

## TUMOR MALIGNO DEL COLON Y RECTO

### Codificación CIE10

C18 tumor maligno del colon

C20 tumor maligno del recto

**Problema:** Adenocarcinoma de colon 89.1% de los tumores de colon. La mayoría de estos tumores provienen de pólipos adenomatosos. Solamente los adenomas son pre malignos y una reducida proporción de los mismos evoluciona a la forma maligna, Generalmente son asintomáticos y no son detectados clínicamente. La mortalidad ha disminuido en especial en la población femenina. Se presenta en pacientes mayores de 50 años.

### Estadíos

El tratamiento y pronóstico del cáncer del colon están claramente relacionados con el grado de penetración del tumor a través de la pared intestinal, la presencia o ausencia de metastasis ganglionares y metastasis distantes.

**Se aplica la clasificación TNM, en la cual T representa el grado de penetración del tumor, N el compromiso de los ganglios linfáticos y M la presencia de metastasis.**

La supervivencia a 5 años depende del estadio y no puede ser determinada hasta después de la cirugía y la evaluación de la extensión de la lesión por el patólogo. Es necesario obtener una muestra de al menos 12 ganglios linfáticos para determinar el estadio ganglionar.

La determinación del antígeno carcinoembrionario (ACE) es predictor de una potencial recidiva tumoral. Por lo tanto, se debe tener un valor referencial de este marcador pre quirúrgico en todos los casos.

### Estadíos tumor maligno del colon

Estadio	Tumor (Máxima Penetración)	Metástasis ganglios linfáticos regionales	Metástasis distantes
0	Tis (Tumor in situ)	N0	M0
I	T1 o T2	N0	M0
II	T3	N0	M0
III	T4	N2	M0 M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1
TNM: Tis = carcinoma in situ; T1 = submucosa; T2 = muscularis; T3 = penetra todas las capas (para cáncer rectal incluye los tejidos perirectales); T4 = órganos adyacentes o peritoneo.			
N0 = ninguno; N1 = 1 a 3 ganglios regionales; N2 = ≥ 4 ganglios regionales; N3 = ganglios apicales o ganglios en las ramas vasculares.			
M0 = ninguno; M1 = presente.			

### INDICACIONES DE TRATAMIENTO SEGÚN ESTADIO:

- Estadios I - IIa: cirugía + observación
- Estadios II b - IIc con factores de riesgo: quimioterapia adyuvante

- Estadio III: quimioterapia adyuvante
- Estadio IV: quimioterapia.

### Tratamiento quirúrgico primario

El cáncer del colon cuando está localizado en el intestino, es una enfermedad con frecuencia curable. La cirugía es la forma primaria de tratamiento y determina la curación de hasta el 50% de los pacientes. La recidiva después de la cirugía es un problema serio y con frecuencia la causa de muerte. El procedimiento estándar para los pacientes con cáncer del colon localizado es la resección radical del tumor (tumoral y ganglionar). Los expertos recomiendan la determinación de ACE cada 3 meses, como un marcador de la recurrencia tumoral, en el paciente que ha sido tratado.

### Radioterapia

La radioterapia no es efectiva en el tratamiento primario del cáncer de colon. La radioterapia a la pelvis se recomienda en pacientes con cáncer rectal, porque disminuye las recurrencias regionales después de la resección quirúrgica en los tumores en estadios II o III. La radioterapia, pre y post cirugía, reduce la posibilidad de recurrencias pélvicas. La radioterapia precirugía se indica en pacientes con tumores grandes del recto, porque disminuyen el tamaño de la lesión y facilitan la resección quirúrgica.

### Radioterapia adyuvante

Aunque la combinación de quimioterapia y radioterapia tiene una función importante en el tratamiento de los pacientes con cáncer rectal (debajo de la reflexión peritoneal), la función de la radioterapia adyuvante para los pacientes con cáncer del colon (encima de la reflexión peritoneal) no está bien definida. La radioterapia tiene una función en el tratamiento de ciertos subgrupos de pacientes de riesgo alto con cáncer del colon (T4, ubicación del tumor en sitios inmóviles, perforación local, obstrucción y enfermedad residual después de la resección). En la actualidad, la radioterapia adyuvante no tiene una función estándar en el tratamiento de los pacientes con cáncer del colon después de la resección curativa, aunque puede desempeñar una función para los pacientes con enfermedad residual.

### Selección de los medicamentos de elección:

<b>Esquemas de elección</b>		<b>Eficacia</b>	<b>Seguridad</b>	<b>Conveniencia</b>	<b>Niveles</b>
<b>1</b>	<b>FOLFOX</b> 5-fluoruracilo + folinato cálcico + oxaliplatino	+	+	+	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>FOLFIRI</b> 5-fluoruracilo + folinato cálcico + irinotecan	+	+	+	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>XELOX</b> Capecitabine + oxaliplatino	+	+	+	<b>3</b>
<b>4</b>	<b>FOLFOX</b> 5-fluoruracilo + folinato + oxaliplatino + bevacizumab <b>NR*</b> o cetuximab <b>NR*</b>	+	+	+	<b>NR*</b>
<b>5</b>	<b>FOLFOX o FOLFIRI o XELOX</b>	+	+	+	<b>3</b>
<b>6</b>	<b>XELIRI</b> Capecitabina + irinotecan	+	+	+	<b>3</b>

*NR\* No se encuentra registrado en la edición séptima del CNMB.*

## ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

### 1. Adyuvante estadios II - III (colon) repetir cada 15 días

#### FOLFOX 6

5-fluorouracilo: 400 mg/m<sup>2</sup> perf 2 horas día 1 y luego 1200 mg/m<sup>2</sup>/día por dos días (total 2400 mg/m<sup>2</sup> en 46-48 horas) en perfusión continua días 1 y 15,  
+ Folinato cálcico 400 mg /m<sup>2</sup>, perf dos horas día 1y 15  
+ Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2 horas, días 1 y 15.

### 2. Adyuvante estadios II - III (colon) repetir cada 15 días

#### FOLFIRI

5-fluorouracilo: 400 mg/m<sup>2</sup> perf 2 horas día 1 y luego 1200 mg/m<sup>2</sup>/día por dos días (total 2400 mg/m<sup>2</sup> en 46-48 horas) en perfusión continua días 1 y 15,  
+ Folinato cálcico 400 mg /m<sup>2</sup>, perf dos horas día 1 y 15  
+ Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> en perfusión de 30-90 minutos días 1 y 15.

### 3. Adyuvante estadios II - III (colon) repetir cada 3 semanas

**XELOX** Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup>, vo cada 12 horas por 14 días  
+ Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> perf de dos horas solo día 1.  
Ciclo cada 21 días.

### 4. Colon metastásico, repetir cada 15 días

#### FOLFOX

5-fluorouracilo: 400 mg/m<sup>2</sup> perf 2 horas día 1 y luego 1200 mg/m<sup>2</sup>/día por dos días (total 2400 mg/m<sup>2</sup> en 46-48 horas) en perfusión continua días 1 y 15,  
+ Folinato cálcico 400 mg /m<sup>2</sup>, perf dos horas día 1y 15  
+ Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2 horas, días 1 y 15.  
+ Bevacizumab (NR\*) 5 mg/kg, iv días 1 y 15, o  
+ Cetuximab (NR\*) 400 mg/m<sup>2</sup> la primera infusión día 1 luego 250 mg/m<sup>2</sup> IV cada semana (NOTA, solamente en pacientes con tumor clasificado como KRAS no mutado).

#### IROX

Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> IV perfusión de dos horas día 1 seguido de,  
Irinotecan 200 mg/m<sup>2</sup> perfusión de 30 o 90 minutos día 1,  
Cada 21 días.

#### CAPECITABINE

2000-2500 mg/m<sup>2</sup>/d, VO en dos dosis divididas al día, día 1-14, seguida de 7 días de descanso,  
Cada 21 días.

#### FOLFOXIRI

Irinotecan 165 mg/m<sup>2</sup> IV día 1,  
Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> IV día 1,  
Acido Folinico 400 mg/m<sup>2</sup> día 1,  
5 Fluorouracilo 3200 mg/m<sup>2</sup> perfusión de 48 horas iniciando el día 1.

## QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

El valor potencial para los pacientes de cáncer de colon y recto en estadio I, IIa y IIb es polémico. El 5-fluorouracilo es el eje del tratamiento. La administración concomitante de folinato cálcico (leucovorina), mejora la eficacia del primero, pero en la última década la administración conjunta de oxaliplatino e irinotecan ha mejorado

considerablemente la sobrevida global y en pacientes con enfermedad avanzada también ha mejorado su sobrevida.

La administración de 5-FU+ LV+ oxaliplatino o irinotecan durante 6 meses después de la resección tumoral en pacientes estadio III, reduce en 40% las recurrencias y mejora en 30% la supervivencia. Hay controversia sobre la dosis de 5-fluoruracilo; puede ser administrado por vía oral en forma de capecitabina con igual eficacia. La capecitabina es una fluoropirimidina oral que pasa por una conversión enzimática de tres pasos a 5-FU en donde el paso final ocurre en la célula tumoral. Se ha demostrado la equivalencia de la capecitabina a 5-FU y folinato cálcico. La supervivencia sin enfermedad (SSE) a los tres años es equivalente para los pacientes que reciben capecitabina o 5-FU y folinato cálcico.

Irinotecan (CPT-11), un inhibidor de la topoisomerasa 1, prolonga la supervivencia en pacientes cuya enfermedad progresa bajo tratamiento con 5-FU. La adición de irinotecan a 5-FU y folinato cálcico mejora las tasas de recurrencia y sobrevida en pacientes con metástasis.

Oxaliplatino, un análogo de platino, mejora la tasa de respuesta cuando se agrega a 5-FU y LV, como terapia inicial en pacientes con metástasis. Frecuentemente causa una neuropatía sensorial (Síndrome mano pie), que usualmente desaparece cuando cesa el tratamiento.

Los anticuerpos monoclonales cetuximab (anti HER1) y bevacizumab (anti VEGF) son también eficaces en pacientes con metástasis. Cuando se administran solos, producen cierta mejoría en pacientes previamente tratados con otros esquemas y tienen sinergismo en combinación con irinotecan y oxaliplatino.

En el cancer rectal la combinación pre y post operatoria de 5-FU más radiación, reduce el riesgo de recurrencia en pacientes con tumores en estadios II y III. El 5-FU actúa como radiosensibilizador..

En el cancer rectal la combinación pre y post operatorio de 5-FU más radiación, reduce el riesgo de recurrencia en pacientes con tumores en estadios II y III. El 5-FU actúa como radiosensibilizador.

#### **Tratamiento de pacientes con enfermedad en estadio IV**

En pacientes con metástasis hepática que se consideran resecables, la resección con márgenes negativos resulta en tasas de supervivencia a cinco años de 25 a 40%. Además, estudios múltiples con quimioterapia multifármacos ha demostrado que los pacientes con enfermedad metastásica aislada en el hígado, que tradicionalmente se consideraría irreseccable, puede en algunas ocasiones ser resecable luego de administrarse quimioterapia o inmuno quimioterapia.

El tratamiento para el cáncer de colon recidivante depende de los sitios de enfermedad recurrente y del tratamiento previo. Se puede considerar la resección quirúrgica del cáncer local recidivante, la resección de metástasis del hígado en pacientes metastásicos seleccionados (la tasa de curación a los cinco años para resección de metástasis solitarias o en combinación excede el 20%), la resección de metástasis aisladas pulmonares u ováricas en pacientes seleccionados. También se emplean radioterapia y quimioterapia paliativas.

---

#### **REGISTRO DE MEDICAMENTOS EMPLEADOS EN QUIMIOTERAPIA**

- **5-Fluoruracilo** ungüento 5 %, solución inyectable 25 mg/mL.
- **Folinato cálcico** tabletas 15 mg, solución inyectable 10 mg/mL.
- **Capecitabina** tabletas 500 mg.
- **Irinotecan** solución inyectable 100 mg/5 mL.
- **Oxaliplatino** polvo para inyección 50 - 100 mg.
- **Bevacizumab (NR\*)**
- **Cetuximab (NR\*)**

---

#### **5-Fluoruracilo**

**Presentaciones:** solución inyectable 25 mg/mL.

**Indicaciones:**

Fluoruracilo se emplea solo o en combinación en el tratamiento paliativo del cáncer gastrointestinal, combinado con ácido folínico. Puede combinarse con ciclofosfamida y metotrexato o doxorubicina en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, también se usa en forma tópica. Existen diversos protocolos de acuerdo con el tipo y estadio de la neoplasia.

**Posología:**

Se emplean varios esquemas:

- Dosis usuales de 12 mg/kg, diarios (máximo 0.8 -1 g diarios), IV, durante 3 a 4 días. Si no hay evidencia de toxicidad, se continúa después de un día con 6 mg/kg, pasando un día, 3 o cuatro dosis adicionales. Un esquema alternativo es 15 mg/kg, IV, una vez a la semana, con repetición cada 4 semanas, o una dosis de mantenimiento de 5 a 15 mg/kg (máximo 1 g semanalmente).
- Dosis usuales de 15 mg/kg, diarios (máximo 1 g diariamente) en infusión en 500 ml de suero normal o glucosa al 5%, durante 4 horas, repetida en días sucesivos hasta que se presenten signos de toxicidad o se haya administrado un total de 12 a 15 g. El esquema puede ser repetido después de 4 semanas.
- Dosis de 5 a 7.5 mg/kg, diarios, por infusión intra arterial continua.
- Dosis de 15 mg/kg, hasta un máximo de 1 g diariamente, y una vez a la semana para mantenimiento.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al medicamento o sus componentes. Malnutrición, mielosupresión, infecciones severas.

**Precauciones:**

Uso reciente de agentes alquilantes. Enfermedad coronaria. Insuficiencia hepática o renal. Hospitalizar por lo menos para la primera fase del tratamiento, para verificar posibles efectos tóxicos severos.

**Efectos indeseables:**

Se producen sobre la médula ósea y el aparato digestivo y generalmente limitan la posología. Reduciendo la frecuencia de la infusión se puede reducir la toxicidad sobre la médula ósea, pero no la digestiva, la cual se exagera cuando se administra con ácido folínico. La presencia de leucopenia, trombocitopenia, ulceración gastrointestinal indican que el tratamiento debe ser detenido. La náusea y vomito son comunes, igual la alopecia, urticaria. Puede presentarse neurotoxicidad central, especialmente ataxia cerebelar. La toxicidad cardíaca severa es excepcional, en relación con la intensidad de la posología.

---

**Folinato Cálcico**

**Presentaciones:** tabletas 15 mg, solución inyectable 10 mg/mL.

**Indicaciones:**

Adjunto al tratamiento paliativo con fluoruracilo en el cáncer colorrectal avanzado. El ácido folínico se administra en forma de folinato de calcio, aun cuando las dosis se ajustan en términos de ácido folínico. El ácido folínico es el derivado 5-formil del ácido tetrahidrofólico, la forma activa de ácido fólico. Folinato cálcico se emplea en la sobredosis accidental de metotrexato. Antídoto del metotrexato a dosis altas ("rescate con folato"). El ácido folínico neutraliza los efectos tóxicos inmediatos del metotrexato sobre la médula ósea. No bloquea los efectos antimicrobianos de los antagonistas de folato como la pirimetamina y trimetoprim, pero reduce sus efectos tóxicos sobre la médula ósea.

**Posología:**

El folinato de calcio se puede administrar por vía oral o parenteral. Se recomienda que las dosis orales no sean mayores de 50 mg, para no saturar su capacidad de absorción.

1.08 mg de folinato de calcio es equivalente a 1 mg. de ácido folínico.

Como adjunto al tratamiento paliativo con fluoruracilo en el cáncer colorrectal avanzado; existen diferentes regímenes de ácido folínico (folinato cálcico) + fluoruracilo:

- Ácido folínico 200 mg/m<sup>2</sup> (como folinato cálcico), IV, lentamente, seguido inmediatamente por fluoruracilo 370 mg/m<sup>2</sup>, durante 5 días seguidos; puede ser repetido cada 4 a 5 semanas.

- Dosis menores de ácido folínico (20 mg/m<sup>2</sup>), seguido por fluoruracilo 425 mg/m<sup>2</sup>, por 5 días seguidos, repetido cada 4 a 5 meses.
- Dosis inicial de 200 mg/m<sup>2</sup> de ácido folínico, seguido por fluoruracilo 400 mg/m<sup>2</sup>, en forma inicial, bolo IV, y luego 600 mg/m<sup>2</sup> por infusión IV continua. Esta posología durante dos días seguidos cada 2 semanas.
- Antídoto del metotrexato: Administrar 24 horas después del metotrexato.  
Adultos y niños: Dosis inicial: 120 mg IM, IV o por infusión IV, dividido en varias administraciones durante 12 - 24 horas. Luego 12 - 15 mg IM o bien 15 mg vía oral, cada 6 horas durante 48 - 72 horas.
- Sobredosis de metotrexato: Administrar preferiblemente durante la primera hora después del metotrexato.
- Adultos y niños: dosis igual o superior a la de metotrexato, a una velocidad que no supere 160 mg/minuto.

**Precauciones:**

Anemia megaloblástica no diagnosticada en su etiología.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes. Anemia perniciosa por déficit de vitamina B12. Embarazo.

**Efectos indeseables:**

Reacción alérgica con exantema y prurito. Fiebre luego de la administración parenteral.

---

## Capecitabina

**Presentaciones:** tabletas 500 mg.

**Indicaciones:**

Tratamiento de primera línea de carcinoma colorectal metastásico en tratamiento con fluoropirimidinas. Capecitabina se administra en combinación con platino para el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico. Capecitabina se emplea en la quimioterapia antineoplásica para cáncer metastásico de mama resistente a paclitaxel o doxorubicina. Capecitabina es una prodroga que se convierte en fluoruracilo en el cuerpo humano.

**Posología:**

En la monoterapia de cáncer de colon y recto, o de mama, la dosis inicial recomendada es 1.25 g/m<sup>2</sup>, dos veces al día, durante 14 días, seguido por un período de reposo de 7 días. El tratamiento adyuvante para cáncer de colon se recomienda por un total de 6 meses.

En la combinación en cáncer de colon o gástrico, la dosis inicial de capecitabina es 0.8 a 1 g/m<sup>2</sup>, dos veces al día durante 14 días, seguido por un período de reposo de 7 días. En forma alternativa, capecitabina 625 mg/m<sup>2</sup> diariamente.

**Precauciones:**

Mielosupresión. Insuficiencia hepática o renal. Varicela, herpes zoster. Uso reciente de citotóxicos o radioterapia. Infección. Las tabletas de capecitabina se deben ingerir con agua, 30 minutos después de la comida. La dosis debe ser modificada de acuerdo a la tolerancia.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al medicamento, al 5-fluoruracilo o a sus componentes. La dosis debe ser reducida en pacientes con moderada disfunción renal y se encuentra contraindicada en pacientes con insuficiencia renal o hepática severas.

**Efectos indeseables:**

La diarrea puede ser severa, náusea y vómito, dolor abdominal, síndrome de eritrodístesia palmar-plantar (eritema y descamación de manos y pies) son frecuentes y pueden ser limitantes de la posología. También se puede presentar fatiga, astenia, alopecia, rash cutáneo, pigmentación cutánea, fiebre, artralgias, insomnio, cefalea, hipercalcemia y deshidratación.

---

## **Irinotecan**

**Presentación:** solución inyectable 100 mg/5 mL.

### **Indicaciones:**

Irinotecan se emplea solo o con fluoruracilo en el tratamiento del cáncer colorectal. Irinotecan es un derivado semisintético.

### **Posología:**

Cáncer metastásico de colon. Existen diversos protocolos de acuerdo con el tipo y estadio de la neoplasia. Se administra por infusión intravenosa en forma de hidrocloreuro, en 250 ml de glucosa al 5% o de suero normal. En el tratamiento de cáncer colorectal recidivante se sugiere el empleo de irinotecan como único agente, hidrocloreuro 125 mg/m<sup>2</sup> durante 90 minutos, una vez a la semana, durante 4 semanas, seguido por un período de reposo de 2 semanas. Puede administrarse posteriormente de acuerdo a la tolerancia observada.

Irinotecan puede administrarse junto a fluoruracilo y ácido folínico en el tratamiento de primera línea del cáncer colorectal. Deben ser consideradas reducciones en la dosis inicial para mejorar la tolerancia.

### **Precauciones:**

Ancianos. Alteraciones de la función hepática, hiperbilirrubinemia. Alteraciones de la función renal. Radioterapia abdominal o pélvica reciente. Mielosupresión. Antecedente o coexistencia de colitis. Antecedentes o presencia de tromboembolia. Se deben realizar semanalmente leucogramas y pruebas de función hepática.

### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes. Embarazo, lactancia, niños. Vacunas vivas (Sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, rotavirus). Irinotecan no se debe dar a los pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino.

### **Efectos indeseables:**

La neutropenia y la diarrea pueden limitar la dosis de irinotecan. La reducción máxima de leucocitos ocurre 8 días después de cada dosis, con recuperación en alrededor de 22 días. Puede también ocurrir anemia y menos frecuentemente trombocitopenia. Los disturbios gastrointestinales son comunes: diarrea aguda 24 horas después de una dosis puede ser parte de un síndrome colinérgico que también incluye sudoración, hipersalivación, calambres abdominales y miosis. Estos síntomas se pueden controlar con atropina. No obstante una diarrea más prolongada, severa, puede ocurrir 24 horas después de una dosis y puede ser peligrosa para la vida; requiere el tratamiento pronto con loperamida y el reemplazo de líquidos; el tratamiento con irinotecan debe ser interrumpido.

---

## **Oxaliplatino**

**Presentación:** polvo para inyección 50 - 100 mg.

### **Indicaciones:**

Oxaliplatino se emplea en la quimioterapia antineoplásica para cáncer de colon estadio III (+ ácido folínico y fluoruracilo si no fue posible la resección completa del tumor), cáncer colorrectal metastásico. Oxaliplatino es un complejo que contiene platino similar al cisplatino.

### **Posología:**

La dosis recomendada es 85 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa durante 2 a 6 horas, disuelta en 250 a 500 ml de glucosa al 5%. La dosis puede ser repetida cada dos semanas, si la tolerancia lo permite. En combinaciones adyuvantes, se emplea oxaliplatino durante 12 ciclos. Después de la recuperación de efectos indeseables, se recomienda una reducción inicial a 65 mg/m<sup>2</sup> en el cáncer metastásico colorectal y a 75 mg/m<sup>2</sup> como terapia adyuvante.

### **Precauciones:**

Niños. Ancianos. Alteraciones auditivas. Neuropatías. Enfermedades neuromusculares. Fármacos neurotóxicos y ototóxicos. Gota. Si se produce extravasación suspender administración IV. No administrar por vía IM o SC.

Disminuir dosis e intervalos en alteraciones de la función renal. Durante el tratamiento se deben realizar exámenes de sangre y el tratamiento no debe ser repetido hasta que las cuentas sanguíneas se hayan recuperado. La función renal se debe supervisar cuidadosamente. Se recomiendan utilizar medidas anticonceptivas apropiadas durante el tratamiento y hasta 6 meses después de parar el tratamiento.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes incluyendo el platino. Mielosupresión. Insuficiencia renal severa. Sangrado activo. Embarazo, lactancia. Vacunas vivas (Sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, rotavirus).

**Efectos indeseables:**

Son similares a los del cisplatino, pero la náusea y el vómito, la nefrotoxicidad y la mielosupresión, parecen ser menos marcados. La neurotoxicidad puede ser limitante de la dosis. Neuropatía periférica ocurre en 85 a 95% de pacientes. Fibrosis pulmonar potencialmente fatal también ha sido reportada. La extravasación puede causar dolor e inflamación locales; las complicaciones pueden a veces ser severas, incluyendo necrosis..

---