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 22:23-30.
- Richard M. Goldberg, I. T.-F. (2006). Pooled Analysis of Safety and Efficacy of Oxaliplatin Plus Fluorouracil/Leucovorin Administered Bimonthly in Elderly Patients With Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Volume 24 Number 25.
- Richardson, G., & Dobish, R. (2007). Chemotherapy induced diarrhea. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 181-198.
- Roberts WC, S. J. (1998). Comparison of cardiac findings at necropsy in octogenarians, nonagenarians, and centenarians. *American Journal of Cardiology*, 82: 627-631.
- Roockwood, K. (2005). Frailty and its definition: a worthy challenge. . *Journal American Geriatric Society*, 53(6):1069.
- Rowe JW, A. R. (1976). The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *Journal of Gerontology*., 31:155-163.
- Rowe, J. y. (1997). Successful aging. *The Gerontologist*, 37, 433-440.

- Rubbia-Brandt L, A. V. (2004). Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 15:460-466.
- Rubin Bressler, J. J. (2003). Principles of Drug Therapy for the Elderly Patient. *Mayo Clinical Proceeding*, 78:1564-1577.
- Rubin EH, A. J. (1992). Risk factors for high dose cytarabine neurotoxicity: An analysis of a Cancer and Leukemia Group B trial in patients with acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 10:948-953.
- Rudner XL, B. D. (1999). Subtype specific regulation of human vascular α 1-adrenergic receptors by vessel bed and age. *Circulation*, 100: 2336-2343.
- S. Giacchetti, B. P. (2000). Phase III Multicenter Randomized Trial of Oxaliplatin Added to Chronomodulated Fluorouracil–Leucovorin as. *Journal of Clinical Oncology*, 18:136-147.
- S. Harrach, G. C. (2015). Role of transporters in the distribution of platinum-based drugs. *Frontiers in pharmacology*, 6:85. doi: 10.3389/fphar.2015.00085.
- Sá Lilian A, V. J. (2015). Fatigue in patients with colorectal cancer treated with capecitabine and oxaliplatin. *Integrative Cancer Science and Therapeutics*, Volume 2(1): 66-69.
- Saif, M. W. (2015). Hypersensitivity reactions associated with oxaliplatin. *Yale University School of Medicine, Section of Medical Oncology, 333 Cedar Street, FMP 116*.
- Saima Sharif, M. J. (2014). FOLFOX and FLOX Regimens for the Adjuvant Treatment of Resected Stage II and III Colon Cancer. *Cancer investigation*, 26: 956-963.
- Salah-Eddin Al-Batran, N. H.-G. (2019). Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4). *Lancet*, S0140-6736(18)32557-1.
- Salech Felipe, J. L. (2012). Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. *Revista Medica Clinica Condes*, 23 (1) 19-29.
- Salthouse, K. y. (1994). Processing speed as a mental capacity. *Acta Psychol*, vol. 86 (2-3) pp. 199-225.
- Samet J, H. W. (1986). Choice of cancer therapy varies with age of patients. *Journal American Medicine Association*, 255:3385-90.

- Scott JC, S. D. (1987). Decreased fentanyl and alfentanil dose requirement with age: a simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 240:159-166.
- Screening for depression in elderly primary care patients: a comparison of the center for Epidemiologic Studies Depression Scale and the Geriatric Depression Scale. (1997). *Arch Intern Med*, 157:449-454.
- Sebastiano Buti, M. R. (2007). Oxaliplatin-induced hemolytic anemia during adjuvant treatment of a patient with colon cancer: a case report. *Anti Cancer Drugs*, 297-300.
- Shackleton, G. L. (1997). The in vitro metabolism of [3H]- oxaliplatin in human microsomes. . *Sanofi Research Report*, No.MIV0249.
- Shankar. (2010). Biology of aging brain. *Indian Journal Pathology Microbiology*, Vol 53 pp. 595-604.
- Shao YY, H. R. (2008). Fatal thrombocytopenia after oxaliplatin-based chemotherapy. . *Anticancer Research*, 28:3115–3118.
- Shenfield, A. a. (1995). Medication-related adverse reactions and the elderly: a literature review. *Adverse drug reactions toxicology review*, 14:175–191.
- Siu SW, C. R. (2006). Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: experience in a single institute. *Annals of Oncology*, 17: 259–261.
- Slade HJ AM, F. D. (2009). Portal hypertension associated with oxaliplatin administration: Clinical manifestations of hepatic sinusoidal injury. *Clinical Colorectal Cancer*, 8:225-230.
- Smith TJ, K. J. (2006). 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 24:3187–205.
- Sobrero, A. P. (2007). Second-Line Therapy for Advanced Colorectal Cancer. *Gastrointestinal Cancer Research*, 1(2): 57–63.
- Soo Jeong Nam, J. Y.-S.-S. (2012). Chemotherapy-Associated Hepatopathy in Korean Colorectal Cancer Liver Metastasis Patients: Oxaliplatin-Based Chemotherapy and Sinusoidal Injury. *Korean Journal Patology*, 46 (1): 22-29.
- Sotaniemi EA, A. A. (1997). Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: An analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clinical Pharmacology Therapy*, 61:331-33.

- Souglakos J, A. N. (2006). FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group. *British Journal Of Cancer*, 94:798-805.
- Stein BN, P. N. (1995). Age and sex are independent predictors of 5-fluorouracil toxicity. *Cancer*, 11-75.
- Stewart B. Fleishman, M. D. (2012). Prevalence of Delayed Nausea and/or Vomiting in Patients Treated With Oxaliplatin-Based Regimens for Colorectal Cancer. *Journal of Oncology Practice*, 8(3): 136–140.
- Susan Giovanazzi-Bannon, A. R. (1994). Treatment Tolerance of Elderly Cancer Patients Entered Onto Phase II Clinical Trials: An Illinois Cancer Center Study. *Journal of Clinical Oncology*, 12:2447-2452.
- T Aparicio, J. D. (2003). Oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer in the elderly. *British Journal of Cancer*, 89, 1439 – 1444.
- T Kalsi, G. B.-I. (2014). The impact of low-grade toxicity in older. *British Journal of Cancer*, 111, 2224–2228.
- Taimoor Khalid Janjua, M. H. (2007). Oxaliplatin-induced posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). *British Medical Journal*, doi:10.1136/bcr-2017-221571.
- Taimoor Khalid Janjua, M. H. (2017). Oxaliplatin-induced posterior reversible. *British medicine Journal*.
- Takehiro Kanou, J. U. (2004). Experimental study of renal disorder caused by oxaliplatin in rat renal cortical slices. *Journal of Clinical and Experimental Nephrology*, Vol 8: 310-315.
- Takumida, M. &. (2009). Radical scavengers for elderly patients with age-related hearing loss. *Acta otolaryngologica*, 129(1), 36-44.
- Tham EH, C. Y. (2015). Evaluation and management of hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. *Postgraduate Medicine Journal*, 91, 145-50. .
- Thierry André, A. d.-R. (2015). Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 33 Num35.
- Thierry André, C. B. (2009). Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III. MOSAIC trial. *Journal of Clinical Oncology*, Volumen 27, número 19.

- Thierry Conroy, M. F.-L.-B. (2011). FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*, 364:1817-1825.
- Thierry Conroy, M.-P. G.-L.-B.-Y.-L. (2014). Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet Oncology*, 15 (3) 305-314.
- Timothy S Maughan, R. A. (2011). Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*, 6736(11)60613-2.
- Toftthagen C, D. K. (2013). Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy's effects on health-related quality of life of colorectal cancer survivors. *Support Care Cancer*, 21(12):3307–3313.
- Townsley C, P. G. (2004). Retrospective analysis of treatment practices for elderly cancer patients in Ontario, Canada. *Proceeding American Society of Clinical Oncology*, 23:767.
- Tsunoda K, A. K. (1986). Effect of age on the renin-angiotensin-aldosterone system in normal subjects: simultaneous measurement of active and inactive renin, renin substrate, and aldosterone in plasma. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 62 (2) pp. 384-9.
- Turnheim, K. (1998). Drug dosage in the elderly: is it rational? *Drugs Aging*, 13:357-379.
- Turnheim, K. (2004). Drug therapy in the elderly. *Experimental Gerontology*, 39: 1731–1738.
- Vaisman A, V. M. (1998). The role of hMLH1, hMSH3, and hMSH6 defects in cisplatin and oxaliplatin resistance: correlation with replicative bypass of platinum-DNA adducts. *Cancer Research*, 58: 3579–85.
- Vatandoust S, J. R. (2013). descriptive study of persistent oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with colorectal cancer. *Support Care Cancer*, 22(2):513–518.
- Vega, O. G. (2009). Apoyo social: elemento clave en el afrontamiento de la enfermedad crónica. *Revista Electrónica Enfermería Global*, 16, 1-11.
- Viviana Pérez, F. S. (2009). Biología del envejecimiento. *Revista Médica de Chile*, 137: 296-302.
- W H Liggett Jr, D. S. (1998). Role of the p16 tumor suppressor gene in cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 16:1197-1206.
- Wahlin, T. B. (1993). Visuospatial functioning and spatial orientation in a community-based sample of healthy very old persons. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 165-177.
- Wallace SM, V. R. (1987). Plasma protein binding of drugs in the elderly. *Clinical Pharmacokinetics*, 12:41-72.

- Wei, J. (1992). Age and the cardiovascular system. *New England Journal of Medicine*, 327: 1735-1739.
- Weinstein JR, A. S. (2010). The Aging Kidney: Physiological Changes. *Advances in Chronic Kidney Disease*, vol. 17 (4) pp. 302-307.
- White M, R. R. (1994). Age-related changes in beta-adrenergic neuroeffector systems in the human heart. . *Circulation*, 90:1225–1238.
- WHO. (2008). Informe mundial sobre envejecimiento y salud.
- WHO. (2009). Organismos internacionales y envejecimiento.
http://traballo.xunta.es/export/sites/default/Biblioteca/Documentos/Publicacions/congreso_o_envelhecimento/congreso_envejecimiento_activo.pdf.
- WHO. (2018). *Organización mundial de la salud*.
- Wildiers H, H. M. (2003). Pharmacology of anticancer drugs in the elderly population. *Clinical Pharmacokinetic*, 42:1213–42.
- Wildiers, H. (2007). Mastering chemotherapy dose reduction in elderly cancer patients. *European Journal oh Cancer* , 2235.2241.
- Wilkinson, G. R. (1997). The effects of diet, aging and disease-states on presystemic elimination and oral drug bioavailability in humans” . *Advanced Drug Delivery Reviews*,, vol. 27, no. 2-3, pp.129-159.
- Wilson RH, L. T. (2002). Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability. . *Journal of Clinical Oncology*, 20:1767-1774.
- Wynne, W. a. (1994). The frequency and severity of adverse drug reactions in elderly people. *Age Ageing*, 23:255–259.
- Xavier Hébuterne, E. L. (2014). Prevalence of Malnutrition and Current Use of Nutrition Support in Patients With Cancer. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 38, 196-204.
- Y. Kidani, K. I. (1978). Antitumor activity of 1,2-diaminocyclohexaneplatinum complexes against Sarcoma-180 ascites form. *Journal of Medicinal Chemistry*, 21, 1315–1318.
- Yancik R, R. L. (2004). Cancer in older persons: an international issue in an aging world. *Seminars in Oncology*, 31: 128-36.
- Yee KW, P. J. (2003). Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: why is age a barrier? *Journal of Clinical Oncology*, 21:1618–1623.

- Ying Wu, P. S. (2009). Anemia and thrombocytopenia in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: A descriptive study of a large outpatient oncology practice database, 2000–2007. *Clinical therapeutics*, Volume 31, Part 2, Pages 2416–2432.
- Yoshida Y, H. K. (2015). A single-arm Phase II validation study of preventing oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions by dexamethasone: the aVOID trial. *Drug design, development, and therapy*, Drug Des Devel Ther, 9, 6067-73. .
- Yung-Jue Bang, Y.-W. K.-K.-K.-W.-I. (2012). Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label randomised controlled trial. *Lancet*, 379: 315–21.
- Zhou XJ, S. R. (2008). Renal senescence in 2008: progress and challenges. *International urology and nephrology* , vol 40 (3) 823-839.