

Revisión sistemática del efecto de probióticos sobre la sintomatología gastrointestinal en pacientes con cáncer colorrectal en tratamiento antineoplásico

Morales Nava, Marely Yazmín

2022

<https://hdl.handle.net/20.500.11777/5451>

<http://repositorio.iberopuebla.mx/licencia.pdf>

UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA PUEBLA

Estudios con Reconocimiento de Validez Oficial por Decreto Presidencial del 3 de
abril de 1981



REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL EFECTO DE PROBIÓTICOS SOBRE LA SINTOMATOLOGÍA GASTROINTESTINAL EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL EN TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

DIRECTOR DEL TRABAJO

MNC. ROSA MARÍA SALMERÓN CAMPOS

ELABORACIÓN DE TESIS DE GRADO
que para obtener el Grado de

MAESTRÍA EN NUTRICIÓN CLÍNICA

Presenta

MORALES NAVA MARELY YAZMÍN

Puebla, Pue.

2021

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| Resumen | 4 |
| Capítulo 1. Planteamiento de la investigación o del proyecto..... | 5 |
| 1.1 Planteamiento del problema..... | 5 |
| 1.2 Objetivos | 6 |
| 1.2.1 Objetivo general | 6 |
| 1.2.2 Objetivos específicos | 6 |
| 1.3 Justificación | 6 |
| Capítulo 2. Marco teórico | 8 |
| 2.1 Cáncer de colon | 8 |
| 2.1.1 Epidemiología del cáncer de colon..... | 8 |
| 2.1.2 Definición | 9 |
| 2.1.3 Tratamiento..... | 14 |
| 2.1.3.1 Tratamiento con quimioterapia | 15 |
| 2.1.3.1.1 Esquemas con quimioterapia | 15 |
| 2.1.3.1.2 Alteraciones y complicaciones en quimioterapia | 17 |
| 2.1.3.2 Tratamiento con radioterapia..... | 23 |
| 2.1.3.2.1 Alteraciones en radioterapia..... | 23 |
| 2.1.4 Escala de criterios de terminología común para eventos adversos | 25 |
| 2.2 Microbiota intestinal | 26 |
| 2.2.1 Definición | 26 |
| 2.2.2 Alteraciones y complicaciones de la mucosa en quimioterapia | 28 |
| 2.2.3 Alteraciones y complicaciones de la mucosa en radioterapia | 29 |
| 2.3 Probióticos | 30 |
| 2.3.1 Definición | 30 |
| 2.3.2 Probióticos en el tratamiento antineoplásico | 32 |
| Capítulo 3. Marco metodológico..... | 35 |
| 3.1 Características del estudio | 35 |
| 3.1.1 Ubicación espacio – temporal | 35 |
| 3.1.2 Tipo de estudio..... | 35 |

| | |
|--|----|
| 3.2 Etapas de la investigación o del proyecto | 35 |
| 3.2.1. Formulación de la pregunta de la revisión y los criterios para incluir los estudios. | 35 |
| 3.2.2. Diseño de las estrategias de búsqueda de información para las plataformas | 36 |
| 3.2.3. Selección de las plataformas de información | 36 |
| 3.2.4. Análisis de los datos para la revisión sistemática | 36 |
| 3.3 Aspectos éticos | 36 |
| Capítulo 4. Resultados | 38 |
| 4.1 Formulación de la pregunta de la revisión y los criterios para incluir los estudios. | 38 |
| 4.2 Diseño de las estrategias de búsqueda de información para las plataformas. | 41 |
| 4.3 Selección de las plataformas de información | 41 |
| 4.4 Análisis de los datos para la revisión sistemática | 45 |
| Capítulo 5. Discusiones | 57 |
| Capítulo 6. Conclusiones | 60 |
| Capítulo 7. Recomendaciones | 62 |
| Glosario | 63 |
| Bibliografía | 64 |
| Anexo 1. Base de datos | 72 |

Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los más frecuentes a nivel mundial y en nuestro país, los tratamientos que existen suelen generar diversos efectos secundarios, entre ellos los gastrointestinales, como náuseas, vómito, disfunción en la microbiota y diarrea, lo que provoca alteraciones en el estado nutricional de los pacientes y retrasos en el tratamiento médico, por tal motivo se han tenido que buscar diversas opciones para poder contrarrestar dichos efectos, como son los probióticos.

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión sistemática del efecto de los probióticos sobre la sintomatología gastrointestinal en pacientes con cáncer colorrectal en tratamiento antineoplásico.

Se examinaron en total 35 artículos de 5 bases de datos, con un intervalo de tiempo de 2010 a la fecha, de los cuales 7 fueron incluidos en esta revisión.

Se concluye que el efecto de los probióticos sobre la sintomatología gastrointestinal en pacientes con CCR en tratamiento antineoplásico es benéfico ya que afecciones como la diarrea, náuseas, estreñimiento, vómito e inflamación disminuyeron significativamente su incidencia respecto a la gravedad; es decir, si bien continúan manifestándose, lo hacen en episodios menos graves. Entre las cepas que más se estudiaron se encuentran *L. Acidophilus*, *L. Casei* y *B. Longum*, sin embargo, aún no existe una combinación ni dosis preliminar para cada tipo de cepa.

Se sugiere continuar con la realización de este tipo de estudios en pacientes con cáncer y delimitar el uso de las cepas y las dosis, en las cuales ya se han visto resultados favorables, para poder ir estableciendo cuales son las pautas de intervención.

Palabras clave: cáncer colorrectal, microbiota intestinal, probióticos, quimioterapia y radioterapia.

Capítulo 1. Planteamiento de la investigación o del proyecto

1.1 Planteamiento del problema

El cáncer de colon en México es cada vez más frecuente. Según el INSP (Instituto Nacional de Salud Pública), el cáncer de colon y recto es el 4° cáncer más frecuente en México; a nivel mundial es responsable de 700,000 muertes al año y se coloca como la segunda causa de muerte por tumoraciones malignas en hombres, después del cáncer de próstata. Aunque la mayor prevalencia se ubica entre la población de 60 a 65 años, cada vez se reportan más casos en personas de 40 y hasta 30 años. Debido a que es una enfermedad de inicio silenciosa y los síntomas aparecen en etapas avanzadas, el diagnóstico suele hacerse en los estadios III y IV, lo que conlleva a una menor supervivencia, años de vida potencialmente perdidos en un sector de la población altamente productiva y entre los sobrevivientes una menor calidad de vida (1).

En la actualidad existen diferentes métodos para el tratamiento del Cáncer Colorrectal (CCR), entre los más usados se encuentran la radioterapia, quimioterapia y cirugía. La mayoría de los fármacos utilizados en dichos esquemas tienen efectos secundarios; entre los principales se ubican la diarrea, náuseas, vómito, en ocasiones estreñimiento y distensión abdominal. La diarrea se presenta entre el 60 y el 90 % de la población y se ha notificado diarrea grave en 20 a 40 % de los pacientes; en este caso se relaciona con pérdida de líquidos y electrolitos, lo que da lugar a deficiencias nutricionales, debido a que se produce un cuadro de malabsorción porque la mucosa intestinal sufre un daño, esta alteración trae como consecuencia una pérdida involuntaria de peso, debilidad del sistema inmune, por lo tanto se incrementa el riesgo de infección, y a menudo provoca retrasos del tratamiento, reducciones de dosis o interrupción del tratamiento (2).

En años recientes se ha visto a la microbiota como una pieza clave en el tratamiento del cáncer y con ello la utilización de probióticos, el principal objetivo de

administrarlos a los pacientes con cáncer es repoblar la microbiota intestinal de los pacientes comprometidos, restableciendo así los niveles y la funcionalidad de las bacterias comensales, agotadas después de los tratamientos. Sin embargo, aún no se ha podido emitir una conclusión respecto al tema, derivado de que los resultados no son estadísticamente significativos, por los informes inconsistentes, la variación en las cepas de los probióticos, dosis y regímenes de administración (3,4).

Pregunta de investigación

¿Cuál es el efecto de los probióticos sobre la sintomatología gastrointestinal en pacientes con CCR en tratamiento antineoplásico?

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo general

Realizar una revisión sistemática del efecto de los probióticos sobre la sintomatología gastrointestinal en pacientes con cáncer colorrectal en tratamiento antineoplásico.

1.2.2 Objetivos específicos

- Formular la pregunta de la revisión y los criterios para incluir los estudios.
- Diseñar estrategias de búsqueda de información para las plataformas.
- Seleccionar plataformas de información.
- Analizar los datos para la revisión sistemática.

1.3 Justificación

Los probióticos generalmente se consideran seguros y presentan beneficios ya que logran mantener un equilibrio saludable en la microbiota del tracto digestivo,

mejoran los movimientos gastrointestinales, compiten por nutrientes y ocupación de receptores de adhesión que inhiben el ataque a la mucosa en el caso de la diarrea infecciosa y tienen efectos indirectos sobre la activación del sistema inmune, sin embargo, existen preocupaciones al administrarlos a pacientes con cáncer inmunocomprometidos, por el riesgo de desarrollo de infección.

Es por ello por lo que, al realizar una revisión sistemática se podría contribuir a estandarizar las recomendaciones nutricionales en cuanto a tipo de cepa, frecuencia y cantidad para los pacientes con cáncer colorrectal en tratamiento antineoplásico.

Al estandarizar dichas recomendaciones nutricionales, el personal de salud se podría beneficiar de tal manera que se otorgarían tratamientos nutricionales con esta opción de manera segura, logrando con ello que se pueda restablecer la funcionalidad de la microbiota, de tal modo que se obtenga una disminución de los efectos adversos gastrointestinales y se mejore el estado de nutrición de los pacientes con cáncer colorrectal; en consecuencia se lograría una mayor aceptación de los fármacos y una mejor respuesta a los tratamientos antineoplásicos, de este modo los pacientes tendrían una mayor esperanza y mejor calidad de vida.

Capítulo 2. Marco teórico

2.1 Cáncer de colon

2.1.1 Epidemiología del cáncer de colon

La Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer perteneciente a la Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que el CCR es el 3° más frecuente en México y a nivel mundial, incidencia que aumentó, ya que anteriormente se ubicaba en 4° en nuestro país, de acuerdo con datos del INSP (1).

Cada año, en nuestro país se diagnostican cerca de 15 mil casos nuevos de personas con CCR, enfermedad que, al tratarse de manera oportuna permite la curación en nueve de cada 10 casos (5).

Aunque casi el 80 % de los pacientes tienen enfermedad localizada en el momento del diagnóstico, la presencia de micrometástasis indetectables con las técnicas actuales es la causa de recidiva y muerte en la mitad de ellos. La supervivencia a 5 años se correlaciona directamente con el estadio: > 90 % de los pacientes con tumores en estadios I estarán vivos a 5 años, mientras que esta cifra no llega al 5 % en los estadios IV (6).

El CCR puede afectar a cualquier tipo de persona; sin embargo, existen factores de riesgo que se deben tomar en cuenta como: sobrepeso u obesidad, inactividad física, dieta rica en carne roja y procesada, tabaquismo, abuso de alcohol, enfermedades específicas como la colitis ulcerativa crónica y enfermedad de Crohn, antecedentes familiares con pólipos o cáncer, factores étnicos, diabetes tipo 2 y la edad; los adultos jóvenes pueden llegar a desarrollarlo, pero es mucho más común después de los 50 años de edad, aunque en los últimos años se ha incrementado la incidencia en pacientes jóvenes (1).

Es importante indicar que esta enfermedad en un inicio es silenciosa y que los síntomas del CCR aparecen generalmente en etapas avanzadas, por lo que es fundamental prestar especial atención a cualquier anomalía que se presente en las evacuaciones como presencia de sangre o moco, cólicos o dolor abdominal que no desaparece, debilidad y cansancio, sensación de necesidad de evacuar que persiste después de hacerlo y pérdida de peso inexplicable (1).

2.1.2 Definición

El CCR es el que se origina en el colon o recto. A este tipo de cánceres se les puede llamar cáncer de colon o cáncer de recto (rectal) dependiendo del lugar donde se originen. El cáncer de colon es el que se origina en el colon ascendente, transverso, descendente y sigmoides, mientras que el cáncer de recto se ubica en los últimos 20 cm del tubo digestivo, anterior al sacro y al coxis (7,8).

La mayoría de los cánceres colorrectales, sea cual sea su causa, se derivan de pólipos adenomatosos. Un pólipo es una protuberancia visible bajo el microscopio en la superficie de la mucosa, que se clasifica desde el punto de vista anatomopatológico en: hamartoma no neoplásico (pólipo juvenil), proliferación hiperplásica de la mucosa (pólipo hiperplásico) o pólipo adenomatoso. Solo los adenomas son claramente premalignos y una pequeña minoría se transforma en cáncer. Gran parte de los pólipos son asintomáticos y permanecen sin ser detectados en la clínica (9).

En el ADN obtenido de los pólipos adenomatosos, las lesiones displásicas y los pólipos con focos microscópicos de células tumorales se observan algunas alteraciones moleculares que, al parecer, representan un proceso de múltiples etapas en la transformación de la mucosa sana del colon al carcinoma invasor potencialmente fatal. Estos cambios comprenden mutaciones puntuales en el protooncogén K-ras localizado en el cromosoma 12; hipometilación del ADN, que provoca la activación de genes, como el EGFR (factor de crecimiento epidérmico)

que es un receptor de la tirosin kinasa; pérdida de ADN en el lugar de un gen supresor de tumores. Así, el patrón proliferativo alterado de la mucosa del colon, que lo convierte en un pólipo y después en carcinoma, quizá supone la activación de un oncogén por mutación, seguida y aunada a la pérdida de genes que normalmente suprimen la génesis tumoral (9).

Para definir el estadio se utiliza el sistema TNM; Tumor (T), Ganglio (N), Metástasis (M). Los resultados se combinan para determinar el estadio del cáncer de cada persona; a continuación, se describe dicha clasificación (10).

Tumor (T)

Mediante el sistema TNM, se utiliza la “T” más una letra o un número (0 a 4) para describir la profundidad con la cual el tumor primario se ha extendido dentro del revestimiento del intestino (10).

- **TX:** no es posible evaluar el tumor primario.
- **T0:** no hay evidencia de cáncer de colon o recto.
- **Tis:** se refiere al carcinoma in situ (también denominado cáncer in situ). Las células cancerosas se encuentran solo en el epitelio o la lámina propia, que son las capas superiores que recubren el revestimiento interno del colon o recto.
- **T1:** el tumor ha crecido en la submucosa, que es la capa de tejido debajo de la mucosa o paredes del colon.
- **T2:** el tumor ha crecido en la lámina muscular propia, que es una capa muscular más profunda y gruesa que se contrae para activar el pasaje del contenido intestinal.
- **T3:** el tumor ha crecido a través de la lámina muscular propia y llega hasta la subserosa, que es una capa delgada de tejido conectivo debajo de la capa externa de algunas partes del intestino grueso, o ha crecido en los tejidos alrededor del colon o el recto.

- **T4a:** el tumor ha crecido en la superficie del peritoneo visceral, es decir, que ha crecido a través de todas las capas del colon.
- **T4b:** el tumor ha crecido en otros órganos o estructuras, o se ha adherido a ellos (10).

Ganglio (N)

La “N” en el sistema TNM corresponde a los ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos cercanos al colon y al recto se denominan ganglios linfáticos regionales. El resto conforma los ganglios linfáticos distantes, es decir, que están ubicados en otras partes del cuerpo (10).

- **NX:** no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- **N0 (N más cero):** no existe diseminación hacia los ganglios linfáticos regionales.
- **N1a:** se hallaron células tumorales en 1 ganglio linfático regional.
- **N1b:** se hallaron células tumorales en 2 o 3 ganglios linfáticos regionales.
- **N1c:** se hallaron ganglios formados por células tumorales en las estructuras cercanas al colon que no parecen ser ganglios linfáticos.
- **N2a:** se hallaron células tumorales en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales.
- **N2b:** se hallaron células tumorales en 7 o más ganglios linfáticos regionales (10).

Metástasis (M)

La letra “M” en el sistema TNM describe el cáncer que se ha diseminado a otras partes del cuerpo, como el hígado o los pulmones. Esto se denomina metástasis (10).

- **M0 (M más cero):** la enfermedad no se ha diseminado a partes distantes del cuerpo.

- **M1a:** el cáncer se diseminó a 1 parte del cuerpo más allá del colon o del recto.
- **M1b:** el cáncer se diseminó a más de 1 parte del cuerpo más allá del colon o del recto.
- **M1c:** el cáncer se diseminó a la superficie peritoneal (10).

Estadios

Existen 5 estadios: el estadio 0 y los estadios I a IV. El estadio brinda una forma común para describir el cáncer, de manera que los médicos puedan planificar de forma conjunta los tratamientos (11).

- **Estadio 0:** el cáncer se encuentra en su etapa más temprana. Esta etapa también se conoce como carcinoma in situ o carcinoma intra mucoso (Tis). No ha crecido más allá de la capa interna (mucosa) del colon o del recto.
- **Estadio I:** el cáncer ha crecido a través de la capa muscular de la mucosa (*muscularis mucosae*) hasta la submucosa (T1), y también es posible que haya crecido hasta la muscular propia (T2). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
- **Estadio IIA:** el cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto, pero no ha atravesado estas capas (T3). No ha alcanzado órganos adyacentes. No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
- **Estadio IIB:** el cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto, pero no ha crecido hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4a). El cáncer aún no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) ni a sitios distantes (M0).
- **Estadio IIC:** el cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto y está unido o crece hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4b). El cáncer aún no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) ni a sitios distantes (M0).

- **Estadio IIIA:** el cáncer ha crecido a través de la mucosa hasta la submucosa (T1) y también es posible que haya crecido hasta la muscular propia (T2). Se propagó entre 1 y 3 ganglios linfáticos adyacentes (N1) o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos, pero no a los ganglios en sí (N1c). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
- **Estadio IIIB:** el cáncer ha crecido hacia la muscular propia (T2) o hacia las capas más externas del colon o del recto (T3). De 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos están afectados por la propagación del cáncer (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
- **Estadio IIIC:** el cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto (incluyendo el peritoneo visceral), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes (T4a). De 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos están afectados por la propagación del cáncer (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
- **Estadio IVA:** el cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (Cualquier N). El cáncer se propagó a un órgano distante (tal como el hígado o el pulmón) o a un grupo de ganglios linfáticos distantes, pero no se ha propagado a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal) (M1a).
- **Estadio IVB:** el cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (Cualquier N). El cáncer se propagó a más de un órgano distante (tal como el hígado o el pulmón) o a un grupo de ganglios linfáticos distantes, pero no se ha propagado a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal) (M1b).
- **Estadio IVC:** el cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (Cualquier N). Se ha propagado a partes distantes del peritoneo y puede o no haberse propagado a órganos o a ganglios linfáticos distantes (M1c) (11).

2.1.3 Tratamiento

El tratamiento para CCR varía dependiendo del estadio en que se encuentran las personas. Para las personas con estadio I, la primera elección será la colectomía; para los pacientes con estadio II, la colectomía parcial junto con la extirpación de los ganglios es el tratamiento de elección, sin embargo, el médico puede recomendar quimioterapia y radioterapia adyuvante si el cáncer tiene un mayor riesgo de recurrir. Si se emplea la quimioterapia, las principales opciones incluyen 5-Fluorouracilo (5-FU), leucovorín, oxaliplatino o capecitabina (12).

Los cánceres de colon en etapa III se han propagado a los ganglios linfáticos cercanos, pero aún no se han extendido a otras partes del cuerpo. El tratamiento convencional para esta etapa consiste en colectomía parcial junto con los ganglios linfáticos cercanos, seguida de quimioterapia adyuvante; puede ser el régimen FOLFOX (5-FU, leucovorín, y oxaliplatino) o el régimen CAPEOX (capecitabina y oxaliplatino), aunque algunos pacientes pueden recibir 5-FU con leucovorín o capecitabina sola según la edad y sus necesidades de salud. En cáncer de recto por lo general se administra quimioterapia y radioterapia neoadyuvante, posteriormente se realiza cirugía y quimioterapia adyuvante (12).

Los cánceres de colon y recto en etapa IV se han propagado desde el colon hasta órganos y tejidos distantes. Con más frecuencia, el cáncer de colon se propaga al hígado, aunque también se puede propagar a otras partes del cuerpo como pulmones, cerebro, peritoneo o ganglios linfáticos distantes. Esto significaría realizar una cirugía para eliminar la sección del colon que contiene el cáncer junto con los ganglios linfáticos cercanos, además de la cirugía para eliminar las áreas de propagación del cáncer. Por lo general, también se administra quimioterapia después y/o antes de la operación. La mayoría de la gente con cáncer en etapa IV recibirá quimioterapia y/o terapias dirigidas, que es un tipo de tratamiento contra el cáncer que utiliza medicamentos diseñados para "tener como blanco" a las células cancerosas sin afectar a las células normales (12).

2.1.3.1 Tratamiento con quimioterapia

La quimioterapia es un tratamiento para el cáncer en el que se usan medicamentos a fin de poder interrumpir el crecimiento de células cancerosas, ya sea mediante su destrucción o impidiendo su multiplicación. Cuando la quimioterapia se administra vía oral o intravenosa, los medicamentos ingresan en el torrente sanguíneo y pueden llegar a las células cancerosas de todo el cuerpo (13).

Se manejan tres tipos de quimioterapia; adyuvante, neoadyuvante y paliativa. La quimioterapia neoadyuvante es la que se da antes de un tratamiento definitivo (cirugía o radioterapia), los objetivos son: determinar la sensibilidad del tumor al tratamiento de quimioterapia, disminución del tamaño tumoral para intento de tratamiento quirúrgico conservador y disminución de las micrometástasis sistémicas y locales que pudieran dar recurrencia tumoral en el futuro (14).

La quimioterapia adyuvante es aquella que se da posterior a un tratamiento con intento curativo, el objetivo es disminuir la cantidad de micro y macrometástasis locales o a distancia disminuyendo de esta forma el riesgo de recurrencia (14).

La quimioterapia paliativa es aquella que se administra en pacientes con enfermedad avanzada (metastásica o irresecable), o en personas que no pueden ser sometidas a tratamiento quirúrgico. Esta estrategia ha demostrado aumentar el tiempo de supervivencia en algunas enfermedades, en otras ha demostrado aumentar la calidad de vida y disminución de síntomas secundarios a la enfermedad (14).

2.1.3.1.1 Esquemas con quimioterapia

Un esquema de quimioterapia es la asociación de varios agentes antineoplásicos que actúan con diferentes mecanismos de acción, sinérgicamente, con el fin de

disminuir la dosis de cada fármaco individual y aumentar la potencia terapéutica de todas las sustancias juntas. Esta asociación de fármacos suele estar definida según el tipo de fármacos que forman la asociación, dosis y tiempo en el que se administra. Los esquemas de quimioterapia habitualmente se denominan por un acrónimo formado por la primera letra de cada uno de los fármacos de quimioterapia que componen el esquema (por ejemplo, el esquema MIC: mitomicina, ifosfamida y cisplatino) (15).

Existen varios citostáticos con actividad en CCR. Entre ellos, destacan el 5-FU, las fluoropirimidinas orales (capecitabina, UFT, Utefos), el oxaliplatino y el irinotecan. En los estadios IV de cáncer CCR se añaden dos anticuerpos monoclonales, el cetuximab y el bevacizumab. En la elección del régimen de quimioterapia a administrar, se tienen en cuenta la actividad y tolerancia del esquema de quimioterapia y una serie de factores que dependen del paciente (voluntad, estado general, comorbilidad, etc.). A continuación, se muestran los diferentes esquemas de quimioterapia (6).

Tabla 1. Esquemas de administración de 5FU/Capecitabina (6)

| Régimen | Forma de administración | Dosis | Intervalo |
|---------------------|--------------------------|--|------------------------------|
| Clínica Mayo | Bolo | 5FU iv 425 mg/m ² /d x 5 días + LV iv 20 mg/m ² /d x 5 días | Cada 28 días |
| Roswell Park | Bolo | 5FU iv 500 mg/m ² /semanal + LV iv 500 mg/m ² /semanal | Semanal x 6 2 de descanso |
| Machover | Bolo | 5FU iv 370 mg/m ² /d x 5 días + LV iv 200 mg/m ² /d x 5 días | Cada 28 días |
| De Gramont (LV5FU2) | Infusión continua + Bolo | 5FU 400 mg/m ² bolo + 600 mg/m ² ic de 22 horas + LV iv 200 mg/m ² , días 1 y 2 | Cada 14 días |
| TTD | Infusión continua | 5FU 3.5 g/m ² en ic de 48 horas | Semanal |
| AIO | Infusión continua | 5FU 2.600 mg/m ² ic de 24 horas + LV 500 mg/m ² /semanal | Semanal x 6 |
| Lockich | Infusión continua | 5FU 300 mg/m ² /d | Sin interrupción |
| Cabecitabina | Oral | 1,250 mg/m ² /12h x 14 días | Cada 21 días |

LV: Leucovarin
ic: Infusión continua

Tabla 2. Esquemas de oxaliplatino y fluoropirimidinas (6)

| Esquema | Oxaliplatino (mg/m ²) | A. Folínico (mg/m ²) | 5FU bolo (mg/m ²) | 5FU ic (mg/m ²) | Intervalo |
|----------------|-----------------------------------|---|-------------------------------|-----------------------------|-----------|
| FOLFOX 4 | 85 d1 | 200 d1-2 | 400 d1-2 | 600 ic 22 h d1-2 | 14 días |
| FOLFOX 6 m | 100 d1 | 400 d1 | 400 d1 | 2400-3000 ic 46 h d1 | 14 días |
| Oxa/5FU ic TTD | 85 d1 | - | - | 2250 ic 48 h | 14 días |
| XELOX | 130 d1 | Capecitabina 1000 mg/m ² /12 h d1-14 21 días | | | |

Tabla 3. Esquemas de irinotecan y fluoropirimidina (6)

| Esquemas | Oxaliplatino (mg/m ²) | A. Folínico (mg/m ²) | 5FU bolo (mg/m ²) | 5FU ic (mg/m ²) | Intervalo |
|----------|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| IFL | 125 d1 | 20 | 500 | - | Semanal x 4 cada 6 semanas |
| FOLFIRI | 180 d1 | 400 d1 | 400 d1 | 2400 ic 46 h d1 | 14 días |

Tabla 4. Anticuerpos Monoclonales (6)

| Anticuerpo | Forma de administración | Dosis | Intervalo |
|--|---|---|-----------|
| Cetuximab * | 2 horas primera infusión, 1 hora siguientes | Dosis carga 400 mg/m ² + dosis mantenimiento 250 mg/m ² | Semanal |
| Bevacizumab * | 60-90 minutos | 5 mg/kg/ cada 14 días ó 7.5 mg/m ² cada 21 días | - - |
| *Asociados al régimen de quimioterapia | | | |

2.1.3.1.2 Alteraciones y complicaciones en quimioterapia

Los fármacos utilizados en la quimioterapia actúan sobre las células cancerígenas, derivadas de células sanas y comparten con éstas procesos metabólicos y funcionales, por lo que cualquier fármaco que actúe sobre ellas también lo hará en mayor o menor grado sobre todas las demás células del organismo. De ahí que los tratamientos quimioterapéuticos asocian una serie de efectos más o menos graves, sobre el resto del organismo, denominándose efectos tóxicos o secundarios. Las células más afectadas por el efecto citotóxico de la quimioterapia son aquellas que comparten características con las células tumorales, especialmente la multiplicación

celular a gran velocidad, como son las de los folículos pilosos, de la médula ósea, del tubo digestivo y del sistema reproductor (6).

La toxicidad asociada a la quimioterapia es un aspecto muy importante, principalmente por la influencia negativa que ejerce sobre la calidad de vida de los pacientes, así como el riesgo vital que puede suponer en algunas circunstancias. La mayoría de los efectos secundarios desaparecen gradualmente después de que termina el tratamiento, aunque en ocasiones pueden producir daños permanentes (6,16).

Algunos de los efectos secundarios más comunes son:

Astenia

La astenia se describe como la falta de energía que impide realizar incluso pequeños esfuerzos cotidianos o una falta de fuerzas generalizada que no encuentra alivio con el descanso. Es una de las complicaciones más frecuentes, apareciendo hasta en el 90 % de los pacientes con cáncer que reciben tratamiento. Puede persistir durante meses o años tras finalizar el tratamiento en más del 50 % de los pacientes (6).

Náuseas y vómito

Este efecto adverso continúa presentándose en un porcentaje importante de pacientes (alrededor del 50 %), dependiendo del régimen quimioterapéutico utilizado y de las características del paciente. Tienen una gran repercusión sobre la calidad de vida y obligan, en algunos casos, a posponer, cambiar o suspender los tratamientos, debido a la aparición de complicaciones como: deshidratación, desequilibrio electrolítico, etc. En la tabla 5 se muestran los diferentes grados de toxicidad de náuseas y en la tabla 6 los grados de toxicidad de vómito (6).

Tabla 5. Grados de toxicidad de Náuseas (6)

| GRADO | SIGNOS Y SÍNTOMAS |
|---------|---|
| GRADO 1 | Pérdida del apetito sin alteración en los hábitos alimentarios |
| GRADO 2 | Disminución de la ingesta oral sin pérdida significativa de peso, deshidratación o desnutrición; e indica la administración de líquidos vía IV < 24 h |
| GRADO 3 | Consumo calórico oral o líquido inadecuado; líquidos administrados vía IV, alimentación por sonda, o indicada vía NPT ≥ 24 h |
| GRADO 4 | Consecuencias potencialmente mortales |

Tabla 6. Grados de toxicidad de Vómito (6)

| GRADO | SIGNOS Y SÍNTOMAS |
|---------|---|
| GRADO 1 | 1 episodio en 24 h |
| GRADO 2 | 2-5 episodios en 24 h; se indica la administración de líquidos vía IV <24 h |
| GRADO 3 | ≥6 episodios en 24 h; se indica la administración de líquidos vía IV, o NPT ≥24 h |
| GRADO 4 | Consecuencias potencialmente mortales |

Tipos de náuseas y vómitos

1. Náuseas y vómitos agudos: aparecen desde los primeros minutos de la quimioterapia hasta las 24 horas después del tratamiento. El pico de máxima incidencia y severidad es en las primeras 4-8 horas (17).

2. Náuseas y vómitos diferidos o retardados: ocurren a partir de las 24 horas de administración de la quimioterapia. Su incidencia es aún mayor que los agudos y, por lo general, aparecen después de que el paciente ha abandonado el hospital y se encuentra en su domicilio. Incluso con un tratamiento correcto en la fase aguda, se llega a manifestar en cerca de un 40 % de los pacientes. Su incidencia y severidad máxima se presenta entre las 48 y 72 horas, pudiendo durar hasta 6-7 días (17).

3. Náuseas y vómitos anticipatorios: aparecen en pacientes que han presentado náuseas y/o vómitos severos durante ciclos previos de quimioterapia. Se cree que los mecanismos de producción encajan en un modelo de aprendizaje, en donde estímulos como los visuales, sonoros e incluso los olores de la clínica, o la propia

ansiedad, pueden servir como factor desencadenante. Casi un 30 % de los pacientes lo presenta (17).

Náuseas y vómitos según los diferentes tratamientos

Se agrupan en 4 niveles de intensidad, en función de la probabilidad que tienen de producir náuseas o vómitos, si no reciben un tratamiento adecuado para evitarlos o prevenirlos (17).

- Riesgo alto: más de 90 % de incidencia. Por ejemplo, los esquemas con cisplatino.
- Riesgo moderado: náuseas y vómitos en el 30-90 %. Carboplatino, Oxaliplatino.
- Riesgo bajo: Náuseas y vómitos en el 10-30 % de los pacientes. Paclitaxel, Docetaxel, Etoposido, Topotecan, Pemetrexed, Gemcitabina.
- Riesgo mínimo: menos del 10 % de los pacientes. Bevacizumab, Erlotinib, Gefitinib, Cetuximab, Vinorelbina (17).

Mucositis

Se trata de la inflamación de la mucosa del tracto digestivo, extendiéndose desde la boca hasta el ano. Es un efecto secundario muy frecuente, apareciendo hasta en un 35-40 % de los pacientes que reciben quimioterapia. Además del empleo de la quimioterapia, son factores de riesgo para su desarrollo: mala higiene bucal, existencia de una patología dental (caries, patología periapical o enfermedad periodontal), el tratamiento de radioterapia concomitante y la presencia de neutropenia (17).

Se manifiesta principalmente con enrojecimiento y/o úlceras de mucosas. Inicialmente suele aparecer sequedad bucal y sensación quemante, y pueden evolucionar a dolor severo. La mucositis puede aparecer en cualquier mucosa del cuerpo: boca (estomatitis), esófago (esofagitis), intestino (enteritis), recto (proctitis)

y mucosa genital. Predispone a la aparición de infecciones secundarias (sobre todo en pacientes con neutropenia) así como dificultad para la alimentación. Suele auto limitarse en el tiempo, siendo la duración media de 14 días. En la tabla 7 se muestran los diferentes grados de mucositis (6).

Dependiendo del momento de la aparición, las mucositis tienen dos mecanismos diferentes de producción (6):

1. Mucositis por toxicidad directa de los fármacos sobre las células de la capa basal epitelial de las mucosas. Aparece entre la segunda y tercera semana del tratamiento (5).
2. Mucositis por toxicidad indirecta, producida por el efecto citotóxico de la quimioterapia sobre la médula ósea. Coincide con el nadir de la quimioterapia, que es cuando los glóbulos blancos se encuentran en su nivel más bajo (7-14 días pos-quimio), se asocia a neutropenia y su recuperación va asociada al aumento de las cifras de leucocitos (6).

Tabla 7. Grados de toxicidad para mucositis (6)

| GRADO | SIGNOS Y SÍNTOMAS |
|--------------|---|
| Grado 0 | No mucositis |
| Grado 1 | Eritema, dolor moderado, úlceras dolorosas |
| Grado 2 | Eritema con edema y úlceras dolorosas pero que permiten la ingestión oral |
| Grado 3 | No es posible la ingesta oral |
| Grado 4 | Requiere nutrición enteral o parenteral |

Diarrea

Se trata de una complicación frecuente en pacientes que reciben quimioterapia. Puede producir tanto disminución de la calidad de vida del paciente, como complicaciones médicas importantes por depleción de volumen y alteraciones electrolíticas. Su severidad se evalúa en función del número de deposiciones/día, la presencia de deposiciones nocturnas, la necesidad de tratamiento intravenoso y la

presencia de moco y/o sangre en las heces. En la tabla 8 se muestran los diferentes grados de diarrea (6).

Tabla 8. Grados de toxicidad para diarrea (6)

| GRADO | SIGNOS Y SÍNTOMAS |
|--------------|--|
| Grado 0 | No diarrea |
| Grado 1 | Aumento del número de deposiciones sin exceder 4 episodios/día |
| Grado 2 | Aumento del número de deposiciones entre 4-6 episodios/día, presentación nocturna |
| Grado 3 | Más de 7 deposiciones/día, incontinencia, signos de deshidratación, necesidad de hidratación intravenosa |
| Grado 4 | Signos de deshidratación severa con repercusión hemodinámica |

La diarrea producida por los agentes antidiarrea, especialmente inhibidores de la tirosin-kinasa, (Cetuximab, Lapatinib, Gefitinib y Erlotinib) es consecuencia del daño producido a nivel de la mucosa del intestino delgado y del colon, produciendo un exceso de fluidos secretados en la luz intestinal. Se trata de una toxicidad limitante de dosis, y se potencia con la asociación de otros fármacos quimioterápicos, como es el caso de la combinación de Cetuximab con Irinotecan para el cáncer colorrectal (6).

Estreñimiento

Consiste en la disminución del número de deposiciones (menos de dos veces a la semana), asociado a mayor dureza de las heces. Se da con mayor frecuencia en mujeres, en pacientes con tratamiento analgésico con opiáceos y con los fármacos habitualmente empleados para prevenir o tratar las náuseas y vómitos. La disminución del ejercicio físico y las deficiencias nutricionales también favorecen a la aparición de estreñimiento. En la tabla 9 se muestran los criterios empleados para el diagnóstico de estreñimiento (6).

Tabla 9. Criterios para el diagnóstico de estreñimiento (18)

| CRITERIOS |
|--|
| Esfuerzo y/o dificultad para defecar |
| Heces de menor volumen y/o consistencia dura |
| Deseo de defecar sin conseguirlo |
| Disminución en la frecuencia de las deposiciones |
| Sensación de evacuación incompleta |
| Ausencia de deseo de defecar |

2.1.3.2 Tratamiento con radioterapia

La radioterapia es un tratamiento del cáncer para el que se usan rayos X de alta energía u otros tipos de radiación para destruir células cancerosas o impedir que crezcan. Hay dos tipos de radioterapia (12):

- Radioterapia externa: tipo de radioterapia para la que se usa una máquina que envía la radiación hacia el cáncer desde el exterior del cuerpo.
- Radioterapia interna: tipo de radioterapia para la que se usa una sustancia radiactiva sellada en agujas, semillas, alambres o catéteres que se colocan directamente en el cáncer o cerca de este (12).

La forma en que se administra la radioterapia depende del tipo y el estadio del cáncer que se esté tratando. La radioterapia externa se usa para tratar el cáncer de recto (12).

La radioterapia preoperatoria de ciclo corto se usa para algunos tipos de cáncer de recto. Para este tratamiento se usan dosis más bajas y menos repetidas de radiación que el tratamiento estándar; luego se hace la cirugía varios días después de la última dosis (12).

2.1.3.2.1 Alteraciones en radioterapia

Tiene como inconvenientes la considerable toxicidad que presenta. La aguda, sobre todo gastrointestinal (tras la cirugía hay un descenso de las asas del intestino

delgado en la pelvis) y hematológica, que se cifra entre el 5-50 %; la crónica, fundamentalmente intestinal, con desarrollo de enteritis 4 %, obstrucciones de intestino delgado 5 %, estenosis rectales 5 %, siendo más importante en pacientes mayores, y con técnicas de radioterapia no cuidadosas (4).

a) Toxicidad aguda

Son comunes durante el tratamiento, generalmente son transitorias y se resuelven en unas cuantas semanas (de 1 a 3 semanas) tras finalizar la irradiación, mientras tanto, solo requieren un tratamiento sintomático y en algunos casos una suspensión temporal del tratamiento radioterápico (generalmente 1 semana). En los tratamientos combinados con quimioterapia su incidencia se aumenta de forma significativa. Se describen a continuación (4):

1. Alteraciones intestinales: diarrea, dolor abdominal, tenesmo rectal, proctitis.
2. Alteraciones urinarias: disuria, polaquiuria, tenesmo, hematuria ocasional.
3. Alteraciones cutáneas: dermatitis en el campo de tratamiento, con eritema de diferente intensidad.
4. Alteraciones hematológicas: leucopenias, trombopenias.

b) Toxicidad crónica

Son menos frecuentes que las complicaciones agudas, pero sustancialmente más serias. Suelen comenzar entre la semana 6-18 tras completar la irradiación, quedando plenamente establecidas a partir de los 90 días. Su mecanismo de acción es a través del daño producido a nivel del tejido vascular y de soporte estromal de los tejidos. En la irradiación pélvica el órgano crítico más radiosensible es el intestino delgado. El volumen de este órgano incluido en el campo de tratamiento es un factor decisivo en la producción del daño radio inducido (4).

No obstante, con las técnicas de optimización de tratamiento su incidencia es < 5 %. La existencia de cirugías previas con desarrollo de síndrome adherencial sintomático elevan el riesgo de forma significativa (10-12 %). Clínicamente se manifiesta en forma de enteritis, adhesiones y obstrucciones que en algunos casos llegan a requerir cirugía (4).

Otras complicaciones crónicas son el retraso en la epitelización de la herida perineal, afectación vesical con atrofia y sangrado, afectación de la vasculatura que soporta los tejidos estromales, proctitis y esterilidad (debido a la irradiación pélvica en las mujeres y a la irradiación escrotal en los hombres) (4).

2.1.4 Escala de criterios de terminología común para eventos adversos

El *National Cancer Institute* (NCI) de los Estados Unidos ha elaborado un patrón de terminología descriptiva para la enumeración de los eventos adversos, denominada *NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). La NCI CTCAE Ev 5.0 fue publicada en noviembre de 2017 (19) (20) .

Este documento pretende ofrecer una descripción estandarizada de los términos que permita un intercambio óptimo de información sobre la seguridad de las terapias antineoplásicas y el tratamiento apropiado de su evento adverso (20).

En este sistema, los eventos adversos han sido agrupados en categorías definidas en función de su fisiopatogenia, de la anatomía o de ambas. En este modelo se considera un evento adverso cualquier signo, síntoma, resultado de laboratorio o enfermedad no esperado y de repercusión desfavorable, asociado en forma temporal con un tratamiento o procedimiento, que puede estar o no relacionado con esas intervenciones. Cada evento adverso es una representación puntual de un evento específico, que resulta apropiado para el análisis científico (19).

El grado se refiere a la gravedad del evento adverso. La NCI CTCAE muestra los grados del 1 al 5 con descripciones de la gravedad de cada evento adverso, basados en la siguiente directriz (19):

- **Grado 1** leve; asintomático o síntomas leves; diagnóstico clínico o solo observaciones; no indicada intervención.
- **Grado 2** Moderado; indicada intervención mínima o local, limitar las actividades diarias cotidianas.
- **Grado 3** Severo o médicamente significativo, pero no potencialmente mortal; indicada hospitalización o prolongación de hospitalización; incapacitante.
- **Grado 4** Consecuencias potencialmente mortales; indicada intervención urgente.
- **Grado 5** Muerte relacionada con evento adverso.

2.2 Microbiota intestinal

2.2.1 Definición

El término “microbiota” hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos reunidos en un nicho ecológico determinado. La microbiota intestinal es un órgano perfectamente integrado en la fisiología del individuo. Los dos elementos funcionales (tubo digestivo y microbiota) son interdependientes y su equilibrio condiciona la homeostasis del individuo dentro de su entorno ambiental (21).

El ecosistema microbiano del intestino incluye especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal y una serie variable de microorganismos vivos que transitan temporalmente por el tubo digestivo. Las bacterias nativas se adquieren al nacer y durante el primer año de vida, mientras que las bacterias en tránsito se ingieren continuamente a través alimentos, bebidas, etc. (21).

La población microbiana del intestino humano incluye unos 100 billones de bacterias de unas 500 a 1.000 especies distintas, entre ellas se encuentran *los Bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium, Clostridium, Lactobacillus, Fusobacterium* y diversos cocos grampositivos anaeróbicos. El estómago y el duodeno albergan un reducido número de microorganismos, debido a que las secreciones ácidas, biliares y pancreáticas destruyen la mayor parte de microorganismos ingeridos, y la actividad motora propulsiva impide una colonización estable de la luz. El número de bacterias a lo largo del yeyuno y el íleon aumenta progresivamente, desde alrededor de 10⁴ en el yeyuno hasta 10⁷ UFC/g de contenido en el extremo ileal, con un predominio de aerobios Gram negativos y algunos anaerobios obligados. En comparación, el intestino grueso está densamente poblado de anaerobios y los recuentos de bacterias alcanzan densidades de alrededor de 10¹¹ UFC/g de contenido luminal. En el colon, el tiempo de tránsito es lento, lo que brinda a los microorganismos la oportunidad de proliferar, fermentando los sustratos disponibles derivados de la dieta o de las secreciones endógenas (21).

La microbiota tiene diferentes cometidos entre los que se encuentran funciones de nutrición y metabolismo, como resultado de la actividad bioquímica, que incluyen recuperación de energía en forma de ácidos grasos de cadena corta, producción de vitaminas, además de efectos favorables sobre la absorción de calcio y hierro en el colon; funciones de protección, previniendo la invasión de agentes infecciosos o el sobrecrecimiento de especies residentes con potencial patógeno; funciones tróficas sobre la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal, además del desarrollo y modulación del sistema inmune (21).

Cuando existe un desequilibrio en el número o tipo de colonias microbianas se le denomina disbiosis, lo cual puede provocar alteraciones en la digestión, absorción, producción de vitaminas y control de microorganismos dañinos. Numerosos factores, entre ellos los cambios de hábitos de alimentación o los tratamientos antibióticos, pueden influir en el delicado equilibrio microbiano y provocar por tanto una disbiosis (22).

2.2.2 Alteraciones y complicaciones de la mucosa en quimioterapia

El tratamiento oncológico mediante la administración de quimioterapia se caracteriza por la aparición de toxicidades derivadas de las alteraciones que éstos provocan, no solamente en las células tumorales, sino también en las células sanas (23).

Es común que este tipo de pacientes presenten infecciones, debido a los efectos colaterales del tratamiento, ya que se daña la mucosa intestinal y de igual manera influye la medicación inmunosupresora, provocando que se debilite el sistema inmune. La mayoría de las infecciones ocurren por translocación bacteriana a través de las barreras de la mucosa durante la radiación y la quimioterapia en pacientes con cáncer, esto se debe a que, durante la fase ulcerosa de la mucositis, se elimina la barrera protectora que protege la lámina propia. En este punto, las bacterias residentes pueden colonizar la úlcera y liberar sustancias que penetran tejido conectivo y activar células mononucleares, provocando la liberación de otras sustancias proinflamatorias (24).

La translocación de bacterias viables o muertas en cantidades muy pequeñas constituye un refuerzo fisiológicamente importante para el sistema inmunitario. No obstante, la disfunción de la barrera de la mucosa intestinal puede traducirse en la translocación de una cantidad considerable de microorganismos viables, sobre todo de género aeróbico y fenotipo Gram negativo. Después de cruzar la barrera epitelial, las bacterias pueden alcanzar áreas extraintestinales a través de los conductos linfáticos, y pueden infectar ganglios linfáticos mesentéricos, hígado y bazo. En situaciones graves, las bacterias entéricas pueden diseminarse por todo el organismo provocando septicemia, shock y fallo multiorgánico (21).

Existen tres mecanismos principales que favorecen la translocación: proliferación bacteriana en el intestino delgado, aumento de la permeabilidad de la barrera mucosa intestinal y deficiencias en la defensa inmune del huésped (21).

2.2.3 Alteraciones y complicaciones de la mucosa en radioterapia

La microbiota intestinal juega un papel importante en la modulación de las respuestas inmunitarias sistémicas, que influyen tanto en la respuesta a la radioterapia como en las toxicidades gastrointestinales como la mucositis (25).

Al ser la radioterapia una terapia localizada, en el CCR las alteraciones que se producen se ubican en la mucosa intestinal. Esta terapia causa la muerte de las células tumorales al depositar radiación de alta energía en la célula que induce daño al ADN. La radiación ionizante causa daño al ADN directa o indirectamente a través de la producción de radicales libres como especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS). La exposición a radiaciones ionizantes puede inducir la muerte celular tolerogénica o inmunogénica según la dosis de radiación y el tipo de célula (25).

La exposición a dosis bajas de radiación (< 1 Gy) causa apoptosis tolerogénica en la que las células moribundas son engullidas por macrófagos y se asocia con la liberación de citocinas antiinflamatorias, incluido el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β), interleucina-10 (IL-10) y prostaglandina E2. Por el contrario, la exposición a una mayor dosis de radiación, al igual que las dosis recibidas durante el tratamiento del cáncer, puede provocar muerte celular inmunogénica que se asocia con la liberación de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)). La activación de las respuestas inflamatorias prolonga la respuesta a la radiación al generar más ROS, citocinas y factores de crecimiento, esto ocurre en la muerte de células tumorales inducida por radioterapia y toxicidad del tejido normal (25).

Las respuestas inflamatorias están implicadas en el proceso de toxicidad secundario a radioterapia, que se manifiestan con complicaciones gastrointestinales, pulmonares y procesos inflamatorios como neumonitis y fibrosis. El desarrollo de la toxicidad es producido por la exposición directa a la radiación ionizante, la cual induce a la producción de ROS y la liberación de citocinas inflamatorias. Los mediadores inflamatorios provocan la amplificación y producción de ROS a través de la estimulación de enzimas productoras de ROS y RNS tales como ciclooxigenasa-2 (COX-2), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa y óxido nítrico sintasa (NOS). La sobreproducción de radicales libres causa daño oxidativo tanto a las células irradiadas como a las no irradiadas, lo que contribuye a complicaciones agudas y crónicas (25).

2.3 Probióticos

2.3.1 Definición

Los probióticos, son definidos por la Organización para la Alimentación y Agricultura (FAO) y la OMS, como una mezcla de microorganismos vivos que al ser administrados en cantidades adecuadas proporcionan o generan efectos benéficos a la salud del huésped. Además, es importante señalar que estos organismos no deben ser patógenos ni deben producir efectos colaterales adversos (26).

Para producir los efectos beneficiosos sobre el huésped, los probióticos no necesariamente deben colonizar el órgano diana, aunque sí llegar vivos con una cantidad suficiente como para afectar a su micro ecología y metabolismo (27). La mayoría de los probióticos son estables durante períodos limitados almacenados en frío y seco. Muchos de ellos son polvos congelados secos con bacterias dormidas y su disponibilidad depende de (28):

- Tipo de presentación: tabletas, cápsulas, polvo.
- Tipo de envasado: a granel, tamaño de paquetes.

Los probióticos en forma líquida son de reducida estabilidad; en cambio, en polvo, ya sean servidos como tabletas o como cápsulas, pueden disolverse en alimentos o líquidos previamente a su ingesta, así se consigue una estabilidad muy superior y se puede administrar a niños o lactantes. La microencapsulación ha significado un progreso enorme y una supervivencia mayor en su paso mediante secreciones gástricas y biliares (28).

En los adultos, la microbiota varía notablemente dependiendo de varios factores, como la alimentación, los genes, el medio ambiente, tratamiento con antibióticos, estrés, etc. Tener una microbiota estable y bien equilibrada es una garantía de buena salud, puesto que evita la colonización y el sobredesarrollo de microorganismos patógenos. Por lo tanto, la introducción de especies bacterianas beneficiosas dentro del tracto gastrointestinal puede ser una opción atractiva para restablecer el equilibrio microbiano y prevenir la enfermedad por medios dietéticos (29).

Los probióticos tienen diversas funciones, entre las que se encuentran modular el sistema inmune y producir tolerancia al entrar en contacto con diversos antígenos inhalados y alimentarios. Los probióticos también participan en la resistencia a la colonización de bacterias patógenas ya que, al competir con ciertas moléculas de adhesión, impiden la unión de patógenos; expresan y liberan moléculas conocidas como bacteriocinas; además, se ha demostrado que las bacterias probióticas aumentan la regeneración de enterocitos, promueven la producción de ácidos grasos de cadena corta, acidificación del medio, regulación del tránsito gastrointestinal y normalización de la microbiota (27,30).

La mayoría de los probióticos pertenecen a la microbiota intestinal natural. Se trata principalmente de bacterias del ácido láctico, como las grampositivas: *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Lactococcus*, *Carnobacterium*, *Enterococcus*, *Pedicoccus*, *Streptococcus*, *Tetragenococcus*, *Vagococcus*, *Oenococcus*, *Weisella* y

Bifidobacterium, así como *Saccharomyces*, *Bacillus* y *Escherichia coli*. Cabe destacar que no todas las bacterias de una especie en particular tienen las mismas propiedades y mostrarán el mismo efecto en el organismo. Todo depende de la cepa y no todas las cepas son probióticas (31).

Un ejemplo de especies / cepas probióticas con características documentadas:

- *Lactobacillus casei* *Shirota* tiene un efecto inhibitor sobre el cáncer colorrectal y el cáncer de vejiga. Exhibe efectos positivos sobre el mantenimiento del equilibrio del microbioma intestinal y también protege contra los trastornos intestinales. Tiene efectos inmunomoduladores y puede fortalecer la defensa inmunológica del huésped al inducir la producción de IL-12 (interleucina 12) a través de los fagocitos. Apoya el tratamiento del cáncer colorrectal, disminuye la actividad de las enzimas fecales y protege contra los mutágenos de los alimentos.
- *Lactobacillus fermentum* NCIMB 5221 es potencialmente capaz de modular la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina, la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia. Tiene un efecto antiproliferativo.
- *Weissella cibaria* JW15 refuerza la función del sistema inmunológico aumentando la actividad de las células NK (*Natural Killer Cells*).
- *Saccharomyces cerevisiae* var. *Boulardii* tiene efectos antiinflamatorios y antibacterianos. Aumenta la secreción de inmunoglobulina A (IgA) y mantiene la integridad de la barrera epitelial. Ayuda en el tratamiento de la diarrea del viajero (31).

2.3.2 Probióticos en el tratamiento antineoplásico

El objetivo de administrar probióticos a pacientes con cáncer, principalmente lactobacilos, es repoblar la microbiota intestinal de los pacientes comprometidos, restableciendo así los niveles y la funcionalidad de las bacterias comensales, agotadas después de los tratamientos (4).

Se ha encontrado que la terapia contra el cáncer disminuye comensales como *Bifidobacteria*, *Clostridium cluster XIVa* y *Faecalibacterium prausnitzii*, combinado con aumentos en *Enterobacteriaceae* y *Bacteroides*. Estos cambios inducen disbiosis intestinal y contribuyen al desarrollo de mucositis, particularmente diarrea y bacteriemia. Los cambios adversos en la microbiota intestinal han llevado a la idea de que la administración de probióticos podría reducir los efectos secundarios de la quimioterapia y la radioterapia (32).

Recientes estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran que *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* ejercen efectos directos sobre la función de barrera del epitelio intestinal, evidenciado por la disminución de la permeabilidad intestinal y una mayor resistencia intestinal epitelial. Su acción también promueve una reducción en los efectos secundarios causados por el tratamiento antineoplásico como diarrea, mucositis y dolor neuropático, entre otros (33, 30).

Una revisión sistemática y un metanálisis de probióticos para la prevención de la diarrea inducida por quimiorradioterapia en personas con cánceres abdominales y pélvicos reportó que los probióticos eran generalmente beneficiosos en la diarrea inducida por tratamiento, especialmente para los grados 2 y 3 (32).

Dado lo anterior es probable que la acción de los probióticos pueda minimizar el desarrollo y progresión del CCR mediante inmunomodulación, modificando la composición y actividad metabólica de la microbiota intestinal; unión y degradación de cancerígenos componentes en la luz intestinal; producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA, por sus siglas en inglés) y ácido linoléico conjugado (CLA, por sus siglas en inglés), que tiene actividad anticancerígena; inhibición de la proliferación celular; e inducción de apoptosis en células cancerosas (33).

Es por ello por lo que, además del tratamiento convencional, la suplementación con probióticos puede ser considerada una herramienta para el mantenimiento y restauración de la microbiota intestinal (33).

Capítulo 3. Marco metodológico

3.1 Características del estudio

3.1.1 Ubicación espacio – temporal

La presente investigación se llevó a cabo en la Universidad Iberoamericana Puebla, durante los meses de enero a mayo de 2021.

3.1.2 Tipo de estudio

El presente estudio es una revisión sistemática, que consiste en un diseño de investigación observacional y retrospectivo, que sintetiza los resultados de múltiples investigaciones primarias.

3.2 Etapas de la investigación o del proyecto

3.2.1. Formulación de la pregunta de la revisión y los criterios para incluir los estudios.

1. Establecer la pregunta principal y las secundarias por medio del modelo PICOST.
2. Seleccionar los criterios de los estudios dependiendo de participantes, intervención, tipos de estudio y medidas de desenlace.
3. Elaborar una prueba piloto de los criterios de elegibilidad de los artículos.

3.2.2. Diseño de las estrategias de búsqueda de información para las plataformas

- Establecer los métodos de búsqueda para la identificación de estudios.
- Elaborar una prueba piloto de las fórmulas de los conceptos clave.
- Elaborar una prueba piloto de la extracción de datos.
- Construir los términos de vocabulario controlado por operadores booleanos.

3.2.3. Selección de las plataformas de información

- Evaluar la validez y calidad de la información y evidencia.
- Ejecutar la búsqueda de información.

3.2.4. Análisis de los datos para la revisión sistemática

- Eliminar los artículos duplicados.
- Describir y extraer los datos de los estudios encontrados.
- Identificar el efecto de las intervenciones.

3.3 Aspectos éticos

El presente trabajo está regido bajo los principios éticos del Código de Ética para la Investigación de la Universidad Iberoamericana Puebla (34) y el Código de Ética del Colegio Mexicano de Nutriólogos, haciendo énfasis en los siguientes incisos (35) :

- a) Orientar la búsqueda y aplicación de su conocimiento en asuntos de trascendencia social, económica, política, cultural, tecnológica y/o científica, procurando compatibilizar los intereses de los investigadores con la misión y

las prioridades institucionales, particularmente en el sentido de contribuir a la solución de problemáticas que aquejan a las personas (34).

- b) Otorgar reconocimiento a todos los autores, creadores, desarrolladores e inventores de ideas, que han sido retomados para la elaboración del proyecto y de los resultados de la investigación (34).
- c) Asegurar la validez, fiabilidad y credibilidad de sus métodos, fuentes y datos, así como garantizar el estricto apego de la veracidad de la investigación en todas las etapas del proceso (34).
- d) El nutriólogo debe mantenerse actualizado de los avances científicos y tecnológicos de su materia a lo largo de la vida para brindar un servicio de calidad total (35).
- e) El nutriólogo debe contribuir al desarrollo de su profesión mediante la investigación profesional, realizada con apego a normas metodológicas científicas y la docencia (35).
- f) En las investigaciones realizadas, debe expresar las conclusiones en su exacta magnitud y en estricto apego a las normas metodológicas acorde con el tipo de estudio (35).

Por último, al momento de la publicación de resultados, se tendrá la certeza de preservar la exactitud de los resultados obtenidos.

Capítulo 4. Resultados

Con base en el objetivo general de realizar una revisión sistemática del efecto de los probióticos sobre la sintomatología gastrointestinal en pacientes con cáncer colorrectal en tratamiento antineoplásico, se presentan los siguientes resultados.

4.1 Formulación de la pregunta de la revisión y los criterios para incluir los estudios.

En primer lugar, se establecieron las preguntas de investigación, tanto la principal como las secundarias, por medio del modelo PICOST. Estas aparecen a continuación.

Pregunta principal:

¿Cuál es el efecto de los probióticos sobre la sintomatología gastrointestinal en pacientes con Cáncer Colorrectal en tratamiento antineoplásico?

Preguntas secundarias:

- ¿Cuál es la dosis de los probióticos?
- ¿Cuáles son los tipos de probióticos que se utilizan?
- ¿Por cuánto tiempo se administran los probióticos?
- ¿En qué terapias se ha investigado su uso?
- ¿Cuáles son los principales efectos sobre la sintomatología gastrointestinal que se han demostrado?
- Además de la sintomatología gastrointestinal, ¿Cuáles son otros resultados demostrados?

Considerando la metodología que propone Cochrane, se realizaron pruebas piloto para determinar cuáles eran los criterios que se tendrían que aplicar para la recolección de datos, dentro de las cuales se observó que los estudios comenzaron a publicarse a partir del año 2000, por lo que fue necesario añadir el filtro del tiempo,

para que aparecieran resultados más concluyentes y a su vez actualizados; otro de los filtros que fue necesario colocar, fue el de estudios en humanos, debido a que varios de los ensayos clínicos se llevaron a cabo en ratas, in vivo o en líneas celulares. Aunque estos ensayos son un gran preliminar de los efectos que se pudieran mostrar en las personas, se consideró que, para obtener resultados con mayor veracidad, sería necesario que los efectos observados fueran solo en humanos.

Debido a lo anteriormente mencionado, se establecieron los siguientes criterios de selección:

Criterios de selección de los estudios:

- Año: 2010-2021.
- Tipo de estudio: experimental.
- Sujetos: humanos.
- Tratamiento antineoplásico: quimioterapia, radioterapia, o quimioterapia/radioterapia (Qt/Rt).

Posteriormente se seleccionaron los términos Mesh que serían de utilidad en la búsqueda, los cuales se muestran a continuación.

Términos Mesh:

- *Colorectal neoplasms (cáncer colorrectal): Tumors or cancer of the colon or the rectum or both. risk factors for colorectal cancer include chronic ulcerative colitis; familial polyposis coli; exposure to asbestos; and irradiation of the cervix uter.*
- *Probiotics (probióticos): Live microbial dietary supplements which beneficially affect the host animal by improving its intestinal microbial balance. Antibiotics and other related compounds are not included in this definition. In humans, lactobacilli are commonly used as probiotics, either as single species or in*

mixed culture with other bacteria. Other genera that have been used are bifidobacteria and streptococci.

- *Antineoplastic protocols (tratamiento antineoplásico): Clinical protocols used to inhibit the growth or spread of neoplasms.*
- *Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols (tratamiento antineoplásico de quimioterapia combinado): The use of two or more chemicals simultaneously or sequentially in the drug therapy of neoplasms. The drugs need not be in the same dosage form.*
- *Drug Therapy (tratamiento con drogas): The use of drugs to treat a disease or its symptoms. one example is the use of antineoplastic agents to treat cancer.*
- *Radiotherapy (radioterapia): The use of ionizing radiation to treat malignant neoplasms and some benign conditions.*

Para el término de quimioterapia se utilizó el “*antineoplastic combined chemotherapy protocols*” y “*drug therapy*” debido a que el término por sí solo no se encontraba, pero se hallaron estos sinónimos.

Las bases de datos que se seleccionaron para la búsqueda piloto fueron las siguientes:

Bases de datos:

- Pubmed
- Ebsco
- Hinari
- Trip database
- Google academic

4.2 Diseño de las estrategias de búsqueda de información para las plataformas

Con base en lo anteriormente mencionado, se prosiguió a realizar la búsqueda piloto, dentro de la cual se comenzaron a mezclar los términos para obtener el algoritmo necesario y de ahí proceder a la selección de artículos.

Para comenzar con la búsqueda se combinaron los términos “*probiotics*” and “*colorectal neoplasms*”, colocando los filtros de ensayo clínico y ensayo clínico aleatorizado; los artículos que aparecieron estaban enfocados en el tratamiento preoperatorio y post operatorio, sin embargo, al agregar el término “*chemotherapy*”, los artículos se encontraron más enfocados en la búsqueda, con el año de publicación del 2004 hasta la actualidad.

En la siguiente búsqueda se colocaron los términos “*probiotics*” and “*chemotherapy*”; con esta combinación se obtuvieron artículos que se dirigían al uso de probióticos en diferentes terapias, no solo terapias antineoplásicas, por lo cual queda descartada.

Se prosiguió a utilizar “*probiotics*” and “*radiotherapy*” con un resultado de 23 artículos a partir del 2000 hasta la fecha, en los que se identificaron estudios con diferentes tipos de cáncer e incluso con terapia combinada: quimioterapia y radioterapia.

4.3 Selección de las plataformas de información

De acuerdo con las búsquedas piloto se determinó la utilización de las bases de datos que aparecen a continuación y que cuentan con el siguiente sustento científico.

PubMed: es una base de datos referencial que provee el acceso en línea a más de 6 millones de citas y resúmenes más importantes en lo que respecta a la literatura biomédica en todo el mundo. Contiene una amplia variedad de temas médicos relacionados con la investigación, práctica clínica, administración, asuntos de política, y los servicios de salud. Producida por la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos (36).

EBSCO: es una base de datos que ofrece textos completos, índices y publicaciones periódicas académicas que cubren diferentes áreas de las ciencias y humanidades. Sus colecciones están disponibles a través de EBSCOhost, que es un sistema en línea que combina un contenido de gran calidad en una página atractiva, con herramientas únicas de búsqueda y recuperación de información. Los resultados de las búsquedas ofrecen enlaces a los textos completos de los artículos (37).

Hinari: es un programa establecido por la OMS, junto con las principales editoriales, permite a los países de bajos y medianos ingresos acceder a una de las mayores colecciones del mundo de literatura biomédica y salud. Hasta 21.000 revistas, 69.000 libros electrónicos, y 115 fuentes de información se encuentran ahora disponibles a las instituciones de salud en más de 125 países, zonas y territorios beneficiando a muchos miles de trabajadores e investigadores en salud, contribuyendo así a una mejor salud mundial (38).

Trip Database: es un motor de búsqueda clínica diseñado para permitir que los usuarios encuentren y usen evidencia de investigación de alta calidad rápida y fácilmente para respaldar su práctica y / o atención. Ha estado en línea desde 1997 y en ese tiempo se ha convertido en la principal fuente de contenido basado en evidencia de Internet (39).

Google Académico: es un buscador especializado en resultados directamente relacionados con el mundo de la educación. Forma parte de Google y está en funcionamiento desde 2004. Este motor de búsqueda web gratuito indexa literatura

académica en muchas disciplinas y bases de datos. Incluye capacidades para producir enlaces a otros artículos, conecta a los usuarios con publicaciones relacionadas y les permite configurar alertas para rastrear áreas de investigación de interés (40).

Para comenzar con la búsqueda, se inició en la base de datos PubMed, donde el procedimiento fue el siguiente:

En la base de datos de PubMed se utilizó la combinación de términos MeSh de: *“probiotics” and “colorectal cancer” and “radiotherapy” or “chemotherapy” or “radiochemotherapy”*, la cual arrojó 123 resultados; posteriormente se aplicaron los filtros ensayo clínico y ensayo clínico controlado aleatorizado, con los que se encontraron 9 resultados. Después se colocó el filtro de tiempo de 2010 a 2021, con el que se obtuvieron 4 resultados, de los cuales tres artículos no fueron considerados debido a que en dos de ellos la terapia antineoplásica era cirugía y en otro restante no correspondía al diagnóstico de CCR, quedando solo 1 artículo elegible.

En la segunda búsqueda en la misma plataforma se utilizó la combinación *“probiotics” and “colorectal cancer” and “chemotherapy”*, con los filtros de ensayo clínico y ensayo controlado aleatorizado, además del filtro del tiempo; de los 10 resultados que arrojó, 2 artículos fueron seleccionados. Los criterios por los que no se consideraron los 8 artículos restantes fueron que no correspondían con la terapia antineoplásica especificada o no tenían el diagnóstico de CCR.

En la tercera búsqueda se utilizó la combinación *“probiotics” and “radiotherapy”* y se aplicaron los filtros de ensayo clínico y tiempo; se obtuvieron 17 resultados de los cuales 2 artículos fueron seleccionados, se descartaron 15 artículos debido a que en la muestra no incluían pacientes con CCR.

En la base de datos EBSCO se utilizó la combinación “*probiotics*” and “*colorectal cancer*” and “*radiotherapy*” or “*radiation*” or “*chemotherapy*” or “*chemoradiotherapy*” y se colocó el filtro del tiempo de 2010 a 2021, lo que arrojó 62 resultados. Al finalizar se revisaron 50 artículos porque se eliminaron duplicados, de los cuales 4 cumplieron con los criterios de selección, sin embargo, se eliminaron 2 por duplicado, con los ya encontrados en PubMed. Lo anterior se observa en la tabla 10.

Tabla 10. Resultados PubMed y EBSCO

| Base de datos | | # artículos revisados | Artículos seleccionados | Artículos eliminados |
|---------------|------------|-----------------------|-------------------------|--|
| PubMed | 1 búsqueda | 4 | 1 | 3 tratamiento con cirugía |
| | 2 búsqueda | 10 | 2 | 8 no correspondían con el tratamiento antineoplásico |
| | 3 búsqueda | 17 | 2 | 15 no incluían pacientes con CCR |
| EBSCO | | 4 | 2 | 2 se eliminaron por duplicado |

En Trip database, Hinari, y Google academic, se colocaron los términos MeSh y el filtro de tiempo descritos anteriormente; se encontraron 7 artículos que cumplieron con las características, sin embargo, todos se encontraban duplicados con los ya encontrados en PubMed y EBSCO. Ver tabla 11.

Tabla 11. Resultados Trip database, Hinari y Google academic

| Base de datos | # artículos por buscador | Artículos seleccionados | Artículos eliminados por duplicado |
|-----------------|--------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| Trip database | 544 | 2 | 1 duplicado 1 en curso |
| Hinari | 59 | 1 | 1 |
| Google academic | 383 | 4 | 4 |

4.4 Análisis de los datos para la revisión sistemática

En este apartado se van a explicar brevemente cada uno de los artículos seleccionados para la elaboración de esta revisión sistemática

Effect of synbiotic supplementation on matrix metalloproteinase enzymes, quality of life and dietary intake and weight changes in rectal cancer patients undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy.

Estudio realizado en 2020 en Irán, cuyo principal objetivo fue investigar el efecto de la suplementación simbiótica (producto que contiene probióticos y prebióticos) sobre las enzimas metaloproteinasas de matriz (MMP), hs-PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa), calidad de vida, ingesta dietética y cambios de peso en pacientes con cáncer de recto sometidos a quimiorradioterapia neoadyuvante (CRT). Su muestra fue seleccionada de junio del 2015 a julio del 2016 en el hospital de Shahid Madani. Los criterios de inclusión fueron pacientes con cáncer de recto en estadio II y III según la clasificación TNM. Posteriormente, los criterios de exclusión fueron clínicamente disfunción pulmonar, cardiovascular, hepática y renal, trastornos inmunológicos, otros cánceres, embarazo, lactancia, infecciones en curso o recientes (en los últimos 30 días), IMC < 18.5 kg/m², toma de antibióticos en las últimas tres semanas, toma de probióticos / prebióticos o suplementos simbióticos y minerales o intolerancia al simbiótico o al placebo. En total se seleccionaron 46 voluntarios, los cuales fueron asignados al grupo simbiótico o grupo placebo. Todos los pacientes recibieron radioterapia a una dosis de 1.8 Gy/día 5 veces a la semana, aproximadamente de 5 a 6 semanas. Algunos pacientes recibieron 5 FU con leucoverin por 5 días al principio y al finalizar la Radioterapia.

El tratamiento con simbióticos consistía en la toma de dos cápsulas al día antes de las comidas (desayuno y cena) por 6 semanas. Cada cápsula contenía: 1×10⁸ CFU/gr de *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium*

longum, *Lactobacillus bulgaricus*, FOS (Fructooligosacárido), extracto de magnesio y una cápsula vegetal. El grupo placebo de igual manera consumió las dos cápsulas antes de las comidas por 6 semanas y estaban elaboradas de extracto de magnesio y dióxido de silicio, y lucían exactamente igual que las simbióticas.

La evaluación clínica se llevó a cabo al inicio y al final de la intervención. Se obtuvieron medidas antropométricas, registro de alimentos de 2 días y recordatorio de 24 horas. La información sobre la ingesta de calorías y macronutrientes se obtuvo mediante el análisis del software *Nutritionist IV* para Windows. La calidad de vida de los pacientes se evaluó mediante el cuestionario de calidad de vida de 30 ítems, versión 3.0, de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC). Dentro de esta escala se encontraba la medición de la sintomatología gastrointestinal.

Al finalizar, los resultados encontrados fueron que la ingesta media de energía, carbohidratos y proteínas de los pacientes aumentó en el grupo simbiótico, mientras que en el grupo placebo, después de la intervención, se observó una reducción significativa en estos parámetros ($P < 0,05$). La suplementación simbiótica provocó una mejora en el estado de salud global, puntuaciones de la escala de síntomas y puntuaciones de la escala funcional. Al final de la intervención, la elevación en los niveles de hs-CRP, MMP-2 y MMP-9 en el grupo de placebo fue aproximadamente dos y cuatro veces mayor que el grupo simbiótico respectivamente.

Después de la suplementación, las puntuaciones medias de la escala de síntomas disminuyeron en el grupo simbiótico (de $18,45 \pm 11,82$ a $16,95 \pm 11,96$) mientras que en el grupo placebo, esta puntuación aumentó (de $21,37 \pm 13,19$ a $24,88 \pm 12,65$). En cuanto a las escalas de síntomas, las puntuaciones de náuseas y vómitos (de $4,38 \pm 15,55$ a $3,50 \pm 8,92$), insomnio (de $21,05 \pm 27,68$ a $15,78 \pm 20,39$), pérdida de apetito (de $12,28 \pm 27,68$ a $10,52 \pm 19,41$) y diarrea (de $33,33 \pm 36,85$ a $26,31 \pm 32,54$) disminuyeron ligeramente en el grupo simbiótico, pero estos parámetros aumentaron significativamente en el grupo de placebo.

Prevention of irinotecan induced diarrhea by probiotics: A randomized double blind, placebo-controlled pilot study

Estudio realizado en 2015 en Eslovaquia, el objetivo de este estudio fue determinar la eficacia de la fórmula probiótica Colon Dophilus™ en la prevención de la diarrea inducida por irinotecán en pacientes con cáncer metastásico colorrectal. La muestra fue seleccionada entre enero del 2011 y diciembre del 2013, los criterios de inclusión fueron hombres o mujeres, de 18 años o más, con cáncer colorrectal histológicamente probado que comienzan una nueva línea de quimioterapia basada en irinotecán, ECOG PS 0-1 al ingresar al estudio, esperanza de vida de más de 3 meses, con ausencia de cualquier condición psicológica, familiar, sociológica o geográfica que pueda dificultar el cumplimiento del protocolo del estudio y el cronograma de seguimiento. Los criterios de exclusión incluían lo siguiente: imposibilidad de tomar medicación oral, infección activa tratada con terapia con antibióticos, ileostomía, hipersensibilidad al fármaco del estudio, cualquier neoplasia maligna concurrente que no sea cáncer de piel no melanoma, ningún otro cáncer en los últimos 5 años, trastornos o enfermedades sistémicas concomitantes graves incompatibles con el estudio.

El tratamiento que recibieron los pacientes fue con Cetuximab e Irinotecan por semana cada 2 a 3 semanas. En total se reclutaron 46 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a los grupos de probióticos o placebo, el grupo de probióticos consistió en la administración de las cápsulas de Colon Dophilus 1 cápsula tres veces al día por 12 semanas, cada cápsula contenía 10 x 10⁹ UFC de 10 cepas probióticas liofilizadas que incluían *Bifidobacterium breve* (25 %), *Bifidobacterium bifidum* (20 %), *Bifidobacterium longum* (14,5 %), *Lactobacillus rhamnosus* (8 %), *Lactobacillus acidophilus* (8 %), *Lactobacillus casei* (8 %), *Lactobacillus plantarum* (8 %), *Streptococcus thermophilus* (6 %), *Lactobacillus brevis* (2 %), *Bifidobacterium infantis* (0,5 %). Los aditivos incluyeron: inulina (40 %), maltodextrina (31,4 %), estearato de magnesio (3 %), ácido ascórbico (0,4 %). Las cápsulas de placebo solo contenían los ingredientes inactivos.

La toxicidad gastrointestinal entre la que se encuentra la diarrea y cualquier otra toxicidad, como los dermatológicos, neurológicos, oftálmicos, etc., se evaluaron de acuerdo con los Criterios de terminología común para eventos adversos Versión 4.1 (CTCAE) del NCI. Los pacientes registraron en los diarios el número de días en que se usaron fármacos antidiarreicos y el número de comprimidos de fármacos antidiarreicos que utilizaron. No se evaluó el cumplimiento de los pacientes con el fármaco en estudio.

La administración de probióticos en comparación con placebo dio lugar a una reducción de la incidencia de diarrea grave de grado 3 o 4 [0 % para los probióticos frente a un 17,4 % (IC del 95 %: 1,9-32,9 %), para el placebo, $p = 0,11$], así como una reducción de la incidencia global de diarrea [39,1 % (IC del 95 %: 19,2-59,0 %) para los probióticos vs. 60,9 % (95 % CI 41,0-80,8 %) para placebo, $p = 0,24$] e incidencia de enterocolitis (0 % para probióticos frente a 8,7 % para placebo). Los pacientes del grupo de placebo informaron con mayor frecuencia de hinchazón en comparación con el grupo de probióticos. Se recibieron diarios de estudio completos de 38 (82,6 %) de los pacientes. Los pacientes del brazo de probióticos utilizaron menos loperamida y difenoxilato / atropina, en comparación con los pacientes del brazo de placebo. No se observó ninguna infección causada por las cepas probióticas utilizadas en dicho estudio.

La administración de probióticos en pacientes con cáncer colorrectal tratados con quimioterapia a base de irinotecán es segura y podría reducir la incidencia y la gravedad de la toxicidad gastrointestinal

Efficacy of Bifidobacterium Tetragenous Viable Bacteria Tablets for Cancer Patients with Functional Constipation

Estudio realizado en 2014 en China, el objetivo fue investigar la eficacia y los efectos secundarios de los comprimidos de bacterias viables tetragénicas de *Bifidobacterium* en el tratamiento de pacientes con cáncer con estreñimiento funcional durante la quimioterapia.

Los candidatos para participar en el estudio fueron pacientes diagnosticados patológicamente con cáncer y que recibieran quimioterapia en el Hospital de Jiangsu. Los criterios de inclusión fueron: todos los casos que cumplieran los criterios de diagnóstico de Roma II de estreñimiento funcional crónico, pacientes con cáncer y sin obstrucción gastrointestinal u otra enfermedad orgánica; los criterios de exclusión fueron: que no haya completado cuatro semanas de tratamiento, alergia a los probióticos, disfunción hepática o renal, enfermedad cerebral o capacidad de juicio anormal, abusadores de alcohol u otra droga, cualquier problema médico y psiquiátrico grave.

De julio a octubre del 2014, fueron reclutados 100 pacientes, los cuales tenían que informar sobre los síntomas de heces secas y duras o hinchazón o dolor abdominal, o taburete oscuro y otros. No se realizó tratamiento con laxantes en 1 mes. Antes del tratamiento aceptado, todos los pacientes tenían un cálculo de la puntuación de Wexner. Todos los pacientes se dividieron en dos grupos. En el grupo experimental consistía en la toma de 4 tabletas de bacterias viables tetragénicas de bifidobacterium (Siliankang®), 3 veces al día y continuado durante 4 semanas. Cada tableta contenía *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecalis* y *Bacillus cereus*. Mientras que los pacientes en el grupo control recibieron quimioterapia solamente y se realizó el monitoreo.

Después de 4 semanas de tratamiento, de los 50 pacientes que se encontraban en el grupo experimental, 48 pacientes presentaron mejoría, entre ellos existieron 9

casos en donde el cuadro de estreñimiento se resolvió, sin embargo, en dos personas se presentó un aumento del estreñimiento respecto al inicio del tratamiento. La tasa de efectividad total fue del 96 % y se reportó el caso de 1 persona con diarrea (2 %). En contraste, solo 16 pacientes en el grupo de control demostraron una mejoría y 34 todavía estaban estreñidos después de la quimioterapia, con una tasa de respuesta del 32 %. La diferencia en la tasa de respuesta fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$). En conclusión, este estudio sugirió que las tabletas de bacterias viables tetragénicas de *Bifidobacterium* son efectivas y seguras para tratar pacientes con cáncer con estreñimiento funcional durante la quimioterapia.

A randomized double-blind controlled trial: Impact of probiotics on diarrhea in patients treated with pelvic radiation

Estudio realizado en 2014 en Canadá, el objetivo fue evaluar el efecto del probiótico Bifilact en diarrea moderada y grave inducida por el tratamiento durante la radiación pélvica, los candidatos a participar en el estudio eran pacientes que tuvieran un cáncer pélvico (ginecológico, de recto o de próstata) y que recibieran radioterapia con una mínima de 40 Gy, con o sin quimioterapia. Los criterios de exclusión fueron: tratamiento previo de radioterapia en la región pélvica o abdominal, historial médico de inflamación gastrointestinal, síndrome de malabsorción, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, ileostomía, uso diario de medicamentos antidiarreicos antes de la radioterapia, embarazo, lactancia materna, neutropenia o intolerancia a los probióticos. Los pacientes fueron estratificados en tres grupos: cánceres de próstata, cánceres ginecológicos sin quimioterapia y cánceres ginecológicos o rectales con quimioterapia.

Los pacientes fueron aleatorizados en bloques por la enfermera investigadora y recibieron una dosis estándar de probióticos Bifilact o placebo según la lista aleatoria generada. Los pacientes recibieron un placebo o la dosis estándar de 1,3 mil millones de UFC (unidades formadoras de colonias) BID (dos veces al día) o

más dosis de 10 mil millones de UFC TID (tres veces al día). Bifilact fue el agente de probióticos utilizados en el estudio.

La ingesta de cápsulas comenzó el primer día y finalizó el último día de tratamiento de radioterapia. Una semana antes de que comenzara el estudio, los pacientes fueron entrenados por un dietista registrado para usar un libro de registro para registrar sus síntomas. Se pidió a los pacientes que anotaran las evacuaciones intestinales diarias, la consistencia de las heces, dolor abdominal, incontinencia intestinal y cualquier otro problema digestivo que experimentaran. La ingesta de medicamentos antidiarreicos, laxantes o antibióticos también debía registrarse en el cuaderno.

El plan de intervención nutricional estuvo dirigido a reducir la ingesta total de lípidos a menos del 25-30 % de la ingesta total del paciente. La ingesta de yogur potenciada con probióticos se sugirió y debía registrarse si se tomaba a diario.

Entre diciembre de 2006 y septiembre del 2010 se reclutaron 229 pacientes. La diferencia entre los grupos para la diarrea general de grado 2, 3, 4 no fue estadísticamente significativa ($p = 0,13$). Sin embargo, a los 60 días, la proporción de pacientes sin diarrea moderada y grave en el grupo de dosis estándar (35 %) fue más del doble que la del grupo placebo (17 %) con una razón de riesgo de 0,69 ($p = 0,04$). En pacientes que se sometieron a cirugía estándar, el grupo de dosis de probióticos tuvo una mejor proporción de pacientes sin diarrea muy grave que el grupo de placebo, 97 % y 74 % respectivamente ($p = 0,03$). En todos los grupos, el número medio de evacuaciones intestinales por día durante el tratamiento fue menos de 3 deposiciones blandas ($p = 0,80$) y la mediana del dolor abdominal fue inferior a 1 basado en la escala del Instituto Nacional del Cáncer ($p = 0,23$).

Por lo tanto, los autores concluyeron que la dosis estándar de Bifilact puede reducir la diarrea de grado 2, 3 o 4 inducida por radiación al final del tratamiento de pacientes con cáncer pélvico. En pacientes operados antes de la RT, una dosis

estándar de los probióticos puede reducir la diarrea de grado 4 inducida por radiación. Intervenciones nutricionales por un nutriólogo pueden reducir los síntomas digestivos globales.

Nutritional Supplement Based on Zinc, Prebiotics, Probiotics and Vitamins to Prevent Radiation-related Gastrointestinal Disorders.

Estudio realizado en 2015 en Italia, su principal objetivo fue evaluar la tolerancia y seguridad de Dixentil, un complemento nutricional a base de zinc con la adición de prebióticos (galactooligosacáridos), probióticos sincronizados (*Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus casei*) y vitaminas B1, B2 y B6, y nicotinamida), administrado como profilaxis a pacientes sometidos a radioterapia pélvica y su eficacia en la prevención y reducción de los trastornos gastrointestinales relacionados con la radiación.

Se inscribieron 40 pacientes que se atendían en la Unidad de radiación oncológica de la Universidad de Florencia. Los criterios de elección fueron: pacientes con diagnóstico oncológico de cáncer endometrial, cervical, anal, colorrectal o de próstata que requirieran radioterapia neoadyuvante con o sin quimioterapia. Los criterios de exclusión fueron: alguna enfermedad gastrointestinal aguda o condición crónica asociada con diarrea en el mes anterior al reclutamiento y estado funcional > 2. Los pacientes que fueron candidatos recibieron una cápsula diaria de 10 ml de Dixentil, desde el primer día de radioterapia hasta el último día de esquema. Cada cápsula contenía 500 mg de galactooligosacáridos, 10 mg de *L. casei*, 10 mg de *Lactobacillus acidophilus*, 10 mg de zinc, 1 mg de vitamina B1, 1 mg de vitamina B2, 1 mg de vitamina B6 y 10 mg de nicotinamida. El primer día de tratamiento, se administraron dos cápsulas orales, mientras que en el resto de los días sólo se administró una cápsula diaria a los pacientes.

Los resultados encontrados fueron: enteritis y colitis inducidas por radiación ocurrieron en 17 pacientes (42,5 %), en particular en ocho (28,5 %), cinco (83 %) y

cuatro (66 %) casos respectivamente, se manifestaron síntomas urológicos, ginecológicos y gastrointestinales.

Se documentó diarrea de grado I y grado II en 14 (35 %) y tres (7,5 %) pacientes respectivamente, no se observó grado III y IV. Se produjo diarrea de grado II en entornos urológicos y gastrointestinales. La mayor toxicidad se produjo con una dosis media de 34 Gy. (30 Gy, 23 Gy y 42 Gy para ginecología, gastrointestinal y urológicos, respectivamente), en promedio 23 días después de iniciar la radioterapia (19, 18 y 28 días para pacientes ginecológicos, gastrointestinales y urológicos, respectivamente). Se suspendió la radioterapia debido a enteritis inducida por tratamiento en dos pacientes solamente (5 %) durante 6 días. Se administró medicación de rescate para la diarrea a ocho pacientes (20 %): se administró loperamida a seis pacientes, dos pacientes recibieron una combinación de loperamida y ácido láctico. Se prescribió medicación de rescate para la diarrea durante una media de 3 días. Por lo tanto, los autores concluyeron que el uso de Dixentil es un enfoque fácil, seguro y factible para proteger pacientes contra el riesgo de diarrea inducida por radiación.

Strain-specific probiotic (microbial cell preparation) and omega-3 fatty acid in modulating quality of life and inflammatory markers in colorectal cancer patients: A randomized controlled trial

Estudio realizado en 2017 en Malasia, su principal objetivo fue determinar el efecto de la suplementación de ácidos grasos omega-3 y MCP (preparación de células microbianas) en la calidad de vida, efectos secundarios de la quimioterapia y marcadores inflamatorios en pacientes con cáncer colorrectal en quimioterapia.

Se reclutaron 140 pacientes, todos tenían el esquema XELOX de quimioterapia, que es la combinación de Capecitabina y Oxaliplatino. A los sujetos se les administró Oxaliplatino 130 mg/m² en perfusión intravenosa de 120 min en el día 1 y Capecitabina oral 1000 mg/m² los días 1-14 cada 3 semanas. Los criterios de

inclusión fueron: sujetos recién diagnosticados con cáncer colorrectal confirmado histológica o citológicamente, sujetos que se han sometido a una cirugía y han decidido recibir por completo quimioterapia y sujetos que tienen suficientes órganos y médula funcional para que se pueda administrar el tratamiento de quimioterapia. Los sujetos en radioterapia o quimioterapia previa a la intervención fueron excluidos.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos, experimental (n=70) y placebo (n=70). El grupo de tratamiento recibió dos sobres de MCP *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus lactis*, *Bifidobacteriumn bifidum*, *Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium infantis*, 30 mil millones de UFC por sobre diariamente durante 4 semanas y ácidos grasos omega-3 en una dosis de 2 g al día durante 8 semanas (cada dosis tenía 700 mg de EPA y ácido docosahexaenoico). Tanto el MCP como los ácidos grasos omega-3 se administraron vía oral. El grupo placebo recibió preparaciones de placebo biológicamente inactivas idénticas durante 4 y 8 semanas, respectivamente. Se utilizó el método de recuperación de 24 h para calcular el total y la ingesta media diaria de proteínas, carbohidratos, grasas e ingesta de energía durante 3 días (2 días laborables y 1 fin de semana).

Los resultados que arrojó el estudio fueron que el estado de salud global de los pacientes aumentó en el grupo de tratamiento y disminuyó en el grupo de placebo, lo que indica una mayor calidad de vida en el grupo tratamiento, en comparación con el grupo placebo. La escala Funcional y la de síntomas de la calidad de vida también mejoraron en el grupo tratamiento, en comparación con el grupo de placebo. En general los pacientes que reciben suplementos de MCP y ácidos grasos omega-3 exhibió una calidad de vida mejorada. Los efectos secundarios de la quimioterapia tales como náuseas, vómito y diarrea mejoraron significativamente en el grupo de tratamiento.

Effect of probiotics on the fecal microflora after radiotherapy: A pilot study

Estudio realizado en 2013 en Eslovaquia, su objetivo fue evaluar y comparar los efectos de la administración preventiva de la preparación "5" Cepa Dophilus e Hylak sobre la microflora fecal después de la radioterapia.

Se seleccionaron 14 pacientes al azar con carcinoma de colon (7), vejiga (2), útero (2) y próstata (3) y se subdividieron en dos grupos: al primer grupo se le administró la cepa "5" Dophilus (Grupo L) y al segundo grupo se le administró Hylak (Grupo H). A los participantes del estudio en el Grupo L se les administró la preparación probiótica "5" Cepa Dophilus con un recubrimiento entérico y que contenía cinco cultivos probióticos (55 % *Lactobacillus rhamnosus*, 20 % *Bifidobacterium adolescentis*, 5 % *Lactobacillus acidophilus*, 5 % *Bifidobacterium longum*) con un recuento de 6 mil millones de bacterias activas / cápsula a una dosis diaria de 2 × 1 cápsula.

A los pacientes del grupo H se les administró la preparación Hylak Tropfen Forte, es decir, productos de fermentación libres de células de *Lactobacillus helveticus* y simbiontes intestinales (100 ml que contienen: 24,95 g de *Escherichia coli* metabolita, 12,5 g de *Streptococci faecalis* metabolita, 12,5 g de *Lactobacilli acidophili* metabolita, 49,9 g *Lactobacilli helveticici* metabolita) en dosis de 40 gotas, tres veces al día.

Los criterios de exclusión fueron: tratamientos de radiación previos, terapia con antibióticos actual, el uso de antibióticos durante las 2 semanas anteriores, enfermedad gastrointestinal establecida (diarrea crónica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa). Se excluyó del grupo a cualquier paciente cuya condición médica requiriera antibioticoterapia durante la radioterapia.

Se encontró que la preparación Hylak aumentó el número de bifidobacterias y la cepa "5" Dophilus disminuyó su número total. Dado que el número de bifidobacterias

deben estar entre 10^8 a 10^9 /ml, es evidente que la preparación "5" Strain Dophilus no es adecuada para la estimulación de bifidobacterias en este tipo de pacientes. Ambos fármacos, Hylak y la cepa "5" Dophilus, redujeron el número total de lactobacilos. Es interesante que la disminución de bifidobacterias en la administración de la cepa "5" Dophilus fue casi cuatro veces mayor. Incluso desde esta perspectiva, la preparación "5" Cepa Dophilus es menos adecuada. Los enterococos estaban en las heces a 10^5 - 10^6 /ml. Ambas drogas aumentaron ligeramente su número. El efecto estimulante de Hylak fue menor en este caso. Los recuentos de *Escherichia coli* aumentaron después de la administración de Hylak. Por el contrario, la preparación de la cepa Dophilus "5" disminuyeron el recuento de dicha cepa.

Capítulo 5. Discusiones

Fatemeh *et al.*, en el 2020 y Golkhalkali *et al.*, en el 2017, investigaron el uso de suplementación con probióticos en pacientes con CCR, que estuvieran en QT o RT. En cada estudio se administró una combinación de diferentes cepas (siete y seis respectivamente) en las que coincidieron: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium longum* (41, 42).

Si bien la metodología empleada fue similar en ambas investigaciones, el estudio de Fatemeh *et al.*, tuvo una duración de 16 semanas en las que solo se administraron los probióticos, a diferencia del estudio de Golkhalkali *et al.*, en el que se adicionó omega 3 a la suplementación, con un menor tiempo de intervención (4 semanas) (41, 42).

En dichas investigaciones los resultados fueron: una mejora en las escalas de síntomas gastrointestinales; menor incidencia de náuseas, vómito, insomnio y diarrea; de igual manera observaron una mejoría en las escalas de valoración funcional (41, 42).

Mego *et al.* en el 2015, Scartoni *et al.*, también en el 2015 y Demers *et al.*, en el 2014, se enfocaron en identificar el efecto del uso de probióticos sobre la diarrea. Estos autores encontraron que, aunque no se remitía por completo, sí existía una disminución en cuanto a la gravedad, incidencia y menor consumo de medicamentos, como son: loperamida, difenoxilato y atropina (2, 43, 44).

Sin embargo, en dichos estudios se observó variabilidad respecto a los tiempos y las dosis, así como la combinación de los probióticos con otros nutrimentos. Mego *et al.*, utilizaron una dosis de 1×10^9 UFC tres veces al día, por 12 semanas; Scartoni *et al.* administraron una tableta al día de 10 mg durante todo el tratamiento de radioterapia, adicionando Zinc, Vitamina B1, B2 y B6; Demers *et al.* manejaron dos dosis de probióticos, una de 1.3 billones UFC dos veces al día y la segunda de

más de 10 mil millones UFC tres veces al día, de igual manera durante todo el tratamiento de radioterapia. Respecto a los probióticos, *Lactobacillus acidophilus* fue utilizada en los tres estudios; *Lactobacillus casei* coincidió en el estudio de Megoa y Scartoni; mientras que *Bifidobacterium longum* coincidió en el de Megoa y Demers. Al finalizar, los resultados de los tres estudios fueron muy similares (2, 43, 44).

Por su parte Liu *et al.* en el 2014 revisaron el uso de probióticos para mejorar el estreñimiento funcional, encontrando que a una dosis de 4 tabletas de tetragénicas de Bifidobacterium, tres veces al día durante cuatro semanas en quimioterapia, se mejoraba la sintomatología con una tasa de efectividad del 96 %. Lo cual se relaciona con los estudios anteriormente mencionados debido a que el uso de probióticos tiene un impacto sobre la mejora en la sintomatología gastrointestinal (45).

A su vez Timko, en el 2013, comparó entre sí dos tipos de preparaciones con probióticos y observó cómo se modificaba la microbiota fecal, con el propósito de lograr un mejor efecto trófico y con ello disminuir los síntomas gastrointestinales en radioterapia. Los resultados que arrojó dicha investigación fueron que la preparación Hylak en dosis de 40 gotas, tres veces al día, lograba un mayor crecimiento de bifidobacterias en comparación con la preparación de 5" Cepa Dophilus, con un recuento de 6 mil millones de bacterias activas / cápsula, a una dosis diaria de 1 tableta 2 veces al día (46).

Respecto a las intervenciones nutricionales, el estudio de Demers en el 2014, fue el único donde se realizó una modificación a la dieta, el plan estuvo dirigido a reducir la ingesta total de lípidos a menos del 25-30 % de la ingesta total según las necesidades energéticas del paciente y les otorgaron recomendaciones sobre el consumo de fibra dietética y carbohidratos simples o complejos, sin embargo, al momento de emitir las conclusiones mencionan que es difícil compararlo con la

literatura publicada debido a que son muy poco comunes los ensayos que lo llegan a incluir (44).

Capítulo 6. Conclusiones

En la presente revisión sistemática se concluye que el efecto de los probióticos sobre la sintomatología gastrointestinal en pacientes con CCR en tratamiento antineoplásico es benéfico ya que afecciones como la diarrea, náuseas, estreñimiento, vómito e inflamación disminuyeron significativamente su incidencia respecto a la gravedad; es decir, si bien continúan manifestándose, lo hacen en episodios menos graves.

En relación con las cepas, se observó que la *Lactobacillus acidophilus* estuvo presente en todos los estudios revisados, lo que sugiere que este probiótico podría tener efectos para tratar problemas tanto de diarrea como de estreñimiento. Las cepas *Bifidobacterium longum* y *Lactobacillus casei*, a pesar de no estar presentes en todos los artículos, se encontraron dentro las más utilizadas, principalmente para el tratamiento de la diarrea.

No obstante, como tal no existe una combinación recurrente de cepas en los diferentes artículos, ni una dosis preliminar; cada estudio optó por mostrar varias combinaciones, que, si bien mostraron un efecto benéfico, aún no se podría establecer un esquema definitivo para el tratamiento en quimioterapia y radioterapia.

Respecto al tiempo en el cual tienen que ser administrados los probióticos, los resultados muestran que para que se obtenga un efecto benéfico sobre la sintomatología gastrointestinal, estos tienen que suministrarse en un lapso de 4 a 6 semanas, dos veces al día o bien durante todo el tratamiento antineoplásico.

Dentro de otros hallazgos del uso de probióticos en pacientes con CCR, se encontraron los siguientes:

- En diversos estudios se utilizó como complemento para la intervención con probióticos el omega 3 o vitaminas como B1, B2 y B6; a pesar de mostrar efectos benéficos en su uso, no muestran resultados estadísticamente significativos cuando se compararon contra solo el uso de probióticos en este tipo de terapias, por lo que aún no está claro si se potencializa su uso al combinarlos.
- Hubo un menor consumo de medicamentos como: loperamida, difenoxilato, atropina y laxantes.
- También se observaron mejorías en las escalas de funcionalidad.
- Se observó un aumento en el consumo de alimentos, lo que se traduce en un aumento en el consumo de energía y, por ende, una posible mejora del estado nutricional. Sin embargo, el papel de la dieta aún no se muestra claro en cuestión de cómo tendría que ser la intervención nutricional para que se pudiera potenciar el efecto de los probióticos o, en su caso, que no existiera algún tipo de interacción probiótico-alimento.

Es importante mencionar que ningún estudio presentó resultados negativos ligados al uso de probióticos en este tipo de tratamiento.

Capítulo 7. Recomendaciones

A pesar de que el uso de probióticos en pacientes con cáncer es un tema que se ha ido estudiando a lo largo de los años y se ha comprobado que existe un efecto benéfico, cuando se realiza una búsqueda en especial para cierto tipo de pacientes con un tratamiento muy específico, los resultados son escasos, por lo cual se realizan las siguientes recomendaciones para las futuras investigaciones:

- Continuar con la realización de este tipo de estudios en pacientes con cáncer para que al momento de hacer las recomendaciones se cuente con la suficiente evidencia para poder usarlos y saber cuáles son los resultados esperados.
- Partir del tipo de cepa y no del tipo de cáncer, para visualizar cuáles son los probióticos que tienen un mayor efecto benéfico.
- Delimitar el uso de las cepas y las dosis, en las cuales ya se han visto resultados favorables, para poder ir estableciendo cuales son las pautas de intervención.
- Añadir a los estudios intervenciones nutricionales, a fin de poder establecer si la dieta pudiera jugar un papel importante con el objetivo de lograr que los efectos de los probióticos se puedan potenciar o en su caso que no exista interacción; con la finalidad de que cumplan con su rol esperado.

Glosario

Cáncer: nombre que se da a un conjunto de enfermedades relacionadas. En todos los tipos de cáncer, algunas de las células del cuerpo empiezan a dividirse sin detenerse y se diseminan a los tejidos del derredor (42,42).

Cáncer Colorrectal: se origina en el colon o el recto. A estos cánceres también se les puede llamar cáncer de colon o cáncer de recto (rectal) dependiendo del lugar donde se originen (48).

Microbiota Intestinal: comunidad de microorganismos vivos residentes en el tubo digestivo (49).

Probióticos: microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del huésped (50).

Protocolos antineoplásicos: protocolos clínicos utilizados para inhibir el crecimiento o la propagación de neoplasias (51).

Quimioterapia: es el tratamiento de primera opción para muchos tipos de cáncer y casi siempre se usa como tratamiento sistémico. Esto significa que los medicamentos viajan a través de todo el cuerpo para llegar hasta las células del cáncer, adondequiera que se hayan propagado (52).

Radioterapia: el uso de radiación ionizante para tratar neoplasias malignas y algunas condiciones benignas (53).

Bibliografía

1. Centro Estatal de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Cáncer de Colon. Gobierno del Estado de México Secretaría de Salud. [Internet] 2017 [Citado en 4 octubre 2019]. Disponible en: <http://salud.edomex.gob.mx/cevece/documentos/difusion/tripticos/2017/Semana%2013.pdf>
2. Mego M, et al. Prevention of irinotecan induced diarrhea by pro-biotics: A randomized double blind, placebo controlled pilot study. *Complement Ther Med* (2015).
3. Kich Débora Mara, Vincenzi Angélica, Majolo Fernanda, Volken de Souza Claucia Fernanda, Goettert Márcia Inés. Probiotic: effectiveness nutrition in cancer treatment and prevention. *Nutr Hosp* 2016;33:1430-1437.
4. Rodríguez Veintimilla D, Frías Toral E. Microbiota intestinal y cáncer. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*. 2020. Disponible en: DOI: 10.35454/rncm.v4n1.175
5. Instituto Mexicano del Seguro Social. [Internet]. México: Gobierno de México; 2019 [actualización 31 Marzo 2019; citado 2 Oct 2019]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201903/070>
6. Ayuso María Luisa, Castro Cristina Grávalos, Cámara Juan Carlos et. Al. Diagnóstico y Tratamiento Carcinoma Colorrectal. [Internet] *OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid*; 2007.93p. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/colectivos/grupocooperativo/2006/oncosur/guia_clinica_oncosur_carcinoma_colorrectal.pdf

7. American Cancer Society. [Internet]. Estados Unidos: Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU; 2019 [citado 4 oct 2019]. [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/efectos-secundarios-fisicos/nauseas-y-vomito.html>
8. Derrickson Bryan, Tortora Gerard. Principios de Anatomía y fisiología. 13 edición. Editorial Médica Panamericana. México febrerp 2013. Pg 1006
9. Fuauai, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jamenson, Loscalzo. Harrison, Principio de Medicina Interna. 17ª ed. México: McGraw-Hill; 2009
10. American Society of Clinical Oncology (ASCO) [Internet] [Citado 2021 Jun 12]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-colorrectal/estadios>
11. American Cancer Society [Internet] Etapas del cáncer colorrectal [Citado 2021 Jun 12]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-de-la-etapa.html>
12. Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del cáncer de recto (PDQ®). Actualización 28 febrero 2019. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/colorrectal/pro/tratamiento-rectal-pdq>
13. Instituto Nacional del Cáncer. [Internet]. Estados Unidos: Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU; 2017 [actualización 21 Abril 2019; citado 4 oct 2019]. [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/colorrectal/paciente/tratamiento-colorrectal-pdq>

14. Sánchez Lara Karla. Generalidades de Nutrición y Cáncer. COANUTRICIÓN. Primera edición, septiembre 2012, México, D.F. 297 páginas.
15. Sociedad Española de Oncología Médica. Qué es, como funciona y tipo de Quimioterapia. [Internet] [Citado 2019 Oct 14]. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia?start=2>
16. Díaz-Rubio E, Abad A, Anton A, et al. A panel discussion of controversies and challenges in the adjuvant treatment of colon cancer. Clin Transl Oncol 7(1): 3-11; 2005.
17. Meta-Analysis Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum and the Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. J Clin Oncol 22: 484-492: 2004.
18. Mearin Fermín, Balboa Agustín, A. Montoro Miguel. Estreñimiento. Instituto de Trastornos Funcionales y Motores Digestivos Servicio de Aparato Digestivo. Centro Médico Teknon. Barcelona Unidad de Gastroenterología del Hospital de San Jorge. Huesca. 2011 [Internet] [Citado 2019 Oct 17] Disponible en: https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/08_Estre%C3%B1imiento.pdf
19. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. National Cancer Institute. 2017. Consultado 08 enero 2021. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf (18)

20. A. Freitas-Martinez, N. Santana, S. Arias-Santiago^c, A. Viera. CTCAE versión 5.0. Evaluación de la gravedad de los eventos adversos dermatológicos de las terapias antineoplásicas. Academia Española de Dermatología y Venereología Vol. 112. Núm. 1.
21. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutr Hosp.* 2007; 22(Supl. 2):14-9
22. European Society of Neurogastroenterology & Motility [Internet] Gut Microbiota for Health [Citado 2021 Jun 12] Disponible en: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/glossary/disbiosis/>
23. J. C. Toral Peña. Complicaciones debidas al tratamiento oncológico que afectan a la nutrición. Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico Capítulo XIV.
24. Peña Galloway, Brumlow J., Shelburne, S. Impact of the Microbiota on Bacterial Infections during Cancer Treatment. *Trends in Microbiology.* 2017; 25(12), 992–1004. doi:10.1016/j.tim.2017.06.006
25. Al-Qadami, G., Van Seville, Y., Le, H., & Bowen, J. (2019). Gut microbiota: implications for radiotherapy response and radiotherapy-induced mucositis. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 13(5), 485–496. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1595586>
26. M.A. Valdovinos, E. Montijob, A.T. Abreuc, S. Hellerd, A. González-Garaye, D. Bacarrezaf, M. Bielsa-Fernándezg, M.C. Bojórquez Ramosh, F. Bosques-Padillai. Consenso mexicano sobre probióticos en gastroenterología. *Revista de Gastroenterología de México.* 2017; 82 (2):156-178

27. Oliveiraa Gabriel, González-Moleroa Inmaculada, Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. *Endocrinol Nutr.* 2016; 63(9):482-494
28. Tormo Carnicé R. Probióticos. Concepto y mecanismos de acción. *Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España. An Pediatr, Monogr.* 2006;4(1):30-41. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-probioticos-concepto-mecanismos-accion-articulo-13092364>
29. Amores R., Calvo A., Maestre J.R., Martínez Hernández D. Probióticos. *Rev Esp Quimioterap*, Junio 2004; Vol 17 (Nº2); 131-139
30. Alarcón Pedro, González Margarita, Castro Érica. Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune. *Rev Med Chile* 2016; 144: 910-916
31. Molska, M. y Reguła, J. (2019). Mecanismos potenciales de acción de los probióticos en la prevención y el tratamiento del cáncer colorrectal. *Nutrientes* 11 (10), 2453. <https://doi.org/10.3390/nu11102453>
32. Thomsen, M. y Vitetta, L. (2018). Tratamientos complementarios para la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia y radioterapia. *Terapias integradoras del cáncer*, 17 (4), 1027–1047. <https://doi.org/10.1177/1534735418794885>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6247548/>
33. S.C. Genaro, L.S. Lima de Souza Reis, S.K. Reis, E.A. Rabelo Socca, Wagner.José. Fávoro, Probiotic supplementation attenuates the aggressiveness of chemically induced colorectal tumor in rats, *Life Sciences* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116895>.

34. Comité académico de la Universidad Iberoamericana Puebla. Código de ética para la investigación. Comunicado oficial No. 224. Enero 2020
35. Colegio Mexicano de nutriólogos. Código de ética profesional del nutriólogo.
36. Universidad Nacional Autónoma de México. [Internet] Biblioteca Digital. Biblioteca Dra. Graciela Rodríguez Ortega. [Citado 2021 Mayo 11] Disponible en: <https://fp.bibliotecas.unam.mx/index.php/biblioteca-digital/95-pubmed>
37. ENAH [Internet] [Citado 2021 Mayo 11] Disponible en: <https://www.enah.edu.mx/index.php/37-serv/100-ebSCO>
38. Hinari. Investigación para la salud. [Internet] [Citado 2021 Mayo 11] Disponible en: <https://www.who.int/hinari/about/es/>
39. Trip. Convertir la investigación en práctica [Internet] [Citado 2021 Mayo 11] Disponible en: <https://www.tripdatabase.com/about>
40. UAM. Bibliotecas digitales [Internet] [Citado 2021 Mayo 11] Disponible en: [https://biblioguias.uam.es/tutoriales/google_academico#:~:text=Google%20Acad%C3%A9mico%20\(Google%20Scholar\)%20es,relativos%20a%20congresos%20y%20res%C3%BAmenes.](https://biblioguias.uam.es/tutoriales/google_academico#:~:text=Google%20Acad%C3%A9mico%20(Google%20Scholar)%20es,relativos%20a%20congresos%20y%20res%C3%BAmenes.)
41. Fatemeh Farshi Radvar, Mohammad Mohammad-Zadeh, Reza Mahdavi, Vibeke Andersen, Behnam Nasirimotlagh, Elnaz Faramarzi, and Neda Lotfi Yagin. Effect of synbiotic supplementation on matrix metalloproteinase enzymes, quality of life and dietary intake and weight changes in rectal cancer patients undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy.

Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism xx (20xx) x–xx (2020)
DOI:10.3233/MNM-200413

42. Golkhalkhali Babak, Rajandram Retnagowri, Paliany Audra Shaleena et al., Strain specific probiotic (microbial cell preparation) and omega-3 fatty acid in modulating quality of life and inflammatory markers in colorectal cancer patients: A randomized controlled trial. *Asia-Pac J Clin Oncol.* 2017;1–13. DOI: 10.1111/ajco.12758
43. Scartoni Daniele, Desideri Isacco, Giacomelli Irene, et al., Nutritional Supplement Based on Zinc, Prebiotics, Probiotics and Vitamins to Prevent Radiation-related Gastrointestinal Disorders. Florence, Italy. *Anticancer Research* 35: 5687-5692 (2015)
44. Demers M, et al., A randomized double-blind controlled trial: Impact of probiotics on diarrhea in patients treated with pelvic radiation, *Clinical Nutrition* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2013.10.015>
45. Liu Jin, Huang Xin-En. Efficacy of *Bifidobacterium Tetragenous Viable Bacteria* Tablets for Cancer Patients with Functional Constipation. *Asian Pac J Cancer Prev*, Vol 15 (23), 2014 10241-10244. DOI:<http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.23.10241>
46. Timko J. Efecto de los probióticos en la microflora fecal después de la radioterapia: un estudio piloto. *Indian J Pathol Microbiol* [serie en línea] 2013 [consultado el 2 de marzo de 2021]; 56: 31-5. Disponible en: <http://www.ijpmonline.org/text.asp?2013/56/1/31/116145> (disponible solo en línea)
47. Instituto Nacional del Cáncer. [Internet] [Citado 2019 Oct 17]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>

48. American Cancer Society. [Internet] [Citado 2019 Oct 17]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/acerca/que-es-cancer-de-colon-o-recto.html>
49. M.E. Icaza-Chávez. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de Gastroenterología de México*. 2013;78(4):240-248
50. Garrote Antonieta, Bonet Ramón. Probióticos. *Farmacia Profesional*. Vol. 31, Núm. 2, Marzo-Abril 2017.
51. Home-Mesh-NCBI [Internet]. NCBI: Centro Nacional de Información Biotecnológica, Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 EE UU. [Citado 13 feb 2021] antineoplastic protocols [aprox 2 p.] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68011878>
52. American Cancer Society. [Internet] [Citado 2019 Oct 17]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/quimioterapia.html>
53. Home-Mesh-NCBI [Internet]. NCBI: Centro Nacional de Información Biotecnológica, Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 EE UU. [Citado 13 feb 2021] Radiotherapy [aprox 2 p.] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68011878>

Anexo 1. Base de datos

| No. de artículo | Autores | Año | Título | Lugar | Objetivo | Intervención | Tipo de intervención | Resultados |
|-----------------|---|------|---|---------|---|---|-----------------------|--|
| 4 | Babak Golkhalkhali, Retnagowri Rajandram, Audra Shaleena Paliany, Gwo Fuang Ho, Wan ZamaniahWan Ishak, Che Shafini Johari, Kin Fah Chin | 2017 | Strain-specific probiotic (microbial cell preparation) and omega-3 fatty acid in modulating quality of life and inflammatory markers in colorectal cancer patients: A randomized controlled trial | Malasia | Determinar el efecto de la suplementación de ácidos grasos omega-3 y MCP (preparación de células microbianas) en la calidad de vida, efectos secundarios de la quimioterapia y marcadores inflamatorios en pacientes con cáncer colorrectal en quimioterapia. | Se realizó un estudio aleatorizado doble ciego con 140 pacientes con cáncer colorrectal en quimioterapia. Los sujetos fueron separados en dos grupos para recibir placebo o MCP [30 millones unidades formadoras de colonias (UFC) por sobre] a una dosis de dos sobres al día durante 4 semanas, y ácidos grasos omega-3 en una dosis de 2 g al día durante 8 semanas. | Ver página siguiente. | La suplementación con MCP y ácidos grasos omega-3 mejoró la calidad general de vida y alivió ciertos efectos secundarios de la quimioterapia. La suplementación con MCP y ácidos grasos omega-3 también logró reducir el nivel de IL-6 (P = 0.002). Hubo un aumento significativo en el suero de TNF-(P = 0,048) e IL-6 (P = 0,004) del grupo placebo. |

| Tipo de intervención | | | | | | | | | |
|------------------------------|---|--------------|----------------|----------------|-----------------|---|-----------------------------|---------|---------|
| Intervención con probióticos | Intervención con probióticos y complementos | Complementos | Tipo de cáncer | No. de sujetos | Dosis | Cepa | Duración de la intervención | Terapia | Esquema |
| - | 2 | Omega 3 | CRR | 140 | 30 millones UFC | <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>Lactobacillus lactis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> y <i>Bifidobacterium infantis</i> | 4 semanas | QT | XELOX |