



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

---

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ÁREA ACADÉMICA DE NUTRICIÓN

**ENSAYO CLINICO ALEATORIO, DOBLE CIEGO, SOBRE  
EL USO DE PROBIÓTICOS EN PACIENTES CON CÁNCER  
CERVICOUTERINO EN ETAPAS CLÍNICAS IIB SOMETIDAS A  
QUIMIORADIOTERAPIA (QT/RT) CONCOMITANTE EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE MÉXICO (INCan)**

T E S I S

Que para obtener el título de  
Licenciada en Nutrición

P R E S E N T A

Martha Hernández Lucio

Bajo la Dirección de:  
Dra. Lucely del Carmen Cetina Pérez



Pachuca, Hgo., Julio del 2008.

Agradezco a:

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)

proyecto número 00043899

Instituto Central de Investigaciones Microbiológicas

Yakult

Laboratorio de Gastroenterología del Instituto Nacional  
de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Instituto Nacional de Cancerología de México

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero en primer lugar darle gracias a Dios por permitirme llegar con salud a cumplir una meta tan ansiada a lo largo de mi vida y darme a unos padres que con su amor, cariño, comprensión, educación y apoyo incondicional no sería la persona que hoy logra ver realizarse una meta más en su vida.

Gracias a mi padre por la educación y todo el apoyo que me ha brindado; y a ti madre gracias por tu ejemplo de mujer fuerte y perseverante en la vida. A mis hermanas por la comprensión, tolerancia y los consejos.

Gracias a la Dra. Lucely del Carmen Cetina Pérez quien me dio la oportunidad de realizar mi tesis a su cargo e invitarme a realizar este proyecto, siendo un ejemplo de lucha y constante aprendizaje, ayudándome a desarrollar habilidades en el campo de la investigación.

Gracias al Instituto Nacional de Cancerología, al laboratorio de investigación básica, que me abrió las puertas para llevar a cabo el proyecto, a la Lic. en Nutrición Guadalupe Serna Thome quien colaboro conmigo en el seguimiento nutricional de las pacientes; así como al laboratorio de gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Subirán (INCMNSZ) y a todo el personal que me ayudo a lograr esta meta, y adquirir nuevos conocimientos para aplicar en mi futuro profesional.

Gracias por el apoyo económico de Yakult, S.A. de C.V. y a CONACYT que aceptó el proyecto asignándole el número 00043899, proporcionando los recursos materiales y económicos para llevar a cabo el proyecto, que se realizó satisfactoriamente.

Gracias a los y las amigos que encontré, durante esta etapa en mi vida de crecimiento tanto profesional como personal, de los cuáles siempre recibí muestras de cariño y apoyo incondicional, con sus consejos y todas las experiencias que hoy me llevo del INCan.

"Permita que la comida sea su medicina y la medicina su comida"

Hipócrates

## **ABREVIATURAS:**

**5-FU:** 5-Fluorouracilo.

**ACN:** enterocolitis necrotizante neonatal.

**AMB:** área muscular del brazo.

**BUN:** nitrógeno ureico.

**Ca.Cu.:** cáncer cervicouterino.

**CB:** circunferencia del brazo.

**Células NK:** células natural killer.

**CPS:** coproparasitoscopico

**DS:** desviación estándar.

**E.C.:** estadio clínico.

**ELISA:** Enzyme- Linked Immunosorbent Assay (inmunoensayo enzimático).

**EORTC:** Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer.

**FIGO:** Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

**Gy:** Gray

**Hb:** hemoglobina.

**HDL:** lipoproteína de alta densidad, llamado "colesterol bueno".

**IgA:** inmunoglobulina A.

**IL12:** interleucina 12.

**IL6:** interleucina 6.

**IL8:** interleucina 8.

**IMC:** índice de masa corporal.

**INCMNSZ:** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran.

**INF-  $\gamma$ :** Interferón gamma.

**LcS:** *Lactobacillus casei* Shirota.

**LDL:** lipoproteína de baja densidad, llamado “colesterol malo”.

**NCI:** Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de Norte América.

**PCB:** pliegue cutáneo bicipital.

**PCT:** pliegue cutáneo tricipital.

**PFH:** pruebas de función hepática.

**QT/RT:** quimiorradioterapia.

**QT:** quimioterapia.

**RT:** radioterapia.

**Rx:** radiografía.

**S.C:** superficie corporal.

**TGO:** transaminasa glutámico oxalacético

**TGP:** transaminasa glutámico piruvico.

**UFC:** unidades formadoras de colonias.

**VPH:** virus del papiloma humano.

## ÍNDICE

1. Resumen	1
2. Marco Teórico	4
2.1. Quimiorradioterapia Concomitante	6
2.2. Efectos de la QT/RT Concomitante	7
2.2.1. Toxicidad Gastrointestinal	9
2.2.2. Toxicidad Urológica	12
2.2.3. Otros Efectos Tóxicos Secundarios a Radioterapia	13
2.3. Efecto de la Toxicidad Sobre la Calidad de Vida	13
2.3.1. QLQ-C30 Instrumento Utilizado por los Estudios Clínicos Internacionales para Evaluar Calidad de Vida	14
2.4. Probióticos	17
2.4.1. Características de los Probióticos	17
2.4.2. Mecanismo de Acción de los Probióticos	19
2.4.3. Aplicación de los Probióticos Sobre la Salud	20
2.4.3.1. Función Inmunológica de los Probióticos	21
2.4.3.2. Efectos Sobre el Tracto Gastrointestinal	21
2.4.3.3. Efecto Anticancerígeno de los Probióticos	22
2.4.3.4. Efecto Hipocolesterolemico de los Probióticos	23
2.4.3.5. Efecto de los Probióticos Sobre las Infecciones del Tracto Genitourinario Femenino	24
2.4.4. Uso de los Probióticos en Pacientes Tratados con RT	24
2.5. <i>Lactobacillus casei</i> Shirota (Lcs)	26
3. Problema de Investigación	29

4. Justificación del Estudio	31
5. Objetivo General	33
6. Objetivos Específicos	33
7. Hipótesis	33
8. Diseño del Estudio	34
8.1. Material y Métodos	35
8.1.1. Criterios de Inclusión	35
8.1.2. Criterios de Exclusión	36
8.1.3. Criterios de Eliminación	36
8.2. Asignación del Tratamiento	37
8.3. Procedimientos	37
8.4. Selección de Dosis y Forma de Administración del Tratamiento	38
8.4.1. Administración de <i>Lactobacillus casei</i> Shirota (LcS)	38
8.4.2. Quimioterapia (QT)	38
8.4.3. Radioterapia (RT)	39
8.4.4. Braquiterapia	40
8.4.5. Ajuste de Dosis	40
8.5. Evaluación de Calidad de Vida	40
8.6. Evaluación de Toxicidad	41
8.7. Análisis de Calprotectina	42
8.7.1. Procedimiento	42
8.8. Análisis de la Ingesta Dietética y Sintomatología	43
8.9. Pruebas de Laboratorio	44
9. Resultados y Discusión	46

9.1. Características Generales de las Pacientes	46
9.2. Resultados y Discusión de Calidad de Vida	48
9.3. Resultados y Discusión de Toxicidad Clínica	51
9.4. Resultados y Discusión de Calprotectina	54
9.5. Resultados y Discusión del Estado Nutricional y la Ingesta Dietética	56
9.6. Análisis de la Ingesta Dietética y Sintomatología de las Pacientes	59
10. Conclusión	63
11. Referencias Bibliográficas	65
12. Anexos	76
13. Glosario	97

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

<b>Tabla 1.</b> Estadificación de Ca.Cu. Según la FIGO	5
<b>Tabla 2.</b> Toxicidad de la QT con el Uso de Cisplatino	7
<b>Tabla 3.</b> Toxicidad Aguda de la QT/RT Concomitante con el Uso de Carboplatino en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) de México	8
<b>Tabla 4.</b> Toxicidad Aguda y Tardía de la RT	9
<b>Tabla 5.</b> Resultados del Estudio para Evaluación de la Eficacia y Seguridad del Antibióphilus Versus Placebo	25
<b>Tabla 6.</b> Grado de Intensidad de la Diarrea en los Dos Grupos del Estudio	25
<b>Tabla 7.</b> Resultados del Estudio de VSL-3 Contra Placebo	26
<b>Tabla 8.</b> Contenido nutrimental de este producto por cada frasco de 80ml	27
<b>Tabla 9.</b> Reporte de la Procedencia de las Pacientes Incluidas al Estudio	47
<b>Tabla 10.</b> Resultados de Calidad de Vida con el Cuestionario QLQC-30 v1	48
<b>Tabla 11.</b> Resultados de Calidad de Vida del Estudio Contra EORTC	50
<b>Tabla 12.</b> Resultados de Toxicidad en Ambos Grupos en la Semana 3	51
<b>Tabla 13.</b> Resultados de Toxicidad en Ambos Grupos con los Criterios de Toxicidad versión 2, en la Semana 6.	52

<b>Tabla 14.</b> Resultados de Toxicidad en Ambos Grupos con los Criterios de Toxicidad versión 2, en el Primer Tiempo de Braquiterapia	52
<b>Tabla 15.</b> Resultados de Calprotectina Durante los Tiempos Señalados en el Grupo de <i>L. casei</i> Shirota y en el Grupo Placebo	55
<b>Tabla 16.</b> IMC de las Pacientes con Ca.Cu. IIB por Grupo de Estudio al Inicio y Termino del Tratamiento	57
<b>Tabla 17.</b> Resultados de la Ingesta de Macronutrientes en el Grupo de LcS y Placebo	59
<b>Tabla 18.</b> Síntomas Gastrointestinales que Presentaron las Pacientes de Cada Grupo Durante el Tratamiento	60
<b>Fig.1</b> Mecanismo de Actividad de los Probióticos	20
<b>Fig. 2</b> Mecanismo de la Terapia Blanco de Probióticos para Modular la Respuesta Inmune a los Antígenos de la Dieta Durante el Curso de una Alergia Inflamatoria del Intestino	20
<b>Fig. 3</b> Papel de las Células M y las Células Epiteliales en el Sistema Inmune Intestinal.	21
<b>Fig. 4</b> Esquema de los Efectos de los Probióticos Sobre el Sistema Inmune del Individuo.	22
<b>Figura 5.</b> Escolaridad de las Pacientes del Estudio por Grupo	46
<b>Figura 6.</b> Promedio de Concentración de Calprotectina en las Pacientes con Ca.Cu. Estadio Clínico II B en Diferentes Tiempos del Estudio	54

**Figura 7.** Promedio de Peso (Kg) en las Pacientes con Ca.Cu. IIB Tomado en Diferentes Tiempos del Estudio.

57

## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Clasificación de los Probióticos	76
<b>Anexo 2.</b> Efecto de los Prebióticos, Probióticos y Simbióticos en la Práctica Clínica	77
<b>Anexo 3.</b> Efectos Reportados Actualmente de los Probióticos	78
<b>Anexo 4.</b> Cuestionario EORTC QLQC-30 Para Medir la Calidad de Vida	79
<b>Anexo 5.</b> Carta de Consentimiento Informado del Paciente	82
<b>Anexo 6.</b> Historia Clínica Nutrición	90
<b>Anexo 7.</b> Frecuencia de Consumo de Alimentos	91
<b>Anexo 8.</b> Diario de Consumo de Alimentos (Semanal)	93
<b>Anexo 9.</b> Alimentos con Bajo Residuo	94
<b>Anexo 10.</b> Ejemplo de Menú y Lista de Equivalentes de Frutas y Verduras	95

## **1. RESUMEN**

El tratamiento estándar para el cáncer de cérvix localmente avanzado consiste en la quimiorradioterapia (QT/RT) basada en cisplatino; sin embargo induce lesiones agudas intestinales que son un problema muy serio y común después de la radioterapia abdominal.

## **MÉTODOS**

Este estudio fue realizado para evaluar la eficacia del *Lactobacillus casei* Shirota (LcS) comparado con placebo en un estudio doble ciego en cáncer cervicouterino estadio clínico II B. El tratamiento consistió en 6 dosis de cisplatino de 40 mg/m<sup>2</sup> cada semana y radioterapia (RT) externa fraccionada en 2Gy diario por 5 semanas, concomitantemente. Después de la QT/RT las pacientes se sometieron a terapia intracavatoria (braquiterapia). La dieta fue estandarizada en ambos grupos. La calidad de vida fue medida por el cuestionario QLQ-C30, la toxicidad por los criterios de toxicidad versión 2, así como la Calprotectina fecal.

## **RESULTADOS**

Se estudiaron 42 pacientes para toxicidad y calidad de vida. Las muestras en ambos grupos fueron homogéneas y con características equivalentes; en la calidad de vida no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos y se explicó por el tamaño de la muestra y por la necesidad de utilizar un instrumento más específico para este tipo de cáncer, en cuanto a la toxicidad se observó diferencias en la intensidad de la diarrea y toxicidad inmunológica en la semana 6 y después de la braquiterapia, sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativa; por otro lado, en las mediciones de calprotectina se observaron resultados por encima de lo normal en ambos grupos desde el diagnóstico y estos se incrementaron durante el tratamiento presentando tendencias de mayor inflamación gastrointestinal traducido por este método en el grupo de placebo, sin diferencias significativas probablemente explicadas por el tamaño de la muestra.

## **CONCLUSIÓN**

Estos datos preliminares sugieren que el LcS es seguro en pacientes con cáncer cervicouterino durante el tratamiento de quimiorradioterapia concomitante, mostrando tendencia a disminuir la toxicidad gastrointestinal y mejorar inmunológicamente a las pacientes que reciben la maniobra. Sugerimos una muestra mayor y maniobras más específicas para valorar el impacto en la calidad de vida y la mejoría de la toxicidad en general.

**Palabras clave:** Cáncer cervicouterino, etapa clínica IIB, Quimiorradioterapia concurrente, probióticos, *L. casei* Shirota toxicidad, calidad de vida.

## **BACKGROUND:**

Cisplatin based chemoradiation is the standar of care for locally advanced cervical cancer patients; however, radiation induced acute intestinal injury after abdominal irradiation is a common and serious problem

## **METHODS:**

This study was perfomed to determine the efficacy of *Lactobacillus casei* Shirota in comparison to placebo in a doble blind trial design in cervical cancer stage IIB. Treatment consisted of six doses of cisplatin at 40 mg/m<sup>2</sup> every week. Both regimens were administered concurrent with 50 Gy of external beam radiotherapy in 2 Gy fractions for 5 weeks. After chemoradiotherapy, patients underwent intracavitary therapy. The diet was standardized for both groups, Quality of life score by the QLQC 30 questionnaire, toxicity by the common toxicity criteria version 2, as well as fecal calprotectine.

## **RESULTS**

All 42 patients were studied for toxicity and Quality of life. Both groups, there were homogeneous samples and equivalents characteristics patients, and there were not statistiscally significant differences between the two groups for this sample size in quality of life, about the toxicity there were differences in intensity of diarrhoea and immunological toxicity in the week 6 and after the brachiterapy but there were not statistiscally significant and the calprotectine is interesting results because before of chemoradiation there were high.

## **CONCLUSION**

These preliminary data suggest the *Lactobacillus casei* Shirota is security, there were a direct an indirect tendency improvement in some toxicity and calprotectine and we need a larger sample, but it does not impact in Quality of life.

**Key words:** cervical cancer, II B clinical stage, concurrent chemotherapy and radiation, *Lactobacillus casei* Shirota, Calprotectine, Quality of life, Toxicity.

## 2. MARCO TEÓRICO

El cáncer cervicouterino (Ca.Cu.) es la segunda causa de muerte en el mundo, ocupando en México el primer lugar de mortalidad en mujeres durante edad reproductiva. <sup>(1-3)</sup>

El Ca.Cu. es una enfermedad multifactorial; más del 90% se ha asociado con la infección por el virus del papiloma humano (VPH), y se presenta con mayor frecuencia en mujeres de nivel socio-económico bajo, entre otras causas asociadas; tener muchas parejas sexuales, comenzar una vida sexual a temprana edad, tabaquismo e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Los tratamientos dependen del estadio clínico en el que se diagnostica la neoplasia, el tamaño tumoral, presencia de ganglios pélvicos infiltrados por tumor, la histología, condiciones e individualización de los casos. <sup>(1)</sup>

En el carcinoma cervicouterino pueden identificarse distintos tipos y variedades histológicas; el más frecuente es el epidermoide (91.5%), seguido por el adenocarcinoma (3.7%) y el adenoescamoso (1.7%). <sup>(1)</sup>

El sistema propuesto por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) estatóficó el Ca.Cu. en IV estadios, subclasificándolos en A y B; así mismo 1 y 2 (Tabla 1). Los tumores en estadios clínicos tempranos (IA2 a IB2), se tratan habitualmente con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica con curación hasta en 90% de los casos. Las pacientes con estadios clínicos tempranos pero de mayor volumen o extensión tumoral como los estadios clínicos IB2 y IIA (tumor limitado al cérvix mayor de 4 cm y tumor con extensión al tercio superior de la vagina, respectivamente), son tratadas mediante histerectomía radical y linfadenectomía pélvica radioterapia (RT) radical con resultados equivalentes. Sin embargo la supervivencia a 5 años de estos pacientes puede ser tan baja como del 60% hasta 90%. El tratamiento de las pacientes con enfermedad avanzada IIB a IVA tradicionalmente ha consistido en RT como modalidad única, siendo el pronóstico mucho menos alentador con sobrevivida a 5 años del 70% a 15%. Para los pacientes

con enfermedad metastásica a distancia (IVB) o recurrentes, persistentes de la enfermedad, la mediana de sobrevida es de 8 meses. <sup>(2)</sup>

**Tabla 1. ESTADIFICACIÓN DE Ca.Cu. SEGÚN LA FIGO <sup>(1)</sup>**

<b>Estadio 0</b>	Carcinoma in situ o intraepitelial.	
	I	Carcinoma estrictamente limitado al cervix.
	IA	Carcinomas invasivos diagnosticados microscópicamente. Invasión del estroma con una profundidad máxima de 5 mm y no más de 7 mm de ancho.
	IA1	Invasión no mayor a 3 mm de profundidad y no más de 7 mm de diámetro
	IA2	Invasión estromal mayor de 3 mm pero menor de 5 mm de profundidad y no más de 7 mm de diámetro.
<b>Estadio I</b>	IB	Lesiones clínicas limitadas al cuello uterino o lesiones preclínicas de mayor extensión que la etapa IA.
	IB1	Tumores clínicos no mayores de 4 cm.
	IB2	Tumores clínicos mayores de 4 cm.
		
		
<b>Estadio II</b>	II	El carcinoma se extiende más allá del cuello uterino pero no a pared pélvica. El carcinoma compromete vagina pero no su tercio inferior
	IIA	No hay afectación ovbia parametrial.
	IIB	Afección parametrial evidente.
		
		
<b>Estadio III</b>		El carcinoma se extiende a la pared pélvica. De acuerdo al examen rectal, no hay espacio libre de cáncer entre el tumor y la pared pélvica. El tumor afecta el tercio inferior de la vagina. Se deben incluir todos los casos con hidronefrosis o con insuficiencia renal, a menos que se sepa que se deben a otras causas.
	IIIA	No se extiende a la pared pélvica, pero alcanza el tercio inferior de la vagina.
	IIIB	Extensión de la pared pélvica, hidronefrosis o insuficiencia renal, o lastres.
		
		
<b>Estadio IV</b>		El carcinoma se extiende más allá de la pelvis verdadera o clínicamente daña la mucosa de la vejiga o recto; el edema buloso no permite asignar un estadio IV.
	IVA	Diseminación a los órganos adyacentes.
	IVB	Diseminación a los órganos distantes.
		
		

## 2.1 QUIMIORADIOTERAPIA CONCOMITANTE

La modalidad de Quimioradioterapia (QT/RT) concomitante es una terapia que se ha estado experimentando en los últimos años en los pacientes con cáncer localmente avanzado. El principal fundamento de este abordaje terapéutico es el sinergismo existente entre la radioterapia (RT) y la quimioterapia (QT) a través de varios posibles mecanismos: incremento de las lesiones letales del DNA, promoviendo la sincronización de las células hacia fases más sensibles a la radiación y reduciendo la fracción de las células hipóxicas resistentes a la radiación. Si además la QT se administra a dosis mayores que las necesarias para la radiosensibilización esta actúa contra las metástasis subclínicas. <sup>(3)</sup>

Desde los años ochenta se han publicado varios estudios fase I y II de QT/RT concomitante, siendo los agentes más usados el cisplatino, el 5-fluorouracilo (5-FU) y la mitomicina C. Aunque los resultados de estos estudios han sugerido un efecto favorable sobre la supervivencia, no existían datos sólidos demostrando tal superioridad. Sin embargo, recientemente se han publicado 8 estudios aleatorizados de QT/RT concomitante versus radioterapia sola. <sup>(4-11)</sup> Dos de esos estudios fueron llevados a cabo en estadios clínicos tempranos, uno como tratamiento adyuvante y el otro como tratamiento definitivo en estadios IB2. <sup>(7,8)</sup> Siete de los ocho estudios consistentemente demostraron la superioridad del tratamiento combinado en términos de período libre de enfermedad y supervivencia, además es notable la reducción no sólo de las recurrencias pélvicas sino también de las sistémicas.

Los datos de los 5 estudios en conjunto han llevado al panel de expertos del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI) a recomendar el uso de quimioterapia concomitante en todas las pacientes (evidentemente cuya condición médica lo permita) con tumores localmente avanzados (del IB2 al IVA). Sin embargo queda a consideración el esquema de quimioterapia a utilizar. Los resultados de los estudios sugieren que el cisplatino semanal es menos tóxico e igualmente efectivo que los regímenes que utilizan 5-FU junto con el platino por lo que este esquema sería el más recomendable.

## 2.2 EFECTOS DE LA QT/RT CONCOMITANTE

Si bien actualmente la QT/RT concomitante es el tratamiento estándar en cáncer de cérvix localmente avanzado, aún falta por investigar sobre todo en cuanto a los efectos tóxicos durante y después del tratamiento. Es muy difícil aún generar conclusiones al respecto puesto que en los estudios utilizan diferentes regímenes de QT. La leucopenia es la principal toxicidad encontrada por el tratamiento combinado y se reporta del 4-47% como se muestra en la tabla 2. <sup>(2,7-11)</sup> La toxicidad gastrointestinal comprende principalmente la náusea y el vómito, especialmente con el uso del cisplatino, se reporta de 9% - 12% de los pacientes. <sup>(2,7-15)</sup> La diarrea puede ser un problema después de administrar 5 FU y/o cisplatino en 8-10%. <sup>(7, 11,15)</sup>

**Tabla 2. TOXICIDAD DE LA QT CON EL USO DE CISPLATINO EN ESTUDIOS INTERNACIONALES <sup>(2)</sup>**

<b>Toxicidad aguda</b> Durante los 90 días después de la radioterapia	Toxicidad hematológica y gastrointestinal. Leucopenia (4- 47%) Náusea y vómito (9-12%) Diarrea (8-10%)
<b>Toxicidad crónica</b>	Estudios piloto demuestran severa toxicidad gastrointestinal. La toxicidad urinaria va del 0-15% en algunas revisiones. Sin relevancia a largo plazo. No hay conclusiones

En el Instituto Nacional de Cancerología de México (INCan) se realizaron estudios en los que se evaluó la toxicidad aguda durante la QT/RT concomitante en pacientes con Ca.Cu. tratadas con carboplatino. Los resultados del estudio se muestran en la tabla 3. <sup>(16,17)</sup>

**Tabla 3. TOXICIDAD AGUDA DE LA QT/RT CONCOMITANTE CON EL USO DE CARBOPLATINO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA (INCan) DE MÉXICO <sup>(16,17)</sup>**

<b>Toxicidad</b>	<b>Grado (g)</b>	<b>Porcentaje de pacientes</b>
<b>Leucopenia</b>	g1 y 2	60-66%
	g3 y 4	12-33%
<b>Neutropenia</b>	g1 y 2	50-60%
	g3 y 4	5%
<b>Plaquetopenia</b>	g1 y 2	17%
<b>Nausea y vomito</b>	g1 y 2	90-100%
	g3 y 4	10%
<b>Diarrea</b>	g1 y 2	50-80%
	g3 y 4	2-17%
<b>Cistitis</b>	g1 y 2	40-83%
<b>Radioepitelitis</b>	g1 y 2	17%
	g3 y 4	17%

Entre los efectos crónicos más importantes se encuentran la cistitis y proctitis crónica, es realmente desalentador que en pacientes que han obtenido respuesta clínica y patológica completa se presenten éstas complicaciones.

Actualmente un pequeño estudio piloto con RT hiper-fraccionada en combinación con cisplatino y 5-FU, reportó 10% de toxicidad tardía gastrointestinal que consistió en sangrado rectal, fístula entero-cutánea, y obstrucción del intestino delgado, en este estudio se reportó fibrosis vesical en 4% de las pacientes. <sup>(2, 12,13)</sup> Algunos autores reportan toxicidad tardía a 3 y 4 años después de terminar la RT convencional externa y braquiterapia (sin QT) proctitis g2 en 30% y g4 15%, la dosis de radioterapia parametrial según lo reportado en algunos estudios es un factor pronóstico independiente para mayor toxicidad. <sup>(18)</sup>

En la tabla 4 se muestran los resultados de un estudio de Maduro, el cual midió la toxicidad aguda y crónica de la RT. <sup>(2)</sup>

**Tabla 4. TOXICIDAD GUDA Y TARDÍA DE DE LA RADIOTERAPIA <sup>(2)</sup>**

<b>Esquema</b>	Radiación externa seguida de al menos dos sesiones de braquiterapia. Dosis total de 80Gy. Tiempo máximo de 55 días
<b>Toxicidad aguda</b> Durante los 90 días después de la radioterapia	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proctitis, tenesmo, diarrea, fístula, estenosis y ulceración (66%)</li> <li>2. Cistitis, fístula y ulceración (27%)</li> <li>3. Toxicidad dérmica local (20%)</li> <li>4. Vaginitis, sequedad vaginal, estenosis, dispareunia, necrosis, ulceración, piometra, etc (12%)</li> </ol>
<b>Toxicidad crónica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se incrementa de manera proporcional al tamaño del tumor y con una escala de Karnofsky baja.</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cistitis y proctitis</li> <li>2. Síntomas GI: isquemia crónica y fibrosis. Malabsorción y obstrucción/hemorragia, ulceración rectal, proctitis y fístula</li> <li>3. Síntomas urinarios</li> <li>4. Toxicidad del tracto reproductivo: impacto en el desempeño sexual y la función ovárica</li> <li>5. Acelera el proceso aterosclerótico. Claudicación intermitente.</li> </ol>

En el INCan en estudios previos con RT convencional y braquiterapia se ha reportado proctitis g2-g3 en 30%. <sup>(19)</sup>

### 2.2.1 TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

La toxicidad gastrointestinal tardía es especialmente atribuida a insuficiencia vascular (isquemia crónica) y fibrosis. El daño crónico de la radioterapia sobre el intestino se traduce en varios fenómenos tales como síndrome de mala absorción, obstrucción del intestino delgado, proctitis crónica y la formación de fístulas. Los hallazgos radiológicos encontrados se traducen en ulceración. <sup>(20)</sup>

Aunque la toxicidad gastrointestinal puede ocurrir muchos años después de la RT, muchos pacientes desarrollan síntomas los dos primeros años después del tratamiento, el síndrome de mala absorción y el síndrome de obstrucción intestinal

son las complicaciones más frecuentemente presentadas ocurriendo en los dos primeros años después del tratamiento, se presentan en 2% a 3% de las pacientes. <sup>(21,22)</sup> En un análisis de 1784 pacientes con estadio clínico (E.C.) IB2 tratadas con RT, la obstrucción del intestino delgado se presentó en 3.9% a 5 años, 4.3% a 10 años y 5.3% a 20 años. Las pacientes que fueron a laparotomía previa tuvieron mayor riesgo de desarrollar esta complicación y la edad no afectó en la incidencia de esta complicación. <sup>(23, 24)</sup>

Los tipos de toxicidad que más comúnmente se ha encontrado en el intestino grueso consiste en hemorragia, ulceración rectal, proctitis y fístula, el período de latencia es de 6 a 18 meses los pacientes con proctitis presentan tenesmo, diarrea, constipación, disfunción del esfínter anal, mucosidad y sangrado rectal. <sup>(22,24)</sup>

Los cambios morfológicos encontrados específicamente en proctitis consisten en:

- a) El epitelio superficial; se encuentran básicamente cambios inflamatorios que consisten en criptitis por la migración de leucocitos a través de la pared de las criptas de la pared intestinal y la acumulación de eosinófilos y granulocitos.
- b) En las glándulas rectales exhiben infiltración de la pared profunda de las glándulas por neutrófilos segmentados, colección de eosinófilos en el lumen de las glándulas, pérdida celular, y migración apical nuclear.
- c) En el estroma de la lámina propia en la mucosa rectal; se demuestra inflamación importante. <sup>(25)</sup>

Es importante señalar que se ha identificado la producción de algunas interleucinas en pacientes con proctitis, tales como la IL2, IL6, e IL8. <sup>(26)</sup> Existen otras formas de medir la disfunción intestinal ocasionada por el tratamiento. Se ha utilizado el examen de ácidos biliares en las heces, se puede medir la absorción de la vitamina B12 en el íleo terminal, el examen de lactosa manitol revela el grado de inflamación y disfunción, el examen de H<sub>2</sub> con glucosa indica sobrecrecimiento bacteriano e infección. <sup>(22, 24)</sup>

Por otro lado actualmente existen otras pruebas para identificar inflamación gastrointestinal. Numerosas proteínas derivadas de leucocitos demuestran resultados promisorios como biomarcadores de respuesta inflamatoria colorectal, incluyendo proteína eosinofílica cationica, elastasa de leucocitos, esterasa de leucocitos, mieloperoxidasa, isoenzimas, lactoferrina, lipocalin neutrofílica humana, entre otros. <sup>(27)</sup> Recientemente se ha medido la **CALPROTECTINA** como predictor de inflamación colorectal. La calprotectina, que son leucocitos derivados de proteínas; puede ofrecer algunas ventajas basadas en sus características biológicas, específicamente es un polipéptido trimérico no glicosilado de 36.5kDa que constituye más del 60% de las proteínas citosólicas, encontradas en neutrófilos y macrófagos. La liberación extracelular eficiente de la calprotectina natural es promovida por localización extraliposomal. Adicionalmente la calprotectina es estable, por 7 días, lo cual es parcialmente explicado por su propiedad antimicrobiana. Estudios tempranos han demostrado que la calprotectina fecal ha demostrado ser un marcador que se eleva en pacientes con enfermedades inflamatorias gastrointestinales. En un estudio realizado se valoraron los niveles de calprotectina fecal para predecir inflamación colorectal en pacientes con diarrea crónica, referidos por colonoscopia en una muestra de 110 sujetos, se concluyó que los niveles de calprotectina se asocian a inflamación colorectal con una P muy significativa ( $P=0.0001$ ). <sup>(28-31)</sup>

Esta complicación se ha tratado con sucralfato con pobres resultados, otros han utilizado misoprostol con resultados alentadores, también se han utilizado esteroides y mesalamina, oxígeno hiperbárico, coagulación termal; sin embargo, actualmente no hay un manejo estándar establecido para esta complicación. En algunos casos el tratamiento quirúrgico es la mejor opción. <sup>(32,33)</sup>

Las fístulas rectovaginales se presentan en 1% a 3% de los pacientes tratados con RT, puede ser una complicación secundaria al tratamiento y en otros casos, es secundario a la misma enfermedad en estadios clínicos avanzados (IVA).

La náusea y el vómito generalmente son consecuencia de la QT y tiene múltiples mecanismos de acción que consisten en:

1. Estimular el centro del vómito localizado en la formación reticular lateral de la médula y el área quimiorreceptora en el área postrema.
2. También influye la implicación de varios neuroreceptores tales como el papel de la serotonina (5-hidroxytriptamina).
3. Numerosas sustancias conocidas causan emesis, incluyendo dopamina, morfina e histamina.

### **2.2.2 TOXICIDAD UROLOGICA.**

El tracto genitourinario (vejiga, uretra y uréter), responden a la RT y produce diferentes síndromes. <sup>(34)</sup> La toxicidad tardía vesical parece ser el resultado de daño celular endotelial. <sup>(35-36)</sup> El riesgo de desarrollar severas complicaciones tales como hematuria, estenosis uretral y fístula vesicovaginal. El riesgo relativo a 20 años de desarrollar toxicidad urinaria grado 3 y 4 es de 6.2%. Una tercera parte de los pacientes desarrollan toxicidad moderada un año después de la RT. En otro estudio se demostró un periodo de latencia hasta de 18 meses. <sup>(21)</sup> En cuatro estudios, dos prospectivos y dos retrospectivos, las complicaciones urinarias moderadas a severa varían de 7% a 9%. <sup>(7, 10, 21,37)</sup>

Varias modalidades de tratamiento se han empleado para aliviar estos síntomas urinarios. La disuria se ha manejado con fenazopiridina. <sup>(29)</sup> La frecuencia urinaria se ha tratado con antiespasmódicos tales como oxibutina, propantelina e imipramina. <sup>(21,38)</sup> Para las estructuras uretrales se ha realizado la incisión endoscópica o reparación quirúrgica abierta. <sup>(21)</sup> La hemorragia es tratada con cistoscopia y cauterización selectiva seguida de irrigación con varios agentes tales como aluminio, nitrato de plata, formalina diluida y domoso. <sup>(39-41)</sup> El oxígeno hiperbárico es otra opción de tratamiento para la cistitis hemorrágica. <sup>(29, 42, 43)</sup> Algunos

pacientes pueden requerir de derivación urinaria y las fístulas vesicovaginales pueden ser corregidas quirúrgicamente. <sup>(29)</sup>

### **2.2.3 OTROS EFECTOS TOXICOS SECUNDARIOS A RADIOTERAPIA**

Se ha relacionado con otros tipos de toxicidad, no menos importantes, entre las que se observan toxicidad en el sistema reproductor femenino tales como deterioro del interés sexual en 49%, pérdida de la lubricación en 46%, pérdida del orgasmo en 49%, dolor en 36%, estenosis vaginal de 3% a 54 % y disfunción ovárica. <sup>(44)</sup>

Entre otras complicaciones se encuentra el hematometra, lo cual en algún momento dado puede ser necesario tratar con cirugía y antibióticos. <sup>(44)</sup>

Otros estudios mencionan que los sitios más sensibles para desarrollar cáncer asociado con la radiación son los sitios expuestos tales como mama, tiroides, y médula ósea. <sup>(45)</sup>

### **2.3 EFECTO DE LA TOXICIDAD SOBRE LA CALIDAD DE VIDA.**

En 1995 Bruner y Wasserman enfatizaron la importancia de la calidad de vida (buen estado de salud mental, físico y social) en pacientes que sobreviven al cáncer. <sup>(46)</sup> Un estudio realizado en el año 2000 evaluó la calidad de vida de 118 pacientes con CA.Cu. en estadios avanzados, tratadas con radioterapia comparadas con 236 pacientes controles. Las pacientes tratadas con radioterapia no alcanzan la misma calidad de vida dos años después del tratamiento que las pacientes del grupo control. <sup>(47)</sup> Otro estudio de 83 pacientes en estadios clínicos IB tratadas con cirugía, radioterapia o la combinación de ambas alcanzaron un estado premórbido del 40%, y disminuyó su nivel de actividad. Su estado psicológico así como sus problemas físicos se correlacionó con su estado de actividad sexual. <sup>(48)</sup>

### **2.3.1 QLQ-C30 INSTRUMENTO UTILIZADO POR LOS ESTUDIOS CLINICOS INTERNACIONALES PARA EVALUAR LA CALIDAD DE VIDA**

En 1986, se inició un programa de investigación en la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC); con el propósito de desarrollar e integrar un programa para evaluar la calidad de vida de las pacientes que sufren de cáncer (sobre todo de cérvix y mama) antes y durante el tratamiento.

Esta situación surge porque en la práctica se ha observado que la enfermedad además de provocar estragos físicos importantes en la persona produce un deterioro en el área psicológica y social que le impide realizar sus actividades cotidianas.

Empero, la calidad de vida es algo subjetivo que depende de la historia de la paciente, su contexto y la capacidad de adaptarse a su nueva forma de vida al enfrentar la enfermedad; por lo que es difícil desarrollar un instrumento que pueda medir cuantitativamente y de una manera estandarizada la calidad de vida. El QLQ-C30 tiene la característica de asesorar el impacto que la enfermedad y su tratamiento causa en el funcionamiento de la paciente en las áreas tanto física como psicológica y social. Por ello el cuestionario está compuesto de 30 puntos incorporados en nueve escalas:

✚ Cinco escalas en cuanto al funcionamiento:

1. Físico.- puntos del 1 al 5
2. Limitaciones para trabajo diario.- puntos 6 y 7
3. Pensamiento.- puntos 20 y 25
4. Emocional.- puntos 21 al 24
5. Social.- puntos 26 y 27

✚ Tres escalas que determinan los síntomas:

1. Fatiga.- puntos 10, 12, 18
2. Nausea y vómito.- puntos 14 y 15
3. Dolor.- puntos 9 y 19

4. Disnea.- punto 8
5. Problemas de sueño.- punto 11
6. Pérdida de apetito.- punto 13
7. Constipación.- punto 16
8. Diarrea.- punto 17
9. Impacto económico.- punto 28

#### **Y una escala Global de Salud y Calidad de Vida.**

Dos preguntas acerca de estado físico y calidad de vida que se miden por medio de una escala del 1 al 7 (Anexo 4).<sup>(49-53)</sup>

Un estudio australiano evaluó el cuestionario administrándolo antes y durante el tratamiento a 346 pacientes con diagnóstico de cáncer (la mayoría de cérvix), con QT o RT indicado, participando instituciones de 13 ciudades; de los 346 pacientes el 88%, es decir, 305 lo completaron y los otros 41 se perdieron en el seguimiento, 12 murieron y los demás se encontraban demasiado enfermos para seguir. El tiempo en el que el cuestionario se contesta por completo es de 12 minutos y la mayoría de los pacientes no necesitó ayuda para contestarlo.<sup>(49)</sup>

La consistencia interna de las escalas del cuestionario está respaldada por el Coeficiente alfa de Cronbach's, con un coeficiente mayor o igual a 0.70 antes o durante el tratamiento.<sup>(50)</sup>

La validez se da en tres aproximaciones:

1. Se observa examinando la correlación que se da entre las escalas que conforman el QLQ-C30.
2. Que el cuestionario pueda discriminar entre subgrupos de pacientes que difieren de su estatus clínico: el escenario de la enfermedad (local, loco-regional o metastásica), estado de aparición inicial, pérdida de peso y nivel de toxicidad durante el tratamiento formándose grupos de baja, moderada y alta.
3. Ver los cambios en el estado de salud durante el tiempo, por ello la aplicación antes o al empezar el tratamiento y la otra durante el periodo del tratamiento.

Además, la validez fue altamente consistente en su aplicación multicultural, para angloamericanos, norte de Europa y sur de Europa. <sup>(51)</sup>

Para las 5 escalas de funcionamiento y la de escala global de calidad de vida mientras el puntaje es más alto representa un mejor nivel de funcionamiento (rango de 0 a 100); empero para las escalas orientadas hacia el síntoma mientras el puntaje es más alto corresponde a un alto nivel de manifestación del síntoma (rango de 0 a 100). <sup>(53)</sup>

En conclusión los resultados respaldan que el QLQ-C30 es consistente y puede ser utilizado para medir la calidad de vida de las pacientes con diagnóstico de cáncer en escenarios de investigación clínica multicultural, en pacientes de estudios fase II y III. <sup>(54)</sup>

## 2.4 PROBIÓTICOS

La palabra probióticos proviene del griego y significa “a favor de la vida” se definen como microorganismos vivos que ejercen una acción benéfica sobre la salud del huésped al ser administrado en cantidades adecuadas. <sup>(55,56)</sup>

La historia de los probióticos se remonta a una versión persa del antiguo testamento (Génesis 18:8) donde se atribuía la longevidad de Abraham al consumo de “leche agria”; ya en el siglo 76 a. C., donde un historiador romano, Plinio, recomendaba la administración de lácteos fermentados para tratar la gastroenteritis <sup>(57,58)</sup> En 1908 Elie Metchnikoff atribuyó la longevidad de ciertas poblaciones balcánicas al consumo de lácteos fermentados, que contenían lactobacillus que reducirían las toxinas producidas por las bacterias intestinales, promoviendo la salud y prolongando la vida; con esto ganó un premio Nobel y el reconocimiento como el descubridor de los probióticos. <sup>(59)</sup>

Más tarde Lilly y Stillwell (1965) los definen como una sustancia secretada por los microorganismo que estimulan el crecimiento de otros (en contraposición a los “antibióticos”). Sperti (1971) dice que son extractos de tejidos que estimulan el crecimiento microbiano; mientras Parker los concibe como organismos y sustancias, las cuales contribuyen al balance microbiano intestinal; acercándose un poco a la definición actual. Fuller (1989) los describe como un microbio vivo en la comida que trae un efecto benéfico principalmente al animal, mejorando su equilibrio microbiano intestinal. <sup>(57,59)</sup>

### 2.4.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PROBIÓTICOS

El intestino humano es el hábitat natural de una población numerosa, diversa y dinámica de microorganismos, principalmente bacterias, que se han adaptado en la vida en las superficies mucosas o en la luz del intestino. El término “microbiota” se refiere a la comunidad de microorganismos vivos reunidos en un nicho ecológico determinado. 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 de alimentos, bebidas, etc.

La población microbiana del intestino humano incluye unos 100 billones de bacterias de unas 500 a 1000 especies diferentes. El estómago y el duodeno albergan un reducido número de microorganismos que se adhieren a la superficie mucosa o en tránsito, por lo regular menos de  $10^3$  células bacterianas por gramo de contenido. 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 e íleon aumenta progresivamente, desde alrededor de  $10^4$  en el yeyuno hasta  $10^7$  UFC (unidades formadoras de colonias)/g de contenido en el extremo ileal, con un predominio de aerobios Gram negativos y algunos anaerobios obligados.<sup>(60)</sup>

No todos los microorganismos son considerados como probióticos, ya que es necesario cumplan con los siguientes criterios:<sup>(55, 61, 62)</sup>

- ✚ Ser habitante normal del intestino humano.
- ✚ No ser patógeno ni toxigénico.
- ✚ Sobrevivir al medio ácido del estómago y al efecto de la bilis en el duodeno.
- ✚ Tener la capacidad de adhesión a células epiteliales.
- ✚ Adaptarse a la microbiota intestinal sin desplazar la microbiota nativa ya existente.
- ✚ Producir sustancias antimicrobianas y tener capacidad para aumentar de modo positivo las funciones inmune y las actividades metabólicas.

Por otro lado tenemos a los **Prebióticos**, término que fue introducido por Gibson y Roberfroid definiéndolos como ingredientes alimentarios no digeribles como inulina y fructoolisacáridos que afectan beneficiosamente al huésped, estimulando el crecimiento o actividad de bacterias intestinales útiles como es el caso del *bifidobacterium* del colon.<sup>(62)</sup> Para considerarse una sustancia como prebiótico, esta debe ser de origen vegetal, formar parte de un conjunto muy heterogéneo de

moléculas complejas, no ser digeridas por las enzimas digestivas, ser parcialmente fermentada por las bacterias colónicas y ser osmóticamente activa. <sup>(61)</sup>

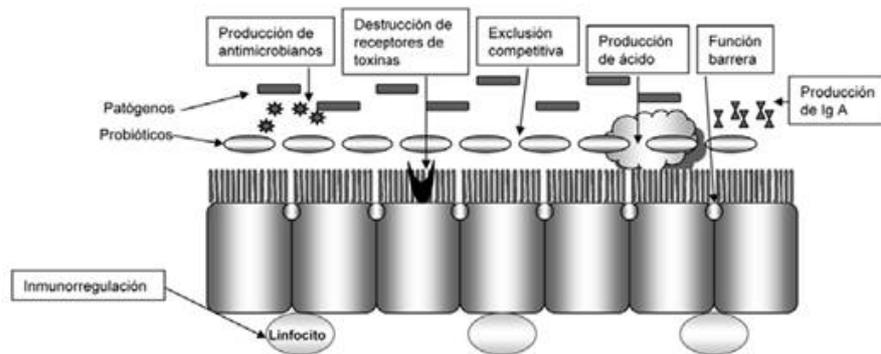
**Simbióticos** son productos que contienen pre y probióticos e implica sinergia entre los dos, aumentando los beneficios del huésped. Este término se reserva para productos donde los componentes prebióticos selectivamente favorecen a los componentes probióticos. <sup>(55)</sup>

De igual forma los probióticos son clasificados por su especie como se muestra en el anexo 1.

#### **2.4.2 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS PROBIÓTICOS**

- ✚ Producen sustancias antimicrobianas como ácido láctico y otros ácidos de cadena corta, metabolitos como peróxido de hidrógeno, diacético y bacteriocinas. Estos compuestos reducen el número de células viables, afectan el metabolismo bacteriano o la producción de toxinas.
- ✚ Disminuyen el pH intestinal favoreciendo el crecimiento de organismos beneficiosos.
- ✚ Aumentan la resistencia a la colonización por competir con patógenos para unirse a los sitios de adhesión en la superficie del epitelio intestinal.
- ✚ Compiten por nutrientes contra los organismos patógenos.
- ✚ Estimulan la respuesta inmune.

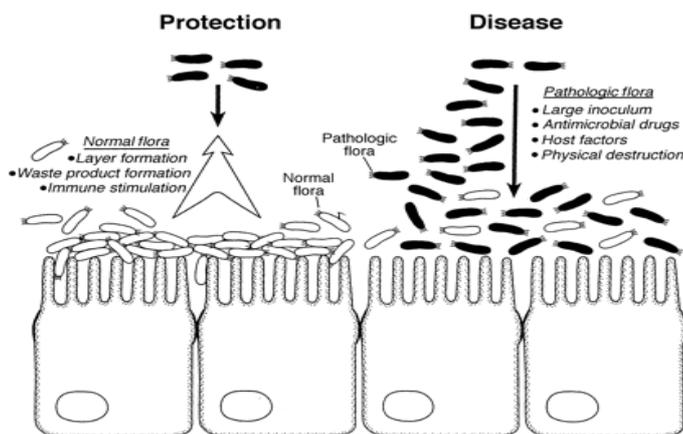
Evidencias recientes sugieren que la estimulación de la inmunidad innata y adquirida protegen contra la enfermedad intestinal. Estos microorganismos pueden alertar al sistema inmune y favorecer el rechazo de agentes infecciosos estimulando la producción de inmunoglobulina A (IgA) activando macrófagos e incrementado interferón gamma (INF- $\gamma$ ) y citoquinas proinflamatorias. <sup>(55, 56, 62)</sup>



**Fig.1** Mecanismo de actividad de los probióticos. <sup>(59)</sup>

### 2.4.3 APLICACIONES DE LOS PROBIÓTICOS SOBRE LA SALUD

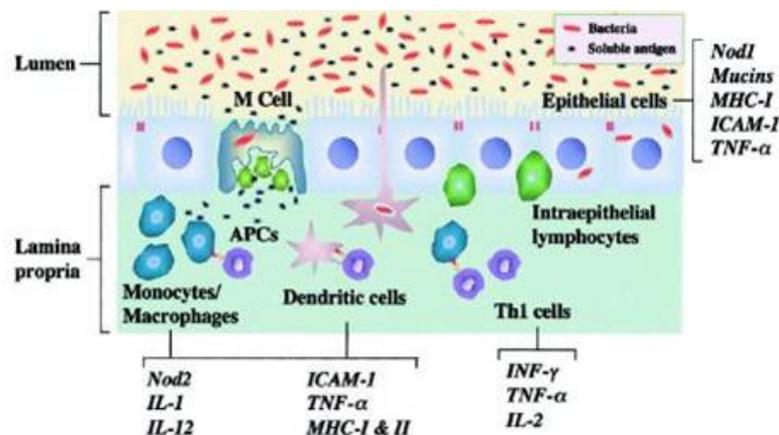
Los probióticos han tenido un gran impacto durante los últimos años en la práctica clínica debido a los efectos benéficos que se observan en la salud del ser humano. (Anexo 2). Estos influyen en el sistema inmunológico principalmente, en el tracto gastrointestinal, en el sistema genito urinario femenino, en alergias, cáncer, infecciones posquirúrgicas; siendo los mas estudiados sus efectos antidiarreicos tanto en recién nacidos, niños y adultos, lo cual se muestra en el anexo 3. <sup>(55, 59, 61 63-66)</sup>



**Fig. 2** Mecanismo de la terapia blanco de probióticos para modular la respuesta inmune a los antígenos de la dieta durante el curso de una alergia inflamatoria del intestino.

### 2.4.3.1 FUNCIÓN INMUNOLÓGICA DE LOS PROBIÓTICOS

- ✚ Promoción de la barrera de defensa endógena del intestino.
- ✚ Promoción de la barrera de defensa no inmunológica en el intestino incluyendo normalización o incremento de la permeabilidad intestinal y alteración de la microecología intestinal.

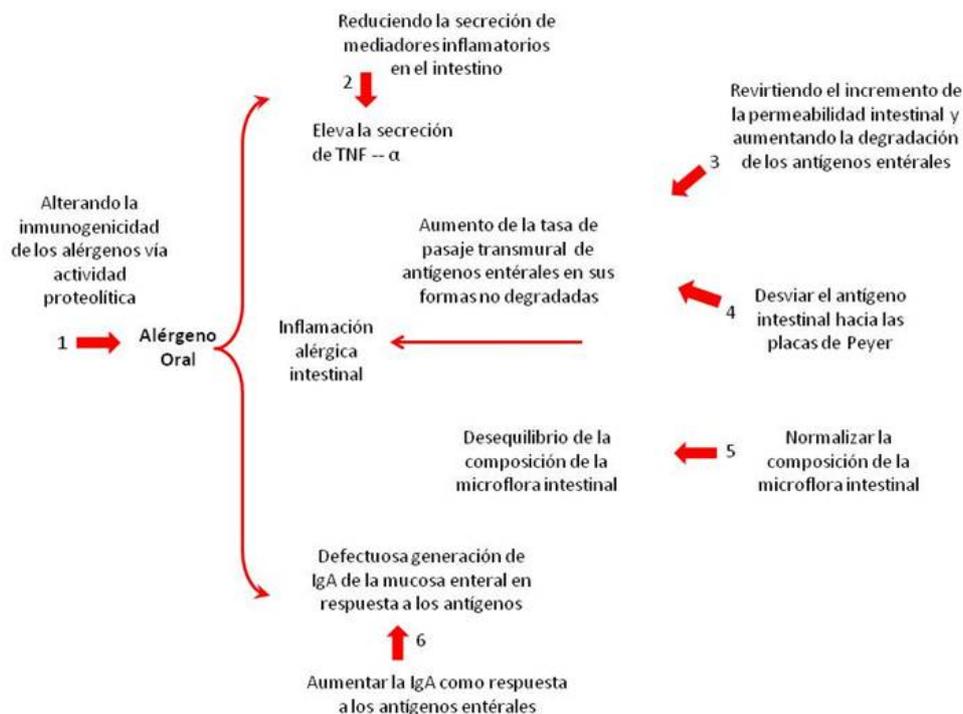


- ✚ Mejora la barrera inmunológica intestinal, aumenta la respuesta de la inmunoglobulina A (IgA) y alivia la respuesta inflamatoria. <sup>(65, 66)</sup>
- ✚ **Fig. 3** Papel de las células M y las células epiteliales en el sistema inmune intestinal.

### 2.4.3.2 EFECTOS SOBRE EL TRACTO GASTROINTESTINAL

- ✚ Disminución en las diarreas (diarrea causada por virus, bacterias patógenas, alergias o uso de antibióticos).
- ✚ Infecciones y complicaciones por *Helicobacter pylori*, a través de un efecto gastro-protector de la mucosa estomacal, probablemente a través de la inducción de prostaglandinas endógenas en respuesta a la producción de elevadas cantidades de ácido láctico en el estomago.

- ✚ Disminución del riesgo de enterocolitis necrotizante neonatal (ECN). Estudios realizados en modelos experimentales indican que el suplemento por vía oral de *B. infantis* o *Saccharomyces bouladii* reducen los riesgos de desarrollar la enfermedad a través de dos posibles mecanismos: la exclusión competitiva del patógeno debido a la colonización del intestino por la bacteria probiótica y/o por la inhibición de los mediadores proinflamatorios a nivel intestinal. (56, 66)



**Fig. 4** Esquema de los efectos de los probióticos sobre el sistema inmune del individuo.

#### 2.4.3.3 EFECTO ANTICANCERIGENO DE LOS PROBIÓTICO

- ✚ Disminuyen enzimas fecales (glicosidasa,  $\beta$ -glucuronidasa, azoreductasa y nitroreductasa).
- ✚ Inhiben formación de células tumorales.
- ✚ Algunas bacterias se unen o inactivan al carcinógeno. (63-67)

#### 2.4.3.4 EFECTO HIPOCOLESTEROLEMICO DE LOS PROBIÓTICOS

Desde la antigüedad en la tribu Massai se observó una disminución al valor promedio en los niveles de colesterol sérico, debido a que el alimento base de esta tribu era la leche fermentada y una cepa silvestre de *Lactobacillus* que llevaba a cabo un proceso de fermentación natural.

Esta hipótesis aun sigue en investigación ya que algunos estudios publicados no han comprobado que llegue a disminuirlo; mientras Taranto y colaboradores en el 2000 observaron que al administrar el *L. reuteri* CRL 1098, a una dosis muy baja de forma terapéutica y preventiva ( $10^4$  UFC/día) en un modelo animal experimental hipercolesterolémico, disminuían los niveles de colesterol total de un 38 a un 20%, los triglicéridos de un 35 a un 22%, al mismo tiempo aumentó la razón de HDL/LDL de 18 y 12% en cada lipoproteína; cuyo mecanismo por el cual ocurre aún es desconocido. <sup>(56)</sup>

Lin y colaboradores realizaron dos estudios, un ensayo piloto sin placebo y otro ensayo controlado- placebo. En el ensayo piloto se le administró vía oral a 23 sujetos tabletas que contenían  $3 \times 10^7$  UFC de *L. acidophilus* (ATCC 4962) y *Lactobacillus bulgaricus* (ATCC 33409) diariamente por 16 semanas; mientras que 15 sujetos no recibieron tabletas. Se les tomó una muestra de sangre antes, a las 7 semanas y la semana 16 después de comenzar el estudio. El colesterol sérico del grupo control permaneció estable a 4.9 mmol/L; mientras que los niveles de colesterol del grupo experimental disminuyó de 5.7 a 5.3 mmol/L después de 7 semanas ( $p < 0.05$ ) y a 5.4 mmol/L después de 16 semanas ( $p < 0.05$  comparada con la línea de base y la semana 7). <sup>(67)</sup>

El mecanismo por el cual los probióticos disminuyen el colesterol a la fecha aún es desconocido; se cree que podría deberse a: asimilación del compuesto por la bacteria, por fenómenos fisicoquímicos y/o por la actividad hidrolasa de sales biliares del probiótico. <sup>(56)</sup>

#### **2.4.3.5 EFECTO DE LOS PROBIÓTICOS SOBRE LAS INFECCIONES DEL TRACTO GENITO URINARIO FEMENINO**

Estudios *in vitro* muestran que ciertas especies de *Lactobacillus* presentes en la microbiota vaginal tienen efecto protector por la producción de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) con actividad microbicida contra patógenos que alteran este microambiente. <sup>(55)</sup> El concepto de restaurar los *Lactobacillus* de la microbiota vaginal como barrera para prevenir infecciones fue introducido por el urólogo canadiense Andrew Bruce en 1970, desde entonces investigaciones extensivas han mostrado que ciertas cepas de *Lactobacillus* son capaces de colonizar la vagina siguiendo el uso de supositorios vaginales, reduciendo el riesgo de infecciones del tracto genitourinario, vaginitis, vaginosis bacteriana y el riesgo de mortalidad infantil. <sup>(66)</sup>

#### **2.4.4 USO DE PROBIÓTICOS EN PACIENTES TRATADOS CON RADIOTERAPIA**

La diarrea es un efecto adverso constante de la irradiación a la pelvis, que disminuye la calidad de vida de los pacientes con cáncer tratados con esta modalidad.

Existe un estudio aleatorizado doble ciego realizado en Hungría, que evaluó la eficacia de los *Antibiophilus* en la disminución de la diarrea en pacientes que reciben RT por enfermedades malignas en pelvis y abdomen, incluyó 206 pacientes, con cáncer de útero, ovarios, próstata, recto y otras neoplasias de abdomen bajo. Midieron el tiempo que tardan los pacientes de cada grupo para usar un medicamento de rescate, en este caso loperamida, los movimientos intestinales y la consistencia de las heces. Los resultados aunque no fueron significativamente estadísticos mostraron una tendencia a disminuir la diarrea con el uso de *Antibiophilus* como se muestra en la tabla 5. <sup>(68)</sup>

**Tabla 5. Resultados del Estudio para Evaluación de la Eficacia y Seguridad del Antibiofilus Versus Placebo <sup>(68)</sup>**

Grupo placebo	Grupo probiótico
<b>Uso de loperamida al tener diarrea</b>	
48% después de 125 Horas	35% después de 138 Horas
<b>Movimientos intestinales</b>	
Disminución al final del tratamiento P = 0.10	Disminución mayor que en placebo pero sin diferencia significativa
<b>Consistencia de las heces</b>	
50% normales	58% normales

En otro estudio italiano del 2002 se comparó a 95 pacientes con RT sola a la pelvis contra 95 pacientes con RT y probióticos (VSL-3); a los 2 grupos se les estandarizó una dieta normal en fibra, baja en hidratos de carbono simples y lípidos; demostró que el uso del preparado de VSL-3 disminuyen la intensidad de la diarrea, lo que se muestra en la tabla 6. El preparado estaba constituido por 450 billones/g de bacterias viables liofilizadas; consistentes en 4 cepas de *Lactobacillus: casei, plantarum, acidophilus* y *delbruekii bulgaricus*; 3 cepas *Bifidobacterium: longum, breve* e *infantis* y por una cepa de *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*. <sup>(69)</sup>

**Tabla 6. Grado de Intensidad de la Diarrea en los Dos Grupos del Estudio <sup>(69)</sup>**

Toxicidad	Grupo A (RT sola)	Grupo B (RT + VSL-3)
Evaluados	93 (97.6%)	95 (100%)
Toxicidad	52 (50.6%)	36 (30.5%)
Diarrea g4	12 (21.4%)	0 (0%)
Diarrea g3	16 (33.3%)	7 (3.8%)
Diarrea g2	11 (23.8%)	20 (65.3%)
Diarrea g1	9 (14.2%)	9 (30.7%)

Finalmente un estudio que realizó Delia en el 2007 evaluó el uso de un preparado de probióticos (VSL-3) para la prevención de la diarrea en pacientes que recibieron radioterapia posoperatoria de cáncer de recto, sigmoideas o cervicouterino. Se midió

severidad de diarrea, número de movimientos intestinales por día y el uso de loperamida como tratamiento de rescate. Los resultados se muestran en la tabla 7.  
(70)

**Tabla 7. Resultados del Estudio de VSL-3 contra Placebo <sup>(70)</sup>**

	<b>Grupo placebo</b>	<b>Grupo probióticos</b>	
<b>Enteritis y colitis</b>			
Pacientes	124	77	<b>P &lt; 0.001</b>
Porcentaje	51.8 %	31.6	
<b>Diarrea grado 3 y 4</b>			
Pacientes	69	8	<b>P &lt; 0.05</b>
Porcentaje	55.4	1.4	
<b>Tiempo de uso de loperamida</b>			
Horas	86 ± 6	122 ± 8	<b>P &lt; 0.001</b>

## **2.5 LACTOBACILLUS CASEI SHIROTA (LcS)**

En 1930 el Doctor Minoru Shirota, logró aislar del intestino delgado humano *Lactobacillus casei* y tras varios años de investigación fortaleció la cepa a los jugos gástricos y biliares. Durante 5 años dedicó su tiempo a innovar una bebida a la que se pudiera adicionar LcS, para 1935 inventó una bebida láctea fermentada Yakult.

El consumo de esta bebida confiere siguientes beneficios:

- ✚ Ayuda a prevenir el estreñimiento y la diarrea.
- ✚ Controla la reproducción de las bacterias nocivas dentro del intestino.
- ✚ Ayuda a modular el sistema de defensa natural del organismo, fortalece la resistencia a las infecciones y puede contribuir a evitar el cáncer de colon.
- ✚ Ayuda a evitar la formación de toxinas dentro del intestino.

Cada frasco contiene más de 8,000 millones de *Lactobacillus casei* Shirota ( $1 \times 10^9$  UFC); este producto se elabora a partir de leche descremada que se fermenta con LcS; se le agrega azúcar y concentrados naturales de naranja y limón. Su contenido nutricional se muestra en la tabla 8.

**Tabla 8. Contenido nutricional de este producto por cada frasco de 80 mL<sup>(71)</sup>**

<b>Contenido Energético</b>	<b>55 Kcal.</b>
Proteínas	1.00 gr
Bacterias Lácticas	100,000,000/ml
Lactosa Residual	1.20 g
Glucosa (Dextrosa)	0.16 g
Sacarosa	13.3 g
Índice Glucémico	38.8 u
Sodio	9.6 mg
Potasio	38.4 mg
Grasa	0.02 g
Colesterol	No detectado
Calcio	35.19 mg

Durante otras investigaciones realizadas en el Instituto Central de Investigaciones Microbiológicas de Yakult fundado por el Doctor Minoru Shirota, en 1978 se descubre que LcS tiene efectos antitumorales; en 1993 se hace una demostración del efecto de la administración oral del LcS en la prevención de tumores experimentales recurrentes.<sup>(71)</sup>

Se han realizado estudios sobre esta cepa y los efectos que tiene sobre la salud; los mecanismos de acción aún siguen en estudio. Entre los efectos estudiados recientemente son los que actúan sobre el sistema inmune y la actividad de las células NK.

En un estudio realizado reciente se demostró que el LcSF tiene un efecto benéfico sobre la actividad de las células NK; el estudio consistió en evaluar a dos grupos de estudio, un grupo de voluntarios sanos de adultos de mediana edad (entre 30-45 años) y otro grupo de adultos mayores (entre 55-75 años) con niveles bajos en la actividad de células NK; el grupo experimental ingirió vía oral durante tres semanas diariamente una bebida láctea fermentada que contenía  $1 \times 10^4$  de LcS, y las del grupo control tomaron una bebida láctea semejante en sabor y color, no fermentada, sin la cepa de LcS; se tomaron 5 muestras sanguíneas durante el estudio en ambos grupos (antes de tomar la bebida, una y tres semanas después de comenzar a tomar la bebida, tres semanas y dos meses después de terminar la ingesta); se demostró un incremento en la actividad de las células NK durante el tratamiento y tres semanas después de la ingesta en el grupo de los adultos de mediana edad; mientras que el grupo de los adultos mayores no mostró un aumento significativo en los niveles de actividad de las células NK, sin embargo los mantuvo estables y evitó que disminuyeran. <sup>(72)</sup>

### 3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

El cáncer de cérvix es el más frecuente y la principal causa de muerte en México, responsable de aproximadamente el 25% de muertes por cáncer en mujeres en edad reproductiva por año. Actualmente, el tratamiento estándar en estadios clínicos localmente avanzados consiste en QT/RT concomitante, esta ha demostrado una disminución en el riesgo de muerte de 16% y un aumento de supervivencia en 12%. Sin embargo la toxicidad aguda y crónica se ha reportado en 30% en el rectosigmoides, 27% urológica, 27% en piel, 20% de toxicidad ginecológica, náusea y vómito se han reportado en un 80-90%, diarrea de 50-80% y toxicidad hematológica 60%, la cual varía dependiendo del radiosensibilizador utilizado. El mecanismo de acción de la toxicidad de la quimioterapia y radioterapia concomitante es múltiple, dependiendo del tejido blanco, específicamente a nivel de mucosas existen 4 fases:

- a) Fase I: inflamatoria vascular; en la cual después de la administración de la radioterapia, algunas citoquinas son liberadas del epitelio y del tejido conectivo adyacente tales son el factor de necrosis tumoral alfa que causa daño directo al tejido en su fase inicial, la interleucina 6 y 1 que incrementa la respuesta inflamatoria e incrementa la vascularidad subepitelial, lo cual se exagera con la quimioterapia concomitante.
- b) Fase II: Epitelial; la radiación produce un efecto negativo sobre la proliferación celular y por lo cual tiene un gran impacto en la división celular del epitelio del aparato gastrointestinal lo cual se incrementa en las células del campo de radiación y se manifiesta con un marcado eritema, aumento de vascularidad, y disminución del grosor epitelial.
- c) Fase III: Ulcerativa; cuando el tejido llega a ser atrófico, la renovación celular es prácticamente nula y, deja por lo tanto un trauma funcional (extrínseco) y ulceración, que es magnificada por algunas citocinas (factor intrínseco). Esta, es la fase más sintomática, debido a los factores previamente mencionados y

a la colonización bacteriana secundaria, generalmente mixta, pero más frecuentemente por Gram negativos.

d) Fase IV: Reparación; Cuando la radioterapia es concluida el tejido de reparación vuelve a la normalidad con la proliferación epitelial, diferenciación y renovación de de glóbulos blancos y el control local de la microbiota.

#### 4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En México muere una mujer cada dos horas a causa del Ca.Cu. Actualmente el tratamiento estándar para el Ca.Cu es la QT/RT concomitante para cáncer en estadios localmente avanzados, el cual se presenta en la mayoría de las mujeres mexicanas diagnosticadas. Esta terapia causa una toxicidad importante a nivel inmunológico, gastrointestinal, genitourinario y local, repercutiendo en la calidad de vida de las pacientes durante el tratamiento, lo que ocasiona el abandono del tratamiento e influyendo en la curación y supervivencia de las pacientes.

El tratamiento para la toxicidad gastrointestinal, en proctitis es de sucralfato, el cual ha tenido pobres resultados, en otros casos con resultados más alentadores se ha utilizado misoprostol, esteroides y mesalamina, oxígeno hiperbárico y coagulación termal; sin embargo actualmente no se cuenta con un tratamiento estándar para esta complicación. Este tratamiento conlleva a otras complicaciones como toxicidad ósea, sangrado gastrointestinal e incontinencia fecal; por lo que es de gran importancia disminuir los efectos tóxicos de la QT/TR concomitante.

Los probióticos contribuyen al balance de la microbiota gastrointestinal, tienen efecto inmunológico local y sistémico, con la disminución de los procesos inflamatorios y aumento de efectos antimutágenicos, disminuye infecciones vaginales y genitourinarias, por lo cual pueden ayudar a disminuir los efectos tóxicos del tratamiento y por ende mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Delia realizó 2 estudios sobre el uso de probióticos y la diarrea inducida por RT; en un estudio evaluó 190 pacientes que recibieron RT a pelvis; los separo en 2 grupos: control que ingirió placebo y el experimental ingirió una bebida denominada VSL-3 que contiene  $10^{12}$  bacterias/g (4 cepas de *Lactobacillus*, 3 de *Bifidobacterium* y 1 de *Streptococcus*). Evaluó el porcentaje de pacientes que presentaron diarrea y la intensidad de esta, demostrando que el consumo de la bebida fermentada VSL-3 disminuyó la toxicidad causada por la RT. En otro estudio Delia incluyó 490 pacientes divididos en grupo control (placebo) y experimental (VSL-3) evaluó la severidad de la

diarrea (en grados de intensidad) y el tiempo en el que se uso loperamida; demostrando que el uso de VSL-3 disminuyó el tiempo de uso de loperamida y la intensidad de la diarrea causada por RT.

Otro estudio de Urbancsek, en el cual el principal objetivo fue evaluar la eficacia y tolerabilidad del *Lactobacillus rhamnosus* en pacientes que tienen diarrea de suave a moderada inducida por radioterapia. Demostró una tendencia a disminuir la diarrea con el uso de probióticos; sin embargo el criterio de inclusión para los pacientes no fue homogéneo en el tipo de cáncer.

Sin embargo no existe a la fecha ningún estudio donde se evalué la QT/RT concomitante con el uso de probióticos, ni se ha tomado una muestra de pacientes homogénea en tanto al tipo de cáncer, estadio, edad del paciente y género.

Desde el 2004 a la fecha se han realizado estudios en el Instituto Central Yakult para la Investigación Microbiológica donde se ha comprobado el *Lactobacillus casei* de la cepa Shirota (LcS) causa un equilibrio en el sistema inmune, después de ser ingeridas por el huésped son incorporadas dentro de las células M de las placas de Peyer y digeridas a una forma de componentes activos.

Por lo tanto en el Instituto Nacional de Cancerología se realizó esta investigación con la cepa LcS en pacientes con Ca.Cu. en estadio clínico IIB, en cuyas pacientes se evaluó la toxicidad aguda de la QT/RT concomitante a través de cuestionarios de toxicidad y calidad de vida, así como pruebas de laboratorio y marcadores de inflamación intestinal como la Calprotectina.

## 5. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia del *L. casei* Shirota en la disminución de efectos tóxicos de la QT/RT concomitante.

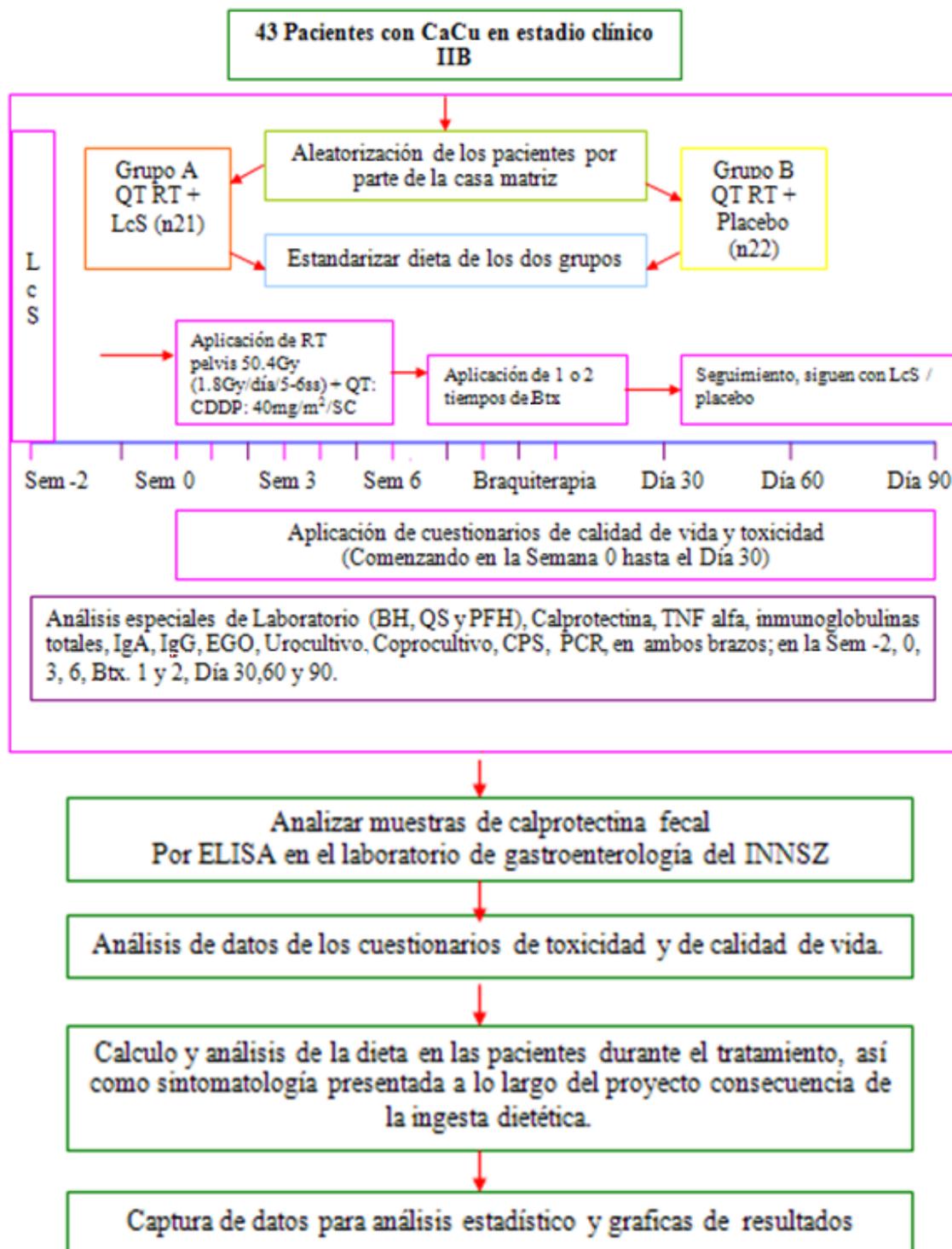
## 6. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ✚ Evaluar la eficacia de LcS para disminuir la toxicidad aguda, especialmente la toxicidad hematológica, genitourinaria y gastrointestinal a la QT/RT concomitante en pacientes con carcinoma cervical estadio clínico II B.
- ✚ Evaluar la eficacia de LcS sobre la calidad de vida de pacientes con carcinoma cervical localmente avanzado sometidas a radioterapia y quimioterapia concomitante.
- ✚ Evaluar la eficacia de LcS en la disminución de la inflamación intestinal en los pacientes con Ca.Cu en E.C. IIB a través del biomarcador de Calprotectina.

## 7. HIPOTESIS

El probiótico *L. casei* Shirota disminuye la toxicidad de la QT/RT concomitante, especialmente la toxicidad inmunológica, hematológica y gastrointestinal mejorando la calidad de vida de la paciente.

## 8. DISEÑO DEL ESTUDIO



## 8.1 MATERIAL Y MÉTODOS

Se invitaron a participar en el estudio 45 pacientes con Ca.Cu. en estadios clínicos IIB, con reporte histopatológico de cáncer epidermoide, adenocarcinoma o adenoescamoso, vírgenes a tratamiento previo, las cuales fueron evaluadas por 2 examinadores (gineco-oncólogos y radio-oncólogos) y en caso de desacuerdo fueron examinadas por un tercer examinador para llegar a un consenso en el estadio clínico. A todas las pacientes se les realizaron exámenes de laboratorios, tomografía axial computarizada, y cistoscopia en caso necesario. De estas 45 pacientes seleccionadas, dos pacientes no aceptaron participar en el estudio. Finalmente se obtuvo el consentimiento informado de 43 pacientes a las cuales se les explicó el tratamiento, los procedimientos del estudio, y las posibles complicaciones secundarias. Una, de 43 pacientes, fue eliminada antes de iniciar la maniobra del estudio por poco apego al protocolo. En total se analizaron 42 pacientes, 21 pacientes en el grupo de LcS y 21 pacientes en el grupo de placebo, asignadas aleatoriamente, con los siguientes criterios de selección:

### 8.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Confirmación histológica de cáncer cérvicouterino estadificado como IIB.
2. Histología epidermoide, adenoescamoso, adenocarcinoma y carcinoma de células vidriosas.
3. Sin tratamiento previo.
4. Tener enfermedad medible.
5. Edad entre 18 y 70 años.
6. Función hematológica, renal y hepática normales, de acuerdo a:
  - Hemoglobina (Hb) igual o mayor de 10 g/L (los pacientes podrán transfundirse previo al tratamiento y ser incluidos una vez que alcancen 10 g/dL de Hb.
  - Leucocitos mayores o igual a 4,000/mm<sup>3</sup>.
  - Plaquetas igual o mayores a 100,000/mm<sup>3</sup>.
  - Bilirrubina total menor de 1.5 veces el valor normal.

Transaminasas menores de 1.5 veces el valor normal.

Creatinina menor o igual a 1.2

7. Rx de tórax normal.
8. Consentimiento informado (Anexo 5).

### **8.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Pacientes con carcinoma de células pequeñas u otras histologías raras
2. Pacientes con ganglios paraaórticos menores o igual a 1 cm
3. Pacientes con enfermedad no medible.
4. Tratamiento concomitante con otra droga experimental.
5. Embarazo o lactancia.
6. Enfermedades mentales.
7. Pacientes con reacciones de hipersensibilidad a los lactobacillus previamente documentado.
8. Pacientes diabéticos ó glucemia superior a 145 mg/dL.
9. Condiciones sociales, familiares o geográficas que sugieran un pobre apego al estudio.

### **8.1.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

1. Evidencia de progresión de la enfermedad durante el tratamiento
2. Si el investigador considera que el paciente se beneficiaría más de otra terapia.
3. Si el paciente lo solicita.
4. Por toxicidad inaceptable.
5. Por embarazo.
6. Paciente que no tolere la vía láctea fermentada, lo cual se evaluará en las dos semanas previas a iniciar el tratamiento oncológico.

## 8.2 ASIGNACIÓN DEL TRATAMIENTO

Después de la selección de la muestra de población de estudio, fueron asignados a uno u otro de los grupos cohortes (grupo LcS ó grupo Placebo) en forma aleatoria, en bloque, esto fue realizado por una tercera persona que no participo en la aplicación de maniobras a las pacientes. Debido a que el estudio fue doble ciego. A cada paciente le correspondió un sobre cerrado el cual contenía un número impar o par. El número impar correspondió al grupo LcS (QT/RT concomitante + LcS) y el número par correspondió al grupo B (QT/RT concomitante + placebo). Por la naturaleza del tratamiento, ni el investigador, ni la paciente conoció el grupo del tratamiento durante el estudio.

Esta tercera persona no involucrada directamente en la medición de las variables en el estudio conoció el brazo al cual corresponde la paciente, en caso de toxicidad extrema y efectos adversos, por seguridad de la paciente.

## 8.3 PROCEDIMIENTOS

- ✚ A ambos grupos se les estandarizó la dieta según los cuestionarios diseñados para este estudio, dos semanas previas antes de iniciar la maniobra en estudio, hasta el final del estudio (día 90).
- ✚ A ambos grupos se les administro la bebida láctea fermentada con *L. casei* Shirota o placebo en los tiempos señalados por el servicio de oncología médica e investigación clínica del INCan.
- ✚ Los cuestionarios de la dieta se llevaron a cabo en el servicio de nutrición del INCan en los tiempos señalados.
- ✚ Los cuestionarios de calidad de vida, se llevaron a cabo en los tiempos señalados por el servicio de investigación clínica del INCan.
- ✚ Los cuestionarios de toxicidad se llevaron a cabo, en los tiempos señalados en el servicio de oncología médica e investigación clínica.

- ✚ El tratamiento de QT/RT concomitante, se llevo a cabo en el servicio de oncología médica y radio-oncología desde el inicio del tratamiento hasta finalizar el tratamiento.
- ✚ La aplicación de braquiterapia se llevo a cabo en el servicio de radio-oncología.
- ✚ El seguimiento de las pacientes en tiempos señalados se llevo a cabo en el servicio de oncología médica e investigación clínica.
- ✚ Las mediciones de laboratorio generales, y recolección de muestras se llevo a cabo en el servicio de oncología médica e investigación clínica y básica.
- ✚ La medición de las muestras de calprotectina se llevo a cabo en servicio de laboratorio de gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

## **8.4 SELECCIÓN DE DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO**

### **8.4.1 LACTOBACILLUS CASEI SHIROTA (LcS)**

Se administró la bebida láctea fermentada contra placebo, vía oral diariamente tres veces al día, antes y/o después de los alimentos de las pacientes. A ambos grupos, se les administró el tratamiento (LcS o placebo), 2 semanas antes de iniciar la QT/RT concomitante a dosis señaladas (1 frasco), tres veces al día en ambos grupos cohortes, hasta el día 90, después de braquiterapia.

Cada envase de la bebida láctea contenía 80 mL,  $1 \times 10^9$  UFC de LcS contra placebo 80 mL que contenía una bebida similar en color, y sabor sin bacilos.

### **8.4.2 QUIMIOTERAPIA (QT)**

En cuanto a la quimioterapia se utilizó el tratamiento estándar que actualmente consiste en quimioterapia y radioterapia concomitante con cisplatino a dosis de  $40 \text{ mg/m}^2/\text{S.C.}$  en ambos grupos cohortes. La quimioterapia se administró a las pacientes de forma externa (no hospitalizados) semanalmente por 6 semanas.

La forma de administración consistió en lo siguiente:

- ✚ Zofran 8 mg antes de iniciar la quimioterapia.
- ✚ Dexametasona 1 amp. de 8 mg antes de iniciar la quimioterapia.
- ✚ Solución fisiológica 1000 cc durante 1 hora.
- ✚ Solución fisiológica de 500 cc y dosis/ m<sup>2</sup>/S.C de cisplatino + 125 ml de manitol durante 30 min.
- ✚ Solución fisiológica 1000 cc durante 1 hora.

### 8.4.3 RADIOTERAPIA (RT)

Todas las pacientes recibieron radioterapia externa a la siguiente dosis:

1. La radioterapia externa se aplicó en los cuatro campos estándar (AP, PA y dos laterales) en una técnica de caja y una fuerza de energía < 6 meV para una fuerza de energía ≥ 6 meV, se aplicaron dos campos paralelos (AP y PA). La radiación se aplicó a dosis total de 50.4 Gy en 28 fracciones: 1.8 Gy/día por 5 días a la semana por 6 semanas. el tiempo, la dosis y el fraccionamiento son factores muy importantes y durante el tratamiento se corrigieron de acuerdo a las tablas de Orton y Ellis (1973, 1974).
2. Se usó acelerador lineal mediante la técnica isocéntrica.
3. En la técnica de caja, los campos anterior y posterior, tuvieron como límites los siguientes: superior; entre I4-I5; inferior; agujeros obturadores o si hay extensión tumoral. laterales: 1.5cm por fuera de la línea nominada.
4. Los campos laterales pélvicos los márgenes superiores e inferiores fueron similares a los de campos anterior y posterior. El límite anterior correspondió a la parte posterior del pubis y posterior a la altura de S3, y debe incluir al menos 1-2 cm de pared anterior del recto.
5. En caso de incremento a parametrio (S), el campo debe cubrir dicha extensión parametrial, teniendo cuidado de que el límite externo fuera el mismo que para los campos pélvicos, mientras que el superior se colocó a nivel del promontorio, el interno en puntos A, que corresponden a 2 cm, lateral al orificio externo cervical y el inferior se coloca en agujeros obturadores o 1-2 cm, arriba de los mismos.

#### **8.4.4 BRAQUITERAPIA**

La braquiterapia se realizó con aplicaciones intracavitarios de tipo fletcher suit delclos o similares. Incluyó la sonda uterina y los colpostatos vaginales.

1. Las técnicas para la inserción intracavitaria fueron consideradas como un procedimiento de cirugía menor.
2. Las inserciones intracavitarias se hicieron con analgesia / anestesia que permitió una adecuada inserción y empaquetamiento vaginal.
3. Sólo se realizó una aplicación con cesio 137, en caso de baja tasa de dosis (LDR). En un tiempo de 1-5 semanas después de finalizar la radioterapia externa.

La dosis de braquiterapia con tasa de baja dosis fue de 30 Gy a puntos A.

#### **8.4.5 AJUSTE DE DOSIS**

La dosis de LcS contra placebo, no se modificó para ningún grupo de cohorte, sin embargo la QT/RT para LcS contra Placebo, se retrazó una semana con cualquier toxicidad hematológica o no hematológica grados 3 y 4, excepto náusea, vómito y alopecia. Cuando la toxicidad no se resolvió en una semana, la aplicación se retrazó hasta dos semanas. Y cuando la toxicidad persistió se suspendieron las dosis subsecuentes y el paciente solo recibió la radioterapia; esto solo se presento en un paciente.

#### **8.5 EVALUACIÓN DE CALIDAD DE VIDA**

A todas las pacientes se les aplico el cuestionario QLQC-30 para el cáncer versión I, (a conveniencia del investigador y estipulado en el protocolo). En el estudio se les realizaron 11 cuestionarios de toxicidad, de los cuales 6 correspondían a los ciclos de QT/RT, 2 a los tiempos de braquiterapia y 3 a los meses de seguimiento. En los cuales al ser analizados se puede observar una tendencia en la disminución de la toxicidad gastrointestinal y leucopenia en las pacientes que toman LcS durante los ciclos de quimioradioterapia.

La calidad de vida se evaluó por el cuestionario QLQC-30, desarrollado por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), grupo de estudio de QLQC-30 (Anexo 4).

Este cuestionario mide los aspectos generales y específicos de calidad de vida en el cáncer y las características del mismo fueron mencionadas previamente en los antecedentes.

Este cuestionario usualmente se completa en 12 minutos y la mayoría de los pacientes no requieren ayuda para contestarlo, sin embargo resultó una condición que fue difícil de cumplir en nuestro medio, por el grado de escolaridad de las pacientes en el estudio. Este cuestionario se contestó en nuestro medio con ayuda de una tercera persona que leyó y contestó las preguntas conjuntamente con la paciente. Por otro lado el tiempo de duración de aplicación osciló entre 30 y 45 minutos por cada cuestionario en cada una de las pacientes en los tiempos señalados. El tamaño de la muestra para este estudio fue a conveniencia del investigador.

Es importante mencionar que en las escalas de funcionamiento y escala global QOL, las puntuaciones altas representan mejor funcionamiento y estado de salud o de calidad de vida. En cambio, las puntuaciones altas para las escalas de síntomas e ítem adicionales reflejan mayor problema, que pueden afectar la calidad de vida. <sup>(74)</sup>

El promedio de los datos y las DS fueron calculados con la suma de escalas e ítems; se realizó una prueba de student para evaluar diferencias entre los subgrupos.

Calculado con el programa de análisis estadístico STATA v7.

## **8.6 EVALUACIÓN DE TOXICIDAD**

La toxicidad aguda se evaluó de acuerdo a los criterios de toxicidad aguda de la CCTOG, versión 2.

Evaluamos la toxicidad semanalmente durante la quimioradioterapia concomitante, desde la semana 1 a la semana 6, lo cual se repitió después del primer tiempo de

braquiterapia, segundo tiempo en caso de requerirlo, y en el día 30, 60 y 90 después del tratamiento de braquiterapia

## **8.7 ANÁLISIS DE CALPROTECTINA**

El análisis de calprotectina se realizó por medio de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Las muestras se guardaron en el INCAN a una temperatura de  $-70^{\circ}\text{C}$  para conservar la proteína, al finalizar el reclutamiento se llevaron al laboratorio de gastroenterología en el INCMNSZ, donde se analizaron por medio de la técnica de ELISA.

### **8.7.1 PROCEDIMIENTO**

Se extrajo 0.1 g de la muestra fecal de cada paciente y se colocó en un tubo erlenmeyer previamente etiquetado. Se homogenizó en un vortex por 30 segundos; las muestras se centrifugaron a 10 000 g a  $4^{\circ}\text{C}$  por 20 minutos después se extrajeron 5 mL del sobrenadante y se pasaron a un tubo eppendorf. Se realizó una dilución de 20  $\mu\text{L}$  con 98  $\mu\text{L}$  de buffer de dilución; se colocaron 50  $\mu\text{L}$  de solución estándar, control y la muestra en cada pozo correspondiente de la placa de ELISA. Se cubrió la placa con la hoja de lacre y se incubó a temperatura ambiente en un agitador horizontal por 45 min. Al terminar el tiempo de incubación se añadió 250  $\mu\text{L}$  de solución de lavado a cada pozo, se volteó la placa y sacudió para quitar el exceso de agua, realizando así 5 lavados. Se añadió 50  $\mu\text{L}$  de enzima conjugada a cada pozo. Se incubó la placa cubierta por la hoja de lacre en un agitador horizontal por 45 minutos y se realizaron nuevamente 5 lavados de igual forma (250  $\mu\text{L}$  de solución de lavado). Se añadieron 100  $\mu\text{L}$  de solución de sustrato a cada pozo con una pipeta multicanal. Se incubó la placa a temperatura ambiente por 30 minutos en la oscuridad hasta que el valor de la densidad óptica estándar, que es de 1000 ng/mL se acercó a 2.0 ng/mL. Por último se añadieron 100  $\mu\text{L}$  de solución stop a cada pozo con la

pipeta de multicanal y se leyeron los valores de densidad óptica por medio de un lector de ELISA a 405 nm.

Se multiplicó los resultados por 2.5 para convertir de ng/mL a mg/Kg.

En un adulto saludable los valores promedio de calprotectina son de 25 mg/Kg.

## **8.8 ANÁLISIS DE LA INGESTA DIETÉTICA Y SINTOMATOLOGÍA**

1. La dieta de las pacientes fue estandarizada antes de comenzar el proyecto en la semana -2 de acuerdo a su historia clínica nutricional (Anexo 6), sus necesidades energéticas, y a un cuestionario de frecuencia de alimentos (Anexo 7).
2. El promedio de las dietas fue de 1500 Kcal con una ingesta de 15 a 20g de fibra.
3. Se les dio una lista de alimentos permitidos (Anexo 9), así como ejemplos de menú en los que estaba calculada la ingesta de fibra no mayor a la permitida.
4. Se realizaron 5 planes de alimentación diferentes (Anexo 10), con ligeras variantes sin exceder el consumo de macro nutrientes y fibra para que las pacientes pudieran adecuarse a la dieta dependiendo de sus recursos económicos.
5. Las mediciones antropométricas se realizaron semanalmente con una báscula previamente establecida para todas las pacientes, plicómetro y cinta métrica.
6. Se tomó el peso (Kg) para evaluar la variación de este en todas las etapas del tratamiento y hacer comparaciones entre los grupos, así como evaluar el IMC. <sup>(75)</sup>
7. La circunferencia de Cintura y Cadera para identificar la distribución grasa y tipo de obesidad.

8. La complejión de cada paciente se evaluó de acuerdo a la anchura de codo con un bernier.
9. Los pliegues cutáneos para evaluar el porcentaje de grasa por medio de la fórmula de Durnin – Womersley <sup>(76)</sup>, para después evaluar si se encontraban dentro del percentil de grasa correspondiente a su edad y complejión.
10. Se usaron tablas de referencia elaboradas por Frisancho <sup>(77)</sup>, para la determinación del pliegue cutáneo bicipital (PCB) y el pliegue cutáneo tricipital (PCT). <sup>(78)</sup>
11. La ingesta dietética fue calculada por medio de frecuencias de alimentos semanales que se les realizaba a las paciente en cada visita.
12. Se calculo la ingesta de kilocalorías, gramos de proteínas, lípidos, hidratos de carbono y fibra referida por las pacientes.
13. Se utilizó el Sistema Mexicano de Equivalentes elaborada por Pérez Lizaur, y colaboradores <sup>(79)</sup> para tal efecto.
14. Igualmente cada semana se les realizaba un cuestionario de sintomatología por alimentos, para saber si presentaban algún problema gastrointestinal.
15. Se realizaron indicadores bioquímicos que determinaron el estado de nutrición, utilizando la concentración de albúmina sérica y la cuenta de linfocitos. <sup>(80)</sup>

## **8.9 PRUEBAS DE LABORATORIO**

No más de 10 días antes de incluir al paciente en el estudio se realizaron los siguientes exámenes de laboratorio.

- ✚ Biometría hemática completa con diferencial.

- ✚ Química sanguínea completa: bilirrubinas, fosfatasa alcalina, TGO, TGP, BUN, glucosa, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, A/G, PFH.

En la semana -2, 0, 3 6, 8 después de la braquiterapia, (en caso de administrarse 2 tiempos de braquiterapia, se realizaron los estudios después de terminar cada tiempo de braquiterapia), en el día 30, 60, y 90.

- ✚ Biometría hemática completa con diferencial
- ✚ Velocidad de sedimento globular
- ✚ Química sanguínea completa: bilirrubinas, fosfatasa alcalina, TGO, TGP, BUN, glucosa, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, IG A/G.
- ✚ Proteína C reactiva
- ✚ Examen general de orina
- ✚ Coproparasitoscópico (CPS)
- ✚ Coprocultivo y urocultivo
- ✚ Calprotectina fecal

Durante la QT/RT concomitante:

- ✚ Registro de transfusiones.
- ✚ Biometría hemática semanal y química sanguínea.
- ✚ Registro de toxicidad semanal.
- ✚ Registro de calidad de vida (Anexo 4) semanalmente durante la quimioterapia y radioterapia concomitante.

## 9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

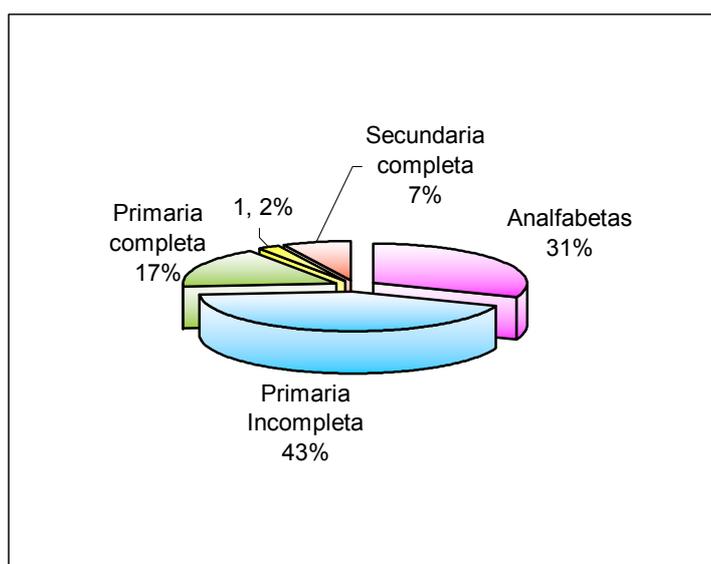
### 9.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS PACIENTES

Se analizaron 42 pacientes, 21 en el grupo de LcS y 21 en el grupo de placebo. La mediana de edad para el grupo de probióticos fue de 56.28 años, (rango de 38 a 71 años). La mediana de edad para el grupo de placebo fue de 50.80 años con un rango de 40 a 64 años de edad, lo cual no mostró una significancia estadística.

El reporte histopatológico más frecuente fue el cáncer epidermoide en 37 (88%) de las pacientes y 5 (12%), con reporte histopatológico de adenocarcinoma. el promedio de karnofsky de las pacientes para ambos grupos fue de 90%, y oscilo entre 80 - 90%. El tamaño del tumor fue de 23.5 cm  $\pm$ 1.6 para el grupo de LcS y de 23.6 cm  $\pm$ 1.5 con un rango de 20 a 26 cm para el grupo de placebo. El nivel de escolaridad de las pacientes se encontró de la siguiente forma: analfabetas 13 (30.95%), primaria incompleta 18 (42.86%), primaria completa 7 (16.67), y secundaria incompleta 1 (2.38%), secundaria completa 3 (7.14%).

En la figura 5 podemos observar la clasificación de escolaridad de las pacientes por grupo.

**Figura 5.** Escolaridad de las pacientes del estudio por grupo.



Las pacientes provenían de diferentes estados de la república; la distribución se encontró como se muestra en la Tabla 9.

**Tabla 9.** Reporte de la procedencia de las pacientes incluidas al estudio

<b>Estado</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
<b>Chiapas</b>	2	4.8
<b>D.F.</b>	8	19.0
<b>Guerrero</b>	2	4.8
<b>Hidalgo</b>	4	9.5
<b>México</b>	15	35.7
<b>Morelos</b>	4	9.5
<b>Oaxaca</b>	2	4.8
<b>Puebla</b>	1	2.4
<b>Tamaulipas</b>	1	2.4
<b>Tlaxcala</b>	1	2.4
<b>Veracruz</b>	2	4.8

El promedio de hemoglobina para el grupo de probióticos fue de 13.3 mg/dL, DS de 2.1, y para el grupo placebo de 13.5 mg/dL con DS de 2.20 y P no significativa; el promedio de glucosa para el grupo de LcS fue de 103.05mg/dL, DS 10.4 y para el grupo placebo de 107.6 mg/dL, DS de 15.13.

El peso de las pacientes en el grupo de LcS fue de 66.23 Kg DS 12.11 (45 -91 Kg) y en el grupo de placebo fue de 69.95 DS 13.73 (46-103 Kg).

## 9.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE CALIDAD DE VIDA

Para su análisis, se llevo a cabo una transformación lineal de “0-100” de las escalas de los resultados del cuestionario QLQC- 30 de la EORTC de acuerdo al manual de puntuación de la EORTC.

Estos resultados se señalan a continuación en la tabla 10.

**Tabla 10. Resultados de Calidad de Vida con el Cuestionario QLQC-30 V1**

	Semana 1		Semana 6		Braquiterapia		Día 90	
	X (DS)	X (DS)	X (DS)	X(DS)				
	Plac	LcS	Plac	LcS	Plac	LcS	Plac	LcS
<b>QL2</b>	57.5 (19)	56.3 (14)	59.5 (21)	45 (17)	65.5 (18)	43.9 (21)	82 (15)	71.8 (25)
<b>PF2</b>	64 (27)	60 (25)	74.6 (33)	62 (27)	77.1 (22)	56.8 (31)	83 (21)	87 (27)
<b>RF2</b>	72.5 (34)	75 (25)	86.4 (38)	75 (22)	83.3 (24)	68.4 (29)	92.1 (18)	86 (28)
<b>EF</b>	61.7 (29)	62.9 (25)	72.7 (25)	47.9 (28)	77.8 (26)	59.6 (37)	81.6 (21)	65.7 (30)
<b>CF</b>	80.8 (26)	75 (22)	88.6 (32)	67.5 (22)	91.3 (16)	64.9 (31)	87.7 (18)	68.5 (31)
<b>SF</b>	84.2 (37)	70 (29)	78.8 (38)	72.5 (28)	92.1 (117)	66.7 (34)	97.4 (9)	75.9 (34)
<b>FA</b>	43.9 (22)	40 (27)	38.9 (28)	55 (25)	26.5 (15)	52.6 (30)	13.5 (15)	30.9 (33)
<b>NV</b>	45.8 (25)	33.3 (29)	37.9 (32)	35 (30)	11.1 (18)	18.5 (21)	1.8 (5)	4.6 (12)
<b>PA</b>	35.8 (30)	22.5 (38)	19.7 (36)	30.8 (29)	9.5 (17)	17.5 (26)	11.4 (20)	22.2 (28)
<b>DY</b>	20 (25)	16.6 (27)	13.6 (35)	26.7 (26)	3.2 (10)	22.8 (35)	8.8 (15)	20.4 (32)
<b>SL</b>	38.3 (29)	21.7 (40)	31.8 (36)	31.7 (39)	22.2 (37)	36.8 (38)	10.5 (24)	29.6 (37)
<b>AP</b>	43.3 (35)	48.3 (37)	47 (35)	70 (35)	19 (29)	36.8 (36)	1.8 (7.6)	24.1 (39)
<b>CO</b>	30 (43)	50 (32)	31 (40)	38 (39)	16 (20)	23 (31)	8.8 (15)	15 (32)
<b>DI</b>	8.3 (25)	16.7 (18)	22.7 (39)	40 (33)	4.8 (11)	8.8 (21)	7 (17)	20.4 (34)
<b>FI</b>	55 (39)	28.3 (42)	39.4 (39)	28.3 (37)	30.2 (36)	29.8 (34)	22.8 (33)	35.1 (40)

Funcionamiento Físico (PF), el Rol (RF), Estado Emocional (EF), Social (SF), Cognitivo (CF), Fatiga (FA), Dolor (PA), Náusea/Vómito (NV), Disnea (DY), Pérdida de Apetito (AP), Insomnio (SL), Estreñimiento (CO), Diarrea (DY) , Impacto Financiero (FI), Escala Global de Salud/Calidad de Vida (global QOL).

En estos resultados observamos que no hubo diferencia significativa entre ambos grupos y lo atribuimos a varias consideraciones metodológicas del estudio. Estas consideraciones se señalan a continuación:

- 1) Utilización del cuestionario general de QLQ 30 versión 1, para el cáncer y no específicamente para medir la calidad de vida en Ca.Cu.
- 2) Las características socio-culturales de nuestras pacientes que no ayudan para medir la calidad de vida ejemplo escolaridad baja y que por lo tanto el cuestionario no es auto aplicable en nuestra población, entre otros factores como la dieta, cultura, y otros.
- 3) Los cuestionarios en nuestro estudio fueron realizados por ayuda de una tercera persona capacitada para esto, debido a que el 80% de nuestra población tuvo escolaridad de primaria ó primaria incompleta lo cual en principio pudiera sesgar los resultados del cuestionario.
- 4) Utilización de un cuestionario validado para pacientes mexicanas, sin embargo, no considerando las características socioculturales de nuestras pacientes.

Por esta razón, se procedió a comparar nuestra muestra con un estudio publicado por la EORTC (50), y se llegó a la conclusión de que pese a todas las consideraciones previamente citadas, no existió diferencia entre la población Europea y nuestra población. A continuación se anexa los resultados, motivo por los cuales se obtuvo esta conclusión en la tabla 11.

En esta tabla se observa que todas las escalas son diferentes comparadas con la población Europea durante la QT/RT concomitante, sin embargo, en el día 90, únicamente se observan diferencias predominantemente en la mayoría de síntomas gastrointestinales.

**Tabla 11. Resultados de calidad de vida del estudio contra EORTC.**

	EORTC			Este estudio: día 1				Este estudio: día 90			
	n	Med.	Sd	n	Med.	Sd	P	n	Med.	Sd	P
<b>QL2</b>	273	74.8	22.4	40	56	16.9	0.0001	38	77	21.2	0.56
<b>PF2</b>	240	88	17.8	40	62	26	0.0001	38	83	87.3	0.42
<b>RF2</b>	243	85	26.3	40	73.8	29.9	0.0001	38	89	23.9	0.378
<b>EF</b>	242	89	16.4	40	62.3	27	0.001	38	73.9	27.2	0.001
<b>CF</b>	238	80.3	20	40	77.9	24.6	0.002	38	78.4	26.9	0.34
<b>SF</b>	241	89	21.6	40	77.1	34.3	0.0001	38	86.9	26.7	0.59
<b>FA</b>	235	20.7	22.3	40	41	25	0.0001	38	21.9	26.9	0.76
<b>NV</b>	248	2.8	8.9	40	39.6	27.9	0.0001	38	3.1	9.4	0.84
<b>PA</b>	242	20.8	28.5	40	29.2	34.7	0.0001	38	16.7	24.8	0.39
<b>DY</b>	248	11.7	22.3	40	18	26.1	0.0001	38	14.4	25.5	0.49
<b>SL</b>	249	18.6	26.4	40	30	37.5	0.0001	38	19.8	32.8	0.804
<b>AP</b>	249	2.9	11.4	40	45	35.9	0.001	38	12.6	29.8	0.0003
<b>CO</b>	249	5.5	16.6	40	40	39.3	0.0001	38	11.7	25.1	0.048
<b>DI</b>	241	4.2	12.5	40	12	22.2	0.001	38	13.5	27.7	0.0006
<b>FI</b>	241	9.7	25.4	40	41	42	0.001	38	28.8	37.8	0.0001

Neil K Aaronson, Sam Ahmedzai, y colaboradores. Journal of the National Cancer;85:1993

Por los resultados obtenidos, se llegó a la conclusión de que el instrumento utilizado es un instrumento general para pacientes con cáncer pero no es específico para Ca.Cu. y por lo tanto, no es posible evaluar los síntomas más comunes de la QT/RT concomitante, por lo que consideramos pertinente un cuestionario más específico para este cáncer, es decir, la utilización del cuestionario QLQ CX24, para medir calidad de vida en pacientes con Ca.Cu., desarrollado por la EORTC, y publicado en el 2006, motivo por lo cual no se utilizó en este estudio. Por otro lado con estos resultados llegamos a la conclusión de que la escolaridad de nuestras pacientes no influyó en los resultados de la calidad de vida, debido a que en el día 90, todas las escalas fueron iguales a las del grupo Europeo y únicamente diferente en los síntomas más comunes provocados por la QT/RT concomitante.

### 9.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE TOXICIDAD CLÍNICA

La toxicidad clínica se obtuvo en los tiempos mencionados en el protocolo, mediante los criterios de toxicidad versión 2, en ambos grupos, en el placebo y en el de *L. casei* Shirota.

Se obtuvieron los siguientes resultados que se observan en las siguientes tablas 12,13 y 14.

**TABLA 12. Resultados de Toxicidad en Ambos Grupos en la Semana 3**

	Toxicidad semana 3						P
	<i>L. casei</i> Shirota			Placebo			
	Gdo. Tox	Num Pac.	%	Gdo. Tox	Num pac.	%	
<b>Vomito</b>	0	13	61.90	0	9	42.86	0.1848
	1	5	23.81	1	6	28.57	
	2	3	14.29	2	6	28.57	
<b>Constipación</b>	0	20	95.24	0	16	76.19	0.0783
	1	1	4.76	1	4	19.05	
				2	2	4.76	

En la tabla 12 podemos observar que la intensidad de la toxicidad gastrointestinal como el vómito y la constipación fue menor en el grupo tratado con LcS contra placebo, el grado de intensidad es importante ya que en el grupo de LcS se presenta de menor intensidad y menor número de pacientes. En esta semana no obtuvimos diferencias en otras toxicidades.

En la semana 6, obtuvimos resultados interesantes en cuanto a la toxicidad como se observa en la tabla 13, que el impacto en cuanto a la intensidad de la toxicidad especialmente gastrointestinal fue mayor en el grupo de placebo que en el grupo de LcS, y pese a que los resultados no fueron estadísticamente significativos en ambos grupos, se señala mayor tendencia a la intensidad de toxicidad en el grupo placebo, especialmente con náusea, vómito, deshidratación y diarrea.

**Tabla 13. Resultados de Toxicidad en Ambos Grupos con los Criterios de Toxicidad Versión 2, en la Semana 6.**

	Toxicidad semana 6						P
	<i>L. casei</i> Shirota			Placebo			
	Gdo. Tox	Num Pac.	%	Gdo. Tox	Num pac.	%	
<b>Vomito</b>	0	10	47.62	0	9	42.86	0.1546
	1	3	14.69	1	1	4.76	
	2	5	23.81	2	7	33.33	
	3	3	14.29	3	4	19.05	
<b>Deshidratación</b>	0	21	100	0	19	90.48	0.1522
				2	2	9.52	
<b>Diarrea</b>	0	14	61.90	0	14	66.67	0.1323
	1	4	19.05	1	3	14.29	
	2	2	19.05	2	2	9.52	
	3	0	0	3	2	9.52	
<b>Nausea</b>	0	13	61.90	0	7	33.33	0.0474
	1	3	14.29	1	3	14.29	
	2	5	23.81	2	11	52.38	

**Tabla 14. Resultados de Toxicidad en Ambos Grupos con los Criterios de Toxicidad Versión 2, en el Primer Tiempo de Braquiterapia**

	Braquiterapia 1						P
	<i>L. casei</i> Shirota			Placebo			
	Gdo. Tox	Num Pac.	%	Gdo. Tox	Num pac.	%	
<b>Leucocitos</b>	0	20	100	0	17	85	0.0752
				1	1	5	
				2	1	5	
				3	1	5	
<b>Neutrofilos</b>	0	20	100	0	19	95	0.3173
				2	1	5	
<b>Linfocitos</b>	0	17	85	0	13	65	0.2175
	2	1	5	2	6	30	
	3	2	10	3	1	5	

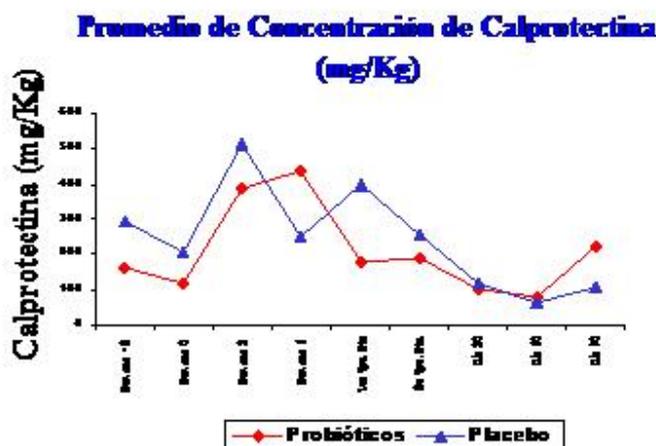
Es interesante señalar los resultados cuando finalizamos el tratamiento de QT/RT concomitante en el primer tiempo de braquiterapia mostrados en la tabla 14 observamos que el impacto en cuanto a toxicidad fue mayor a nivel inmunológico, es decir a nivel de leucocitos, neutrofilos y linfopenia. Se observó menor intensidad en inmunodepresión en el grupo de LcS que en el grupo de placebo, pese a que estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Por otro lado no hubo impacto en cuanto a la toxicidad gastrointestinal.

No es el objetivo del estudio, pero actualmente se lleva a cabo un seguimiento específico para determinar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de las pacientes, y por otro lado se piensa establecer el grado de proctitis, considerado como la toxicidad tardía en ambos grupos.

## 9.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE CALPROTECTINA

La calprotectina se analizó en los siguientes tiempos: en el día basal o menos 2, día cero, semana 3, semana 6, en el primer y segundo tiempo de braquiterapia, en el día 30, día 60 y día 90.

En los resultados de la tabla 15 podemos observar que los niveles de Calprotectina en los dos grupos de estudio de las pacientes se encuentran altos, lo cual nos podría indicar que el cáncer es un factor que ocasiona una inflamación intestinal que puede aumentarse con la QT/RT concomitante; sin embargo en el grupo de placebo durante todos los tiempos de medición encontramos una mayor elevación en comparación con el grupo de LcS.



**Figura 6.** Promedio de concentración de Calprotectina en las Pacientes con Ca.Cu. estadio Clínico II B en Diferentes Tiempos del Estudio

Se observó que existe una menor tendencia a presentar inflamación en el grupo de LcS, pese a que los resultados no fueron significativos debido al tamaño de la muestra.

Es importante señalar que en la semana 6 tuvimos valores mayores en ambos grupos especialmente en el grupo de pacientes de LcS, lo cual se atribuyó a infecciones concomitantes de vías urinarias en 2 pacientes.

**Tabla 15. Resultados de Calprotectina Durante los Tiempos Señalados en el Grupo de *L. casei* Shirota y en el Grupo Placebo**

CALPROTECTINA (mg/Kg)																
	Semana -2		Semana 0		Semana 3		Semana 6		1er Tiempo Btx		Día 30		Día 60		Día 90	
LcS.(A)/ Plac. (B)	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
<b>X</b>	162.67	297.03	119.54	208.56	389.14	515.09	435.64	250.08	182.65	399.85	104.88	122.0	80.76	66.08	225.71	110.87
<b>S</b>	269.43	649.42	193.14	247.33	528.14	658.1	383.69	347.98	271.35	709.75	212.51	162.35	89.77	83.39	449.65	191.48
<b>Valor máximo</b>	889.85	2396.84	868.46	777.16	1649.09	2154.74	1151.92	1233.1 2	909.1	909.1	973.12	563.98	277.83	393.79	1691.4	804.72
<b>Valor mínimo</b>	1.85	19.41	3.375	23.35	8.975	25.48	0.55	2	16.62	24.38	5.7	21.38	0.76	22.44	2.825	21.97
<b>P&lt;</b>	0.1983		0.1078		0.267		0.0563		0.112		0.3958		0.6928		0.1722	

## **9.5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DEL ESTADO DE NUTRICIÓN Y DE LA INGESTA DIETÉTICA**

Durante el estudio se analizaron 42 pacientes, 21 en cada grupo; evaluando el estado de nutrición individual, a través de indicadores clínicos, dietéticos, antropométricos y bioquímicos.

Los indicadores antropométricos fueron el peso y talla tomados por una báscula con estadímetro, con las cuales se calculó por fórmula el Índice de Masa Corporal (IMC):

$$\text{IMC} = \text{Peso (Kg)} / \text{Talla (m}^2\text{)}$$

Cuya interpretación es:

20-24.9 Kg /m<sup>2</sup> Peso Normal

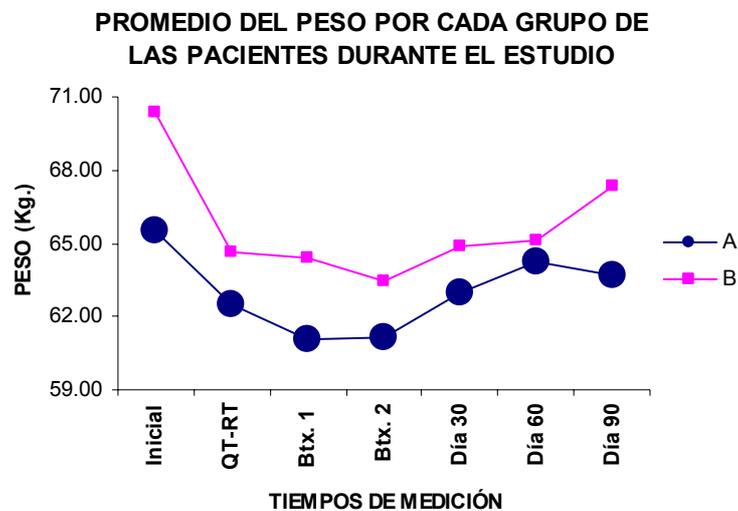
25-29.9 Kg/m<sup>2</sup> Sobrepeso

30-34.9 Kg/m<sup>2</sup> Obesidad grado I

35-39.9 Kg/m<sup>2</sup> Obesidad grado II

>40 Kg/m<sup>2</sup> Obesidad grado III

El peso de las pacientes fue medido durante diferentes tiempos del estudio; en la gráfica 2 podemos observar la variación en el promedio de peso (Kg) por grupo de estudio en las pacientes.



Grupo A = *L. casei Shirota*, Grupo B = Placebo

**Figura 7.** Promedio de peso (Kg) en las pacientes con Ca.Cu. IIB tomado en diferentes tiempos del estudio.

Esta gráfica muestra que desde el ingreso de las pacientes al estudio las del grupo B (placebo) tuvieron mayor sobrepeso y obesidad que las del grupo A (LcS); sin embargo ninguno de los grupos mostró una reducción en el IMC al final del tratamiento como se muestra en la tabla 16.

**Tabla 16.** IMC de las Pacientes con Ca.Cu. IIB por Grupo de Estudio al inicio y Terminó del Tratamiento

	CLASIFICACIÓN	INICIO TRATAMIENTO		TERMINO TRATAMIENTO	
		GRUPO LcS	GRUPO PLACEBO	GRUPO LcS	GRUPO PLACEBO
<b>IMC</b>	NORMAL	5	3	5	3
	SOBREPESO	3	6	4	7
	OBESIDAD 1	7	5	8	5
	OBESIDAD 2	4	2	2	1
	OBESIDAD 3	0	2	0	2

Donde podemos observar que en el grupo con placebo las pacientes tenían un mayor IMC al inicio y final tratamiento, no obstante en el grupo de LcS las pacientes al finalizar el tratamiento disminuyeron los niveles de obesidad.

De igual manera el porcentaje de grasa disminuyó más en las pacientes que tomaron LcS que en aquellas a las que se les dio placebo.

Las medidas de Circunferencia de cintura y cadera se tomaron para establecer el tipo de distribución corporal en la paciente.

$$\text{Índice Cintura/Cadera (ICC)} = \frac{\text{Circunferencia de cintura (cm)}}{\text{Circunferencia de cadera (cm)}}$$

\*Valores normales (Casillas y Vargas, 1993) ♀ entre 0.71 – 0.84.

Los índices mayores son equivalentes a una distribución de grasa tipo androide y un menor índice pertenece al tipo ginecoide.

La determinación de masa grasa corporal total, se realizó por medición de pliegues cutáneos; de acuerdo a la complejión de la paciente evaluada por la anchura de codo 99. De igual manera se utilizaron las tablas elaboradas por Frisancho para determinar el percentil del pliegue cutáneo bicipital (PCB) y tricipital (PCT).

La determinación del área muscular del brazo se calculó a partir de medir la circunferencia de brazo (CB) en centímetros y el pliegue cutáneo tricipital (CPT) por la siguiente fórmula, que se comparó con las tablas de referencia de Frisancho:

$$\text{♀ AMB} = \frac{(\text{CB} - \text{PCT})^2}{4\pi} - 10$$

El porcentaje de grasa corporal total se determinará mediante la fórmula de Durning – Womersley.

Para los indicadores bioquímicos, que determinan el estado de nutrición utilizamos la concentración de albúmina sérica y la cuenta de linfocitos.

#### **Clasificación de la Albúmina Sérica:**

< 2.1 g/dL Depleción severa

2.1 – 2.7 g/dL Depleción moderada

2.8 - 3.5 g/dL Depleción leve

### **9.6 ANÁLISIS DE LA INGESTA DIETÉTICA Y SINTOMATOLOGÍA DE LAS PACIENTES**

Pese a todo el esfuerzo del grupo de investigación, el apego de la dieta por múltiples factores, se limitó al 76% en el grupo de LCS y del 67% en el grupo del placebo, sin embargo obtuvimos resultados similares e interesantes en ambos grupos, como se observa en la tabla 17.

**Tabla 17. Resultados de la Ingesta de Macronutrientes en el grupo de LcS y Placebo**

LcS (A) Placb.(B)	Kcal.		Prot.		Líp.		HCO		Fibra	
	LcS	Placebo								
<b>X</b>	1262.77	1270.15	45.00	42.74	34.22	33.50	199.80	204.76	13.23	13.82
<b>S</b>	546.28	547.86	21.74	18.48	22.93	20.76	93.14	84.95	9.57	8.20
<b>Valor máximo</b>	3504.64	4425.57	124.15	110.87	145.83	134.82	630.61	562.90	47.50	44.05
<b>Valor mínimo</b>	161.78	197.00	1.38	10.15	0.96	6.68	28.92	47.00	0.28	2.60
<b>P &lt;</b>	<b>0.8955</b>		<b>0.3614</b>		<b>0.7879</b>		<b>0.6467</b>		<b>0.5597</b>	

Se puede observar que el promedio de la ingesta de kilocalorías en el grupo de placebo fue menor que en el de LcS, sin embargo no existe significancia estadística; el grupo de las pacientes con Placebo mantuvo en promedio una dieta alta en Hidratos de carbono lo cual se refleja claramente en el estado nutricional de las pacientes.

El requerimiento promedio de Kilocalorías no fue cubierto en su totalidad por las pacientes de ambos grupos, debido a los síntomas ocasionados por la QT/RT concomitante y el nivel socioeconómico.

Ninguna de las pacientes presento desnutrición durante todo el estudio, aunque su ingesta dietética fue muy variante, los recordatorios de alimentos demostraban días en los que cubrían sus requerimientos calóricos mientras que otros días su ingesta era insuficiente. En la tabla 17 observamos los datos de los macronutrientes y fibra que ingirieron las pacientes, demostrando valores semejantes en ambos grupos.

De todas las pacientes solo el 76% del grupo de LcS y 67% del grupo de placebo asistieron al control y seguimiento nutricional, lo cual demuestra un apego limitado a la dieta.

**Tabla 18. Síntomas Gastrointestinales que presentaron las Pacientes de Cada Grupo Durante el Tratamiento**

Alimento	LcS								Placebo							
	D	C	Gs	Do	DA	E	Gt	O	D	C	Gs	Do	DA	E	Gt	O
Aceite	1															
Agua	1		1													
Aguacate				1	1											
Arroz			2				1		1	2	1	1		1		
Arroz con leche			2		2											
Bolillo							1								1	
Café			1													
Calabaza	1	1	1	2	1				1	2	1	1				
Carne de cerdo			1	1	1							1				
Chayote			1	1								1				
Chicharo			1	1								1				
Chocolate							1									
Chorizo															1	
Ciruela pasa	1		1	1												
Col			1	1	1											
Col de Bruselas			1	1	1					1						
Coliflor			2	1	2					1						
<b>Elote</b>	<b>1</b>			1				1					1			
Espinaca				1												
Frijoles	2		8	3	5					1	2					
Galleta dulce							1									
Garbanzos			1							1						
Guayaba		4	2		2	1			1	1	1	2				
Habas	2		5	4	2											
Huevo	1															
Jamón				1												
Jitomate		1	1			1	2									
Leche	3	1	6	1	3				1	1						

Lechuga								1											
Lentejas	1		5	1															
Limón							3	1	1									1	
Mandarina	1		2	2	1		1		1										
Mango	1		1	1															
Manteca			1	1															
Mayonesa				1															
Melón			1	1	1														
Mole rojo	1																		
Mole verde	1		1		1														
Naranja	1		1				2	1	1	1	1								
Nopal	3		3	3	1														
Pan dulce			1																
Papa	1			2															
Papaya	4		4	4				1											
Pasitas		1	1	1	1														
Pasta		1	1																
Pastel			1	1															
Pepino			1					1										1	
Pescado	2	1		1	1														
Piña	1		2	1	2	1	1	1		1			1						
Plátano		1	1				2					1			1			1	
Refresco			4	2	1	1	1												
Sandía	1	1	2	1	1														1
Tamarindo	1		2	1	1			3											1
Té			1				1												
Tomate													1						2
Toronja																			1
Tortilla de maíz	1							1											
Uvas								1											

**D (Diarrea), C(Constipación), Gs(Gases), D (Dolor), DA (Distensión Abdominal), E (Eructo), Gt (Gastritis) y O (Otros, sangrado).**

En el cuadro es posible observar los alimentos y síntomas específicos que presentaron las pacientes a lo largo del estudio. Las pacientes del grupo de LcS ingirieron más alimentos de los que se consideraban prohibidos durante la QT-RT concomitante, a pesar de que la ingesta de fibra no rebasaba los 25 gramos/día, les provocó molestias gastrointestinales.

De todas las pacientes solo el 76% del grupo de LcS y 67% del grupo de placebo asistieron al control y seguimiento nutricional, por lo cual tenemos la desventaja de no tener todos los datos y los análisis estadísticos no tengan significancia estadística. De estas pacientes analizadas el 67% del grupo de LcS y 48% del grupo de placebo tuvo síntomas gastrointestinales; los alimentos más comunes

que ingirieron fueron frijoles, guayaba, habas, lentejas, nopal, papaya, mandarina, sandía, refresco y leche en el grupo de LcS, mientras que en el grupo de placebo los alimentos fueron arroz, calabaza, guayaba, naranja, plátano y tamarindo.

## 10. CONCLUSION

Este estudio demuestra que el uso de la cepa *Lactobacillus casei Shirota* es seguro en las pacientes con Ca.Cu. en etapa clínica IIB durante el tratamiento.

Observamos que disminuye el grado de intensidad de la toxicidad gastrointestinal durante la QT/RT concomitante y sugiere mejoría del estado inmunológico después del tratamiento, pese a que no obtuvimos resultados estadísticamente significativos en ambos grupos, las tendencias son muy claras y la falta de significancia lo explicamos por el tamaño limitado de la muestra.

En cuanto a los resultados obtenidos en calidad de vida no hubo diferencia significativa en ambos grupos, sugerimos que es pertinente un instrumento específico para calidad de vida en pacientes con cáncer cervicouterino concluido y publicado hasta el 2006, por razones logísticas en este estudio utilizamos un instrumento general de calidad de vida que posiblemente influyó en los resultados obtenidos. En comparación con estudios internacionales, con estos resultados concluimos que la escolaridad y otros factores externos de nuestras pacientes no influyó en los resultados de la calidad de vida, debido a que en el día 90, todas las escalas fueron similares a las del grupo Europeo y únicamente diferente en los síntomas más comunes provocados por la QT/RT concomitante fueron diferentes.

Los niveles de Calprotectina en ambos grupos de estudio se encuentran altos en el momento del diagnóstico e incrementados durante el tratamiento, lo cual nos podría indicar que el cáncer es un factor que ocasiona una inflamación intestinal que puede incrementarse con la QT/RT concomitante; sin embargo, el grupo placebo durante todos los tiempos de medición encontramos mayor elevación de calprotectina en comparación con el grupo de LcS; indicando que el uso de LcS disminuyó la inflamación intestinal.

El apego dietético de las pacientes durante el estudio fue de 76% en el grupo de LcS y 67% en el grupo de placebo.

El estudio demuestra que el uso de *Lactobacillus casei* Shirota en pacientes con Ca.Cu. en estadio clínico II B es seguro y disminuye la intensidad de la toxicidad de las pacientes durante la QT/RT concomitante especialmente la toxicidad gastrointestinal e inmunológica. Por otro lado es posible que impacte en la calidad de vida con un instrumento más específico.

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alcalá, P. F., Herrera, G. A., López, G. C. M, Dueñas, G. A., Martínez, S. H., Gamboa, V. C. F., Montalvo, E. G. 2004. Cáncer Cervicouterino. En: *Manual de Oncología, Procedimientos Medicoquirúrgicos*. 2a Edición. (ed) Instituto Nacional de Cancerología. Mc Graw Hill. México, D.F. pp: 506-521.
2. Maduro, J. H., Pras, E., Willemse, P. H. B. y De Vries, E. G. E. 2003. Acute and Long-term Toxicity Following Radiotherapy Alone or in Combination with Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 29: 471-488.
3. Lehman, M y Thomas, G. 2001. Is Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy the New Standard of Care for Locally Advanced Cervical Cancer. *Int. J Gynecol Cancer*. 11:87-99.
4. Keys, H. M, Bundy, B. N., Stehman, F. B., y Muderspach, L. I. 1999 A comparison of Weekly Cisplatin During Radiation Therapy Versus Irradiation Alone Each Followed by Adjuvant Hysterectomy in Bulky Stage IB Cervical Carcinoma: a Randomized Trial of the Gynecology Oncology Group. *N Engl J Med*. 340:1154-1161.
5. Rose, P. G., Bundy, B. N., Watkins, E. B., Thigpen, J. T., Deppe, G., Maiman, M. A, Clarke- Pearson, D. L. e Insalaco, S. 1999. Concurrent Cisplatin-Based Chemoradiation Improves Progression-Free Survival in Advanced Cervical Cancer: Results of a Randomized Gynecologic Oncology Group study. *N Engl J Med*; 340:1144-1153.
6. Whitney, C. W., Sause, W., Bundy B. N., Malfetano, J. H., Hannigan E. V., Fowler, W. C. Jr, Clarke-Pearson, D. L. y Liao Shu-Yuan. 1999. A Randomized Comparison of Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Hydroxyurea as an Adjunct to Radiation Therapy in Stages IIB-IVA Carcinoma of the Cervix with Negative Para-aortic Lymph Nodes. A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *JCO*. 17:1339-48.

7. Peters, W. A., Liu, P. Y., Barrett, R., Stock, R. J., Monk B. J., Berek, J. S., Souhami, L., Grigsby, P., Gordon, W. Jr. y Alberts, D. S. 2000. Concurrent Chemotherapy and Pelvic Radiation Therapy Compared With Pelvic Radiation Therapy Alone as Adjuvant Therapy After Radical Surgery in High-Risk Early-Stage Cancer of the Cervix. *JCO*. 18:1606-13.
8. Morris, M, Eifel, P. J., Lu, J., Grigsby, P. W., Levenback, C., Stevens, R. E., Rotman, M., Gershenson, D. M. y Mutch, D. G. 1999. Pelvic Radiation with Concurrent Chemotherapy Compared with Pelvic and Para-aortic Radiation for High-risk Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 340:1137-43.
9. Wong, L. C., Ngan, H. Y.S., Cheung, A. N. Y., Cheng, D, K. L., Ng, T. Y., Choy, D. T. K. 1999. Chemoradiation and Adjuvant Chemotherapy in Cervical Cancer. *JCO*. 17:2055-2060.
10. Roberts, K.B., Urdaneta, N., Vera, R., Vera, A., Gutierrez, E., Aguilar, Y., Ott, S., Medina, I., Sempere, P., Rockwell, S., Sartorelli, A. C., Fischer, D. B., Fischer, J. J. 2000. Interim Results of a Randomized Trial of Mitomycin C as an Adjunct to Radical Radiotherapy in the Treatment of Locally Advanced Squamous-Cell Carcinoma of the Cervix. *Int J Cancer*. 90:206-223.
11. Pearcey, R., Brundage, M, Drouin, P., Jeffrey, J., Johnston, D., Lukka, H., MacLean, G., Souhami, L., Stuart, G., Tu, D. 2002. Phase III Trial Comparing Radical Radiotherapy With and Without Cisplatin Chemotherapy in Patients With Advanced Squamous Cell Cancer of the Cervix. *JCO*. 2:966-972.
12. Wong, L. C., Choo, Y. C., Choy, D., Shan, J.S., Ma, H. K. 1989. Long-Term Follow-Up of Potentiation of Radiotherapy by Cis-Platinum in Advanced Cervical Cancer. *Gynecol Oncol*. 35: 159-163.

13. Heaton, D., Yordan, E., Reddy, S. y colaboradores. 1990. Treatment of 29 Patients with Bulky Squamous Cell Carcinoma of the Cervix with Simultaneous Cisplatin, 5-Fluorouracil, and Split-Course Hyperfractionated Radiation Therapy. *Gynecol Oncol.* 38: 323- 327.
14. Eifel, P. J., Winter, K., Morris, M y colaboradores. 2002. Pelvic Radiation with Concurrent Chemotherapy Versus Pelvic and Para-Aortic Radiation for High-Risk Cervical: an Update of RTOG 90-01. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 54, Abstract.
15. John, M, Flam, M, Sikic, B. y colaboradores. 1990. Preliminary Results of Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy in Advanced Cervical Carcinoma: A Phase I-II Prospective Intergroup NCOG-RTOG Study. *Gynecol Oncol.* 37:1-5.
16. Dueñas, G. A., Cetina, P. L., Mariscal, I., De la Garza, Mohar, A. 2003. A Phase II Study of Multimodality Treatment for Locally Advanced Cervical Cancer. *Ann Oncol.* 14:1278-84.
17. Dueñas, G. A., Cetina, P. L., Sánchez, B., Gómez, E., Rivera, L., Hinojosa, J., López, G. C., González, E. A., De la Garza, J. 2003. A Phase I Study of Carboplatin Concurrent with Radiation in FIGO Stage IIIB Cervix Uteri Carcinoma. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys,* 56(5):1361-1365.
18. Eng-Yeng, Hao, L., Hsuan, C., Chong, J. y colaboradores. 2000. High External Parametrial Dose Can Increase the Probability of Radiation Proctitis in Patients with Uterine Cervix Cancer. *Gynecol Oncol.* 79; 406-410.
19. Rivero, L., Hernandez, A., Sobrino, S., Rosales, A., Cordova, H., Frías, M. 2003. Frecuencia de proctopatía postradiación en pacientes con Cáncer cervicouterino. *Revista de Oncología.* 5(3):156-161.

20. Coia, L. R., Myerson, R. J., Tepper, J. E. 1995. Late Effects of Radiation Therapy on the Gastrointestinal Tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 31:1213-1236.
21. Rodrigus, P., De Winter, K., Leers, W. H., Kock, H. C. 1996. Late Radiotherapeutic Morbidity in Patients with Carcinoma of the Uterine Cervix: the Application of the Frech Italian Glossary. *Radiother Oncol.* 40:153-157.
22. Bonford, C., Kuckler, I. H., Sheriff, S. B. 1993. Cervix, Body of Uterus, Ovary, Vagina, Vulva, Gestational Trophoblastic Tumours. En *textbook of radiotherapy*: 5th Edition. (ed) Bombford CK, Kunkler IH, Sheriff SB, Walter and Miller's. Churchill Livingstone: New York. pp: 401-422.
23. Eifel, P. J., Levenback, C., Wharton, J. T., Oswold, Mj. 1995. Time Course and Incidence of Late Complications in Patients Treated with Radiation Therapy for FIGO Stage IB Carcinoma of Uterine cervix. *Int J Radiat Biol Phys.* 32:1289- 1300.
24. Perez, C. A., Brady, L. W. 1998. Uterine Cervix. En: Principles and practice of radiation oncology. 3rd Edition. (ed.) Perez C. A. Lippincott- Rven: Philadelphia, PA. pp: 1733-1834.
25. Hovdenak, N., Fajardo, L., Hauer, M 2000. Acute radiation proctitis: a sequential clinicopathologic study during pelvis radiotherapy. *Int J Radiat Biol Phys.* 48; 1111-1117.
26. Indaram, A., Visvaligam, V., Locke, M y colaboradores. 2000. Mucosal Cytokine Production in Radiation – Induced Proctosigmoiditis Compared with Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* 95:1221- 1225.
27. Carson, M, Raab, Y., Sevérus, L., Xu, S. y colaboradores. 2002. Human Neutrophil Lipocalin is a Unique Marker of Neutrophil Inflammation in Ulcerative Colitis and Proctitis. *Gut.* 50:501-506.

28. Limburg, P., Ahlquist, D., Sandborn, W., Douglas, W. y colaboradores. 2000. Fecal Calprotectin Levels Predict Colorectal Inflammation Among Patients with Chronic Diarrhea Referred for Colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 95:2831-2837.
29. Roseth, A. G., Fagerhol, M K., AadLand, E. y colaboradores. 1991. Assessment of the Neutrophil Dominating Protein Calprotectin in Feces. A methodologic Study. *Scand J Gastroenterol.* 27:793-798.
30. Roseth, A. G., AadLand, E., Jahnsen, J. y colaboradores. 1997. Assessment of Disease Activity in Ulcerative Colitis by Faecal Calprotectin , a Novel Granulocyte Marker Protein. *Digestion.* 58:176-180.
31. Carlson, M, Rabb, Y., Sev us, L., Xu, S. y colaboradores. 2002. Human Neutrophil Lipocalin is a Unique Marker of Neutrophil Inflammation in Ulcerative Colitis and Proctitis. *Gut.* 55: 501-506.
32. Kneebone, A., Mameghan, H., Bolyn, T. y colaboradores. 2001. The Effect of Oral Sucralfate on the Acute Proctitis Associated with Prostate Radiotherapy: a Double- Blind, Randomized Trial. *Int J Raddiat Oncol Biol Phys.* 51; 628-635.
33. Khan, A., Birk, J., Anderson, J., Georgsson, M y colaboradores. 2000. A Prospective Randomized Placebo – Controlled Double – Blinded Pilot Study of Misoprostol Rectal Suppositories in the Prevention of Acute and Cronic Radiation Proctitis Symptoms in Prostate Cancer Patients. *Am J Gastroenterol.* 95:1963- 1974.
34. Marks, L.B., Crrol, P. R., Dung, N. T. C., Anscher, M A.1995. The Response of the Urinay Bladder, Uretra and Ureter to Radiation and Chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phy.* 31:1257-1280.

35. Antonakopoulos, G. N., Hicks, R. M, Hamilton, E., Berry, R. J. 1982. Early and Late Morphological Changes (Including Carcinoma of the Urothelium) Induced by Irradiation of the Rat Urinary Bladder. *Br J Cancer*. 46:403-416
36. Steward, F.A. 1986. Mechanism of Bladder Damage and Repair After Treatment with Radiation and Cytostatic drugs. *Br J Cancer* (suppl) 7:280-291.
37. Anacak, Y. Yalman, A. D., Ozsaran, Z., Haaydaroglu, A. 2001. Late Radiation Effects to the Rectum and Bladder in Gynecologic Cancer Patients: the Comparison of LENT/SOMA and RTOG/EORT Late-Effects Scoring Systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 50:1107-1112
38. Wein, A. J. 1987. Lower Urinary Tract Function and Pharmacologic Management of Lower Urinary Tract Dysfunction. *Urol Clin North Am*. 14:273-296.
39. Denton, A., Forbes, A., Andreyev, J., Maher, E. J. 2002. Non Surgical Interventions for Late Radiation Proctitis in Patients Who Have Received Radical Radiotherapy to the Pelvis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1.
40. Denton, A., Clarke, N. W., Maher, E. J. 2002. Non Surgical Interventions for Late Radiation Cystitis in Patients Who Have Received Radical Radiotherapy to the Pelvis (Cochrane Review). In: the Cochrane Library, Issue 3.
41. Shrom, S. H., Donaldson, M, Duckett, J. W., Wein, A. J. 1976. Formalin Treatment for Intractable Hemorrhagic Cystitis: a Review of the Literature with 16 Additional Cases. *Cancer*. 38:1785-1789.
42. Abitbol, M, Davenport, J. 1974. Sexual Dysfunction After Therapy for Cervical Cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974;12:181-189.

43. Bevers, R. F., Bakker, D. J., Kurth, K. H. 1995. Hyperbaric Oxygen Treatment for Haemorrhagic Radiation Cystitis. *Lancet*. 346:803- 805.
44. Grigsby, P. W., Russell, A., Bruner, D.. 1995. Late Injury of Cancer Therapy on the Female Reproductive Tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 31:1281-1299.
45. Holm, L. E. 1990. Cancer Occurring After Radiotherapy and Chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 19:1303-1308.
46. Bruner, D. W., Wasserman, T. 1995. The Impact on Quality of Life by Radiation Late Effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 31:1353-1355.
47. Klee, M, Thranov, I., Msachin, D. 2000. Life After Radiotherapy: the Psychological and Social Effects Experienced by Women Treated for Advanced Stages of Cervical Cancer. *Gynecol Oncol*. 76:5-13.
48. Cull, A., Cowie, V. J., Farquharson, D. I., Livingston, J. R., Smart, G. E., Elton, R. A. 1993. Early Stage Cervical Cancer: Psychosocial and Sexual Outcomes of Treatment. *Br J Cancer*. 68:1216-1220.
49. Holzner, B., Kemmler, G., Sperner- Unterwegeer, B. y colaboradores. 2001. Quality of Life Measurement in Oncology—a Matter of the Assessment Instrument? *Eur J Cancer*. 37(18)2349-56.
50. Kuenstner, S., Langelotz, C., Budach, V., Possinger, K. y colaboradores. 2002. The Comparability of Quality of Life Scores. A Multitrait Multimethod Analysis of the EORT QLQ-C30, SF-36 and FLIC Questionnaires. *Eur J Cancer*. 38(3): 339-48.
51. Michelson, H., Bolund, C., Nilsson, B., Brandeberg. Y. 2000. Health-Related Quality of Life Measured by the EORTC QLQ-C30—Reference

Values from a Large Sample of Swedish Population. *Acta Oncol.* 39 (4):477-84.

52. Fitzsimmons, D., Johnson, C. D., George, S., Payne, S., Sandberg, A. A., Bassi, C., Beger, H.G., Birk, D., Buchler, M. W., Dervenis, C., Fernandez Cruz, L., Friess, H., Grahm, A. L., Jeekel, J., Laugier, R., Meyer, D., Singer, M. W. y Tihanyi, T .1999. Development of a disease specific quality of life (QOL) Questionnaire Module to Supplement the EORTC Core Cancer QoL Questionnaire, the QLQ-C30 in Patients with Pancreatic Cancer. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer.* 35(6):939-41.
53. Fayers, P., Bottomeley, A. 2002. EORTC Quality of Life Group; Quality of Life Unit. Quality of Life Research Within the EORTC- the EORTC QLQ-C30. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Eur J cancer.* 38(4):125-33.
54. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., de Haes, J. J. M., Kaasa, M., Klee, M., Osoba, D., Razavi, D., Rofe, P. B., Schraub, S., Sneeuw, K., Sullivan, M. y Takeda, M. 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality – of– Life Instrument for Use International Clinical Trials in Oncology. *J Natl Cancer Inst.* 85(5): 365-376.
55. Castro, L. A., De Rovetto, C. 2006. Probióticos: Utilidad Clínica. *Colomb Med.* 37(4):308-314.
56. Taranto, P. M, Medici, M y Font de Valdez, G. 2005. Alimentos Funcionales Probióticos. *Química Viva.* 1 (4):26-34.
57. Holzapfel, H. W., Haberer, P., Geisen, R., Bjorkroth, J. y Schillinger, U. 2001. Taxonomy and Important Features of Probiotic Microorganisms in Food and Nutrition. *Am J Nutr.* 73 (suppl):365S-373S.

58. Bezkorovainy, A. 2001. Probiotics: Determinants of Survival and Growth in the Gut. *Am J Clin Nutr.* 73 (suppl): 374S-379S.
59. Oliveira, F. G. Y Gonzalez-Molero, I. 2007. Probióticos y Prebióticos en la Práctica Clínica. *Nutr Hosp.* 22(2):26-34.
60. Guarner, F. 2007. Papel de la Flora Intestinal en la Salud y en la Enfermedad. *Nutr Hosp.* 22(2):14-19.
61. De las Cagigas, R. A. L. y Blanco, A. J. 2002. Prebióticos y Probióticos, Una Relación Beneficiosa. *Aliment Nutr.* 16(1):63-68.
62. Schrezenmeir, J. y De Vrese, M 2001. Probiotic, Prebiotics and Symbyotics – Approaching a Definition. *Am J Clin Nutr.* 73 (suppl): 361S-364S.
63. Isolauri, E. 2001. Probiotics in Human Disease. *Am J Clin Nutr.* 73 (suppl):430S-436S.
64. Marteau, R. P., De Vrese, M, Cellier, J. C. y Schrezenmeir. 2001. Protection From Gastrointestinal Diseases With the Use of Probiotics. *Am J Clin Nutr.* 73(suppl):430S-436S.
65. Isolauri, E., Sütas, Y., Kankaanpää, P., Arvilommi, H. y Salminen, S. 2001. Probiotics: Effects on Immunity. *Am J Clin Nutr.* 73 (suppl): 440S-450S.
66. Reid, G., Jass, J., Selbusky, T. M y McCormick, K. J. 2003. Potential Uses of Probiotics in Clinical Practice. *Clinical Microbiology Reviews.* 16(4):658-672.
67. De Roos, M N. y Katan, B. M 2000. Effects of Probiotic Bacteria on Diarrhea, Lipid Metabolism and Carcinogenesis: a Review of Papers Published Between 1988-1998. *Am J Clin Nutr.* 71: 405-411.

68. Urbancsek, H., Kazar, T., Mezes, I. y Neumann, K. 2001. Results of a Double-Blind, Randomized Study to Evaluate The Efficacy and Safety of Antibiophilus in Patients with Radiation-Induced Diarrhoea. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 13(4):391-396.
69. Delia, P., Sansotta, G., Donato, V., Messina, G., Frosina, P., Pergolizzi, S. y De Renzis, C. 2002. Prophylaxis of diarrhoea in patients submitted to radiotherapeutic Treatment on pelvic district: personal experience. *Digest Liver Dis* 34(suppl.2):S84-6.
70. Delia, P., Sansotta, G., Donato, V., Frosina, P., Messina, G., De Renzis, C. y Famularo, G. 2007. Use of Probiotics for Prevention of Radiation- Induced Diarrhea. *World J Gastroenterol.* 13(6):912-915.
71. Yakult: [www.yakult.commx](http://www.yakult.commx)  
Acceso: 20/06/08
72. Takeda. K., Okumura, K. 2007. Effects of a Fermented Milk Drink Containing Lactobacillus casei Strain Shirota on the Human NK-Cell Activity. *J. Nutr.* 137:791S – 793S.
73. Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B. y Pater, J. 1998. Interpreting the Significance of Changes in Health- Related Quality –of –Live Scores. *J Clin Oncol.* 16:139-144.
74. Neymark, N., Kiebert, W., Torfs, K., Davies, L., Fayers, P., Hillner, B., Gelber, R., Guyatt, G., Kind, P., Machin, D., Nord, E., Osoba, D., Revicki, D., Schulman, K. y Simpson, K. 1998. Methodological and Statistical Issues of Quality of Life (QoL) and Economic Evaluation in Cancer Clinical Trials: Report of a Workshop. *Eur J Cancer.* 34(9): 1317-1333.

75. Frisancho, A. R. 1984. New Standards of Weight and Body Composition By Frame Size and Height for Assessment of Nutritional Status of Adults and the Elderly. *Am J Clin Nutr.* 40:808-819.
76. Durning, J. V., Womersley. 1974. Body Fat Assessment From Total Density and Its Estimation From Skinfold Thickness: Measurements on 481 Men and Women Aged From 16 to 72 Years. *Br J Nutr.* 375-385.
77. Frisancho, A. R., Flegel, P. N. 1983. Elbow Breadth as a Measure of Frame Size for US Males and Females. *Am J Clin Nutr.* 37:311-314.
78. Lohman, T. G., Roche, A. F., Matarrell, R. 1988. Anthropometric Standardization Reference Manual. Ed: Human Kinetics Books: 1-3, 39-70.
79. Perez Lizaur, A.B, Marvan, Laborde, L., Palacios, González, V. 2003. Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes. Fomento de Nutrición y Salud, A.C. 2ª Ed. 14-83.
80. Russell, McAdams. 1998. Laboratory Monitoring of Nutritional Status. En: Matarese LE, Gottschlich MM Contemporary Nutritional Support Practice. Ed. Saunders: 47-63.

## 12. ANEXOS

### Anexo 1. Clasificación de los Probióticos

Especies de Lactobacillus	Especies de bifidobacterias	Otras Bacterias Acidolácticas	Bacterias No Acidolácticas
			<i>Bacillus cereus</i> var.
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Enterococcus faecalis toyoi</i>	
		<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Escherichia coli</i> strain nissle
<i>L. amylovorus</i>	<i>B. animalis</i>		<i>Propionibacterium freudenreichii</i>
<i>L. Casei</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	
		<i>Leuconstoc mesenteroides</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>L. crispatus</i>	<i>B. breve</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>L. delbrueckii</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Sporolactobacillus inulinus</i>	
<i>subsp. bulgaricus</i>	<i>B. lactis</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	
<i>L. gallinarum</i>	<i>B. longum</i>		
<i>L. gasseri</i>			
<i>L. johnsonii</i>			
<i>L. paracasei</i>			
<i>L. plantarum</i>			
<i>L. reuteri</i>			
<i>L. rhamnosus</i>			

Fuente: Am J Nutr 2001;73 (suppl):365S-73S

---

## Anexo 2. Efecto de los Prebióticos, Probiótico y Simbióticos en la Práctica Clínica

---

---

### Efectos metabólicos

Favorecen la absorción de agua y calcio

Modulan el metabolismo lipídico

Efecto masa: prevención y tratamiento del estreñimiento

---

### Efectos protectores

Prevención de infecciones intestinales (diarrea aguda, crónica, por antibióticos o asociada a *Clostridium difficile*)

Prevención de infecciones sistémicas debido a la traslocación bacteriana (pacientes graves)

Reducción de manifestaciones de atopia

Prevención de infecciones vaginales y de parto prematuro

Mejora de esteatosis hepática

Mejora de la tasa de erradicación de *Helicobacter pylori*

---

### Efectos tróficos

Prevención y control de la enfermedad inflamatoria intestinal

Reducción del riesgo del cáncer colorectal

---

Fuente: Nutr Hosp. 2007; 22(supl.2):26-34

---

**Anexo 3. Efectos Reportados Actualmente de los Probióticos**

---

<b>Bacterias Probióticas</b>	<b>Efectos reportados</b>
<b><i>Lactobacillus Acidophilus LC1</i></b>	Mejora el sistema inmune, se adhiere a las células intestinales, equilibra la flora intestinal.
<b><i>L. Acidophilus NCF01748</i></b>	Reduce enzimas fecales, previene la diarrea generada por radioterapia, tratamiento contra el estreñimiento.
<b><i>L. Rhamnosus GG</i></b>	Previene la diarrea ligada al uso de antibióticos, tratamiento y prevención de la diarrea de Rotavirus, tratamiento de diarrea generada por Clostridium Difícile, alivia el Colon Irritable o enfermedad de Crohn, Antagonista de bacterias carcinogénicas.
<b><i>L. Casei Shirota</i></b>	Previene alteraciones intestinales, equilibra bacterias intestinales, reduce las enzimas fecales, inhibe cáncer vesicular superficial.
<b><i>L. gasseri</i></b>	Reduce las enzimas fecales.
<b><i>Bifidobacterium Bifidus</i></b>	Tratamiento de la diarrea de Rotavirus, equilibra la microflora intestinal, tratamiento de diarrea viral.
<b><i>Saccaromyces Boulardii</i></b>	Previene la diarrea del viajero, tratamiento y prevención de la diarrea Clostridium Difícile.

---

## Anexo 4. Cuestionario EORTC QLQC-30 Para Medir la Calidad de Vida

---

Estamos interesados en cuestiones relacionadas con usted y su salud, por favor conteste todas las preguntas que continuación se presentan encerrando en un círculo el número que mejor se aplique a la manera en que usted se encuentra. Las preguntas no pueden contestarse con respuestas como “bien” o “mal”. La información que usted expondrá será estrictamente confidencial.

Escriba los siguientes datos:

- Fecha de Nacimiento (día, mes, año):
- Fecha de realización del cuestionario (día, mes, año):

	No	Si		
1. ¿Tiene algún problema al realizar actividades extenuantes como: cargar bolsas pesadas o maletas?	1	2		
2. ¿Tiene algún problema en realizar una <u>larga</u> caminata?	1	2		
3. ¿Tiene algún problema en realizar una <u>corta</u> caminata fuera de casa?	1	2		
4. ¿Tiene que quedarse acostada en cama o sentada en una silla la mayor parte del día?	1	2		
5. ¿Necesita ayuda al comer, vestirse, bañarse o usar el sanitario?	1	2		
6. ¿Se encuentra limitada de cualquier manera para realizar ya sea su trabajo o para hacer sus labores en el hogar?	1	2		
7. ¿Se encuentra completamente imposibilitada para trabajar o para hacer las labores de hogar?	1	2		
Durante la semana pasada usted:	No	Poco	Regular	Mucho
8. ¿Siente que le falta el aire?	1	2	3	4
9. ¿Siente dolor?	1	2	3	4
10. ¿Necesita descansar?	1	2	3	4
11. ¿Tiene problemas para dormir?	1	2	3	4
12. ¿Se siente débil?	1	2	3	4

13.¿Siente falta de apetito?	1	2	3	4
	No	Poco	Regular	Mucho
14.¿Siente nauseas?	1	2	3	4
15.¿Ha vomitado?	1	2	3	4
16.¿Ha estado constipado?	1	2	3	4
17.¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4
18.¿Se siente cansado?	1	2	3	4
19-¿El dolor interfiere con sus actividades diarias?	1	2	3	4
20.¿Ha tenido dificultad para concentrarse en cosas como leer o mirar la T.V.?	1	2	3	4
21.¿Se siente tenso?	1	2	3	4
22.¿Se siente preocupado?	1	2	3	4
23.¿Se siente irritable?	1	2	3	4
24.¿Se siente deprimido?	1	2	3	4
25.¿Ha tenido dificultad para recordar las cosas?	1	2	3	4
26.¿Su condición física o su tratamiento médico ha interferido con su vida familiar?	1	2	3	4
27.¿Su condición física o su tratamiento médico ha interferido con su vida social?	1	2	3	4
28.¿Su condición física o su tratamiento médico le han causado dificultades económicas?	1	2	3	4



---

## Anexo 5. Carta de Consentimiento Informado del Paciente

---

### **ESTUDIO ALEATORIZADO FASE I COMPARANDO QUIMIORADIOTERAPIA CON PROBIOTICOS VERSUS QUIMIORADIOTERAPIA SIN PROBIOTICOS EN PACIENTES CON CANCER DE CERVIX ESTADIOS IIB.**

#### INTRODUCCIÓN

**Se le invita a participar voluntariamente en el estudio de investigación titulado ESTUDIO ALEATORIZADO FASE I COMPARANDO QUIMIO/RADIOTERAPIA CON PROBIOTICOS VERSUS QUIMIORADIOTERAPIA SIN PROBIOTICOS EN PACIENTES CON CANCER DE CERVIX ESTADIOS IIB.**

Este es un estudio de iniciativa de Médicos del Instituto Nacional de Cancerología, con el objetivo de pretender disminuir la toxicidad provocada por el tratamiento convencional.

**Antes de dar su aprobación para participar en éste estudio de investigación es importante que usted lea y comprenda ésta forma, la cual describe la finalidad, procedimientos, beneficios, riesgos, molestias y precauciones del estudio. También describe los procedimientos alternativos que se encuentran disponibles para usted y su derecho para darse de baja del estudio en cualquier momento, usted también tiene la posibilidad de no participar. Si usted participa, recibirá una copia de ésta forma para conservarla consigo.**

Se le ha informado que tiene cáncer de cuello de la matriz en una etapa en la que el tratamiento actualmente utilizado en cualquier parte del mundo es una combinación de QUIMIOTERAPIA y RADIOTERAPIA concomitante. Este tratamiento consta de 25 sesiones diarias de radioterapia de lunes a viernes (llamada radiación externa o teleterapia) junto con 6 aplicaciones semanales de quimioterapia basada en un medicamento llamado cisplatino, en este caso se administrará también otro llamado probióticos (Enterogermina), con el objetivo de

tratar de disminuir la toxicidad provocada por el tratamiento. Al terminar la radiación externa el tratamiento continúa con otra forma de radiación llamada braquiterapia que consiste en la aplicación “interna” de radiación en su cuello de la matriz. Esto se hace estando usted internada por 1 a 3 días. Con lo anterior se concluye el tratamiento.

### **PROPÓSITO DEL ESTUDIO**

El motivo de este estudio es comparar la eficacia del tratamiento “normal o estándar” antes mencionado quimiorradioterapia, seguida de braquiterapia contra un tratamiento experimental que consiste en LO MISMO QUIMIORRADIOTERAPIA externa más PROBIOTICOS, seguido de braquiterapia, es decir, las aplicaciones diarias de radiación y semanales de quimioterapia pero a un grupo de pacientes les corresponderán aplicarse probióticos, lo cual se asignará al azar, por un grupo de médicos que plantean el estudio.

Todos los tratamiento que se utilizan actualmente para el cáncer han ido mejorando con el transcurso del tiempo gracias a que se hacen estudios en donde se compara el tratamiento “normal o estándar” con nuevos tratamientos. De resultar el tratamiento nuevo o experimental mejor, entonces este reemplaza al tratamiento anterior. En base a lo anterior, nosotros y otros médicos en el mundo sugerimos que la toxicidad provocada por el tratamiento convencional puede disminuir administrando probióticos e incluso podría ser mas efectivo que el tratamiento normal o estándar (radiación externa mas interna), y mejorar la calidad de vida durante su tratamiento. Sin embargo, antes de adoptar un tratamiento como normal o estándar, deben realizarse estudios como el que se le esta proponiendo para probar que efectivamente el nuevo tratamiento es mejor y de ser así, entonces aplicarlo a todas las pacientes.

### **CONDICIONES PARA PARTICIPAR**

El médico encargado de éste estudio o un miembro del personal del estudio ha discutido con usted los requisitos para participar en éste estudio. Es importante que usted sea totalmente veraz con el médico y el personal sobre su historia clínica. Usted no participará en el estudio si no cumple con todas las condiciones:

- Paciente de sexo femenino entre 18 y 70 años
- Tener diagnóstico de cáncer de cérvix etapa clínica IB2 a IIIB.
- No debe participar en otro estudio de investigación clínica.
- Debe ser capaz de participar en éste estudio, durante el período de tratamiento y el período de seguimiento.
- Firmar ésta forma de informe de consentimiento.
- Función hematológica, renal y hepática dentro de parámetros normales.

Todos los criterios deberán ser revisados por el Médico en el momento que le explique las condiciones del estudio.

### **PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

Antes de iniciar su tratamiento, el Médico le realizará un examen físico y solicitará pruebas de laboratorio, así como una revisión clínica; y un estudio de tomografía (en algunos casos en que la tomografía muestre ganglios para-aóricos mayores 1cm deberá someterse a biopsia con aguja fina guiada por tomografía ya que de ser positivos la radiación se modificaría para tratar también esa región). Una vez realizados todos los estudios y se demuestre que cumple con los requisitos para ingresar al estudios, se determinará al azar (es decir mediante un sobre cerrado se decidirá si usted será tratada con quimiorradioterapia externa y probióticos mas radiación interna o quimiorradioterapia externa sin probióticos mas radioterapia interna.

La quimioterapia será aplicada semanalmente, usted recibirá un medicamento de quimioterapia llamados platino y los medicamentos para tratar de disminuir la toxicidad (probióticos ó placebo). Estos medicamentos han demostrado que son eficaces contra el tipo de tumor que usted tiene y sugerimos que podríamos disminuir la toxicidad al tratamiento con los medicamentos que se le proporcionarán. Existe evidencia en pacientes, que cuando se usan estos medicamentos (probióticos) en pacientes que reciben radioterapia, la toxicidad podría disminuir y por lo tanto mejorar su calidad de vida durante el tratamiento. Los médicos encargados de su tratamiento la examinarán cada vez que usted vaya a ser sometida a quimioterapia. Además se le solicitarán exámenes de

laboratorio para asegurarse que todo este bien antes de que reciba cada tratamiento, y se le proporcionará un cuestionario que llenará con ayuda de los participantes del estudio.

Durante el tratamiento de quimioterapia se le pueden administrar algunas medicaciones especiales a discreción de su médico para ayudar a reducir la frecuencia de cualquier efecto colateral que se pueda presentar.

Al finalizar la etapa de quimiorradioterapia externa, entonces se le someterá a braquiterapia (radiación interna), previa valoración por los médicos de radioterapia. Posteriormente, una vez que termine el tratamiento cualesquiera que haya sido seguirá siendo vista por la consulta externa cada 3 meses en los siguientes dos años y después cada 4 meses por otros dos años y después cada 6 meses por otro año y finalmente cada año.

### **EFFECTOS ADVERSOS DE LOS PROCEDIMIENTOS: RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA**

Los efectos por administrar quimioterapia pueden ser: náusea, vómito, cólicos, diarrea, ardor al orinar, sangrado por la orina, dolor y sangrado al evacuar, ardor en la piel en los sitios que reciba la radiación, sin embargo se van a utilizar medicamentos para prevenir estos efectos de tal manera que es esperable que usted no sufra de estos efectos o en el caso que se presenten se espera que sean leves y serán tratados. Es frecuente observar otro problema consiste en que disminuyen los glóbulos blancos (defensas) por algunos días durante y después del tratamiento (quimioterapia y radioterapia externa), y como consecuencia usted pueda sufrir de infecciones por lo que podría necesitarse en estos casos hospitalizarse, para tratarle la infección o por lo menos recibir antibióticos. También es probable que le disminuya el número de plaquetas pero no es esperable que le ocasione sangrado, además puede bajarle un poco la hemoglobina y le produzca anemia que en tal caso se espera que sea leve. Además, usted puede llegar a sentir falta de apetito, cansancio, sueño y debilidad. Para esto los médicos le harán algunas recomendaciones.

## **OTROS TRATAMIENTOS**

Usted no tiene que participar en este estudio para ser tratada por su enfermedad o estado, los mismos pueden incluir tratamiento con otra quimioterapia y/o terapia de radiación, el Médico del estudio puede discutir éstos tratamientos y terapias con usted para su beneficio.

## **REPORTE DE EXPERIENCIAS DE SALUD**

Si usted tiene cualquier lesión, efecto negativo o cualquier otra experiencia de salud inusual durante éste estudio, repórtelo inmediatamente al Médico tratante: Dra. Lucely Cetina al teléfono 56-28-04-00 extensión 277.

## **TRATAMIENTO Y COMPENSACIÓN POR DAÑOS**

Para la aplicación de quimioterapia se utilizarán dos medicamentos: cisplatino y probióticos (enterogermina), de los cuales, usted únicamente tendrá que comprar un medicamento (platino), y recibirá sin costo alguno los probióticos, y deberá cubrir el costo de los procedimientos o medicamentos que se requieran para su tratamiento.

## **BENEFICIOS POSIBLES**

En este momento no podemos asegurar que reciba un beneficio adicional por su participación en el estudio. Si usted es tratada con el tratamiento sin probióticos, en este momento es el tratamiento “normal o estándar” y por lo tanto ya obtiene el beneficio de ser tratada de manera adecuada. Si a usted le toca ser tratada con los probióticos, podría tener el beneficio del tratamiento convencional y un beneficio adicional si el tratamiento disminuye los efectos tóxicos y por tanto mejora su calidad de vida, sin embargo, no se espera que ocurra lo contrario, es decir, creemos que el tratamiento “nuevo o experimental” es por lo menos igualmente efectivo que el tratamiento normal, y adicionalmente, la información obtenida de éste estudio podría beneficiar a pacientes como usted en el futuro.

## **PREGUNTAS**

Si usted tiene cualquier pregunta acerca de éste estudio o de sus derechos, por favor contacte con el Dr. Alfonso Dueñas González al 01 (55) 56-280486, en el Instituto Nacional de Cancerología, Av. San Fernando No.22, Col. Tlalpan, México, D.F.

Usted también puede llamar al Dr. Abelardo Meneses, presidente del Comité de Bioética al 01(55) 56-280434, o a la Dra. Myrna G. Candelaria Hernández, Secretaria del Comité Científico al 01 (55) 56-280486, los cuales son miembros de un grupo independiente que ha revisado éste estudio.

### **CONFIDENCIALIDAD**

Toda la información que se obtenga durante el estudio no podrá ser comunicada por los médicos tratantes, hasta concluir el estudio. Esta información será confidencial, es decir, no será proporcionada a personas ajenas al estudio, solo estará disponible a los médicos tratantes.

Sus registros médicos originales serán revisados por el Consejo de Revisión Ética, al firmar ésta forma de consentimiento, usted autoriza la revisión del registro, el almacenamiento de la información y la transferencia de datos anteriormente descritos.

### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe usted de saber que es **LIBRE DE DECIDIR SI DESEA O NO PARTICIPAR** en el estudio, y de que ya estando en el estudio, usted puede retirar su consentimiento y dejar de participar en el mismo. Es importante que usted sepa que independientemente de su decisión, usted va a seguir siendo tratada en esta Institución con las mismas atenciones de siempre. En el caso de que usted no acepte el tratamiento, su médico tratante lo propondrá el tratamiento que estime conveniente.

### **FIRMAS**

Por medio de la presente, declaro que se me han informado ampliamente los riesgos y beneficios del tratamiento al que puedo ser sometida por lo que **acepto y otorgo** mi autorización para participar en el estudio.

**Nombre del paciente**

*(representante legal)*

*(letra de molde)*

**Firma**

**fecha (d/m/a)**

---

**Nombre del testigo**

*(letra de molde)*

**Firma**

**fecha (d/m/a)**

---

*(Relación con paciente)*

**Domicilio**

---

**Nombre del testigo**

**(letra de molde)**

**Firma**

**fecha (d/m/a)**

---

**(Relación con paciente)**

*Domicilio*

---

**NOMBRE DE QUIEN OBTIENE EL CONSENTIMIENTO**

*Nombre*

*Firma*

*fecha (d/m/a)*

**(letra de molde)**

---

**INVESTIGADOR PRINCIPAL**

**Nombre**

**(letra de molde)**

**Firma**

**fecha (d/m/a)**

---

## Anexo 6. Historia Clínica Nutrición

### INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

#### ENSAYO CLINICO ALEATORIO SOBRE EL USO DE PROBIOTICOS EN PACIENTES CON CANCER CERVICOUTERINO EN ETAPAS CLINICAS IIB SOMETIDOS A QT/RT CONCOMITANTE

#### Nutriología Clínica

No. de expediente: \_\_\_\_\_ Clasificación: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_  
 Nombre: \_\_\_\_\_ No. de evaluación: \_\_\_\_\_  
 Dirección: \_\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_  
 Ocupación: \_\_\_\_\_ Escolaridad: \_\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_\_ años. Peso ideal: \_\_\_\_\_ Kg Peso habitual: \_\_\_\_\_ Kg  
 Peso actual: \_\_\_\_\_ Kg Pérdida de peso: \_\_\_\_\_ meses. Tx. \_\_\_\_\_  
 Talla: \_\_\_\_\_ cms. Actividad física: \_\_\_\_\_  
 IMC: \_\_\_\_\_ Empleo de dietas para bajar de peso: \_\_\_\_\_  
 Antecedentes personales patológicos: \_\_\_\_\_  
 Diagnóstico oncológico: \_\_\_\_\_ Tx: \_\_\_\_\_

#### Historia Dietética

Recordatorio de 24 hrs:

Desayuno	Comida	Cena	Colación

Dieta habitual

Energía total requerida: \_\_\_\_\_ kcals. Distribución: \_\_\_\_\_

Indicadores antropométricos: \_\_\_\_\_ Indicadores bioquímicos\*:

Medición	1a. eval	2a. eval	3a. eval	4 <sup>a</sup> . Eval	Medición	1a. eval	2a. eval	3a. eval	4a. eval
Peso (k)					Albúmina(mg/dL)*				
Talla (m)					Colesterol(mg/dL)*				
IMC(Kg/m <sup>2</sup> )					Triglicéridos (mg/dL)*				
CB(cm)					% Linfocitos*				
Anchura Codo.(cm)					Leucositos*				
AMB					Hemoglobina*				
PCT(mm)					Circ. Cintura(cm)				
PCB(mm)					Circ. Cadera(cm)				
% grasa					ICC				

Próxima cita: \_\_\_\_\_

## Anexo 7. Frecuencia de Consumo de Alimentos

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA**  
**ENSAYO CLINICO ALEATORIO SOBRE EL USO DE PROBIOTICOS EN**  
**PACIENTES CON CANCER CERVICOUTERINO EN ETAPAS CLINICAS IIB**  
**SOMETIDOS A QT/RT CONCOMITANTE**

**Nombre:** \_\_\_\_\_ **Fecha:** \_\_\_\_\_  
 No. De expediente \_\_\_\_\_ No. de evaluación: \_\_\_\_\_

### FRECUENCIA DE ALIMENTOS

ALIMENTO	CANTIDAD	1 vez a la sem	2 veces a la sem	3 veces a la sem	4 veces a la sem	5 veces a la sem	6 veces a la sem	7 veces a la sem	TOTAL
<b>PRODUCTOS DE ORIGEN ANIMAL</b>									
Huevo									
Pollo									
Cerdo									
Carnitas									
Res									
Pescado									
Vísceras									
Salchicha									
Jamón									
Leche entera									
Leche descremada									
Leche deslactosada									
Yogurt									
Queso oaxaca									
Queso fresco									
Queso chihuahua									
Queso añejo									
Otros									
<b>LEGUMINOSAS</b>									
Frijol									
Haba									
Lenteja									
Garbanzo									
Alverjón									
Otros									
<b>CEREALES Y TUBERCULOS</b>									
Arroz									
Tortilla									
Bolillo									
Pan dulce									
Pastel									
Galletas									
Pan de caja									
Pasta									
Elote									
Camote									
Papa									
Yuca									
Camote									
Otros									
<b>ACCESORIOS</b>									
Miel									

Azúcar									
Chocolate									
Mermelada									
Cajeta									
Pan dulce									
Gelatina									
Flan									
Otros									
<b>VERDURAS</b>									
Calabaza									
Cebolla									
Chayote									
Chícaro									
Chile poblano									
Ejote									
Espinaca									
Flor de calabaza									
Hongos									
Jitomate									
Lechuga									
Nopales									
Pepinos									
Tomate									
Zanahoria									
Otros									
<b>FRUTA</b>									
Uva									
Mango									
Manzana									
Melón									
Naranja									
Papaya									
Pera									
Piña									
Plátano									
Sandía									
Tuna									
Otros									
<b>GRASAS</b>									
Aceite									
Aguacate									
Margarina									
Manteca									
Tocino									
Crema									
Nuez									
Cacahuete									
<b>BEBIDAS</b>									
Agua de frutas									
Agua de concentrado									
Refresco									
Cerveza									
Pulque									
Tequila									
Otro tipo de alcohol									
Atole									
Agua natural									
Otros									
<b>BOTANAS</b>									
Papas									
Chicharrones									
Palomitas									
Otros									

---

**Anexo 8. Diario de Consumo de Alimentos (Semanal)**

---

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA**  
ENSAYO CLINICO ALEATORIO SOBRE EL USO DE PROBIOTICOS EN  
PACIENTES CON CANCER CERVICOUTERINO EN ETAPAS CLINICAS IIB  
SOMETIDOS A QT/RT CONCOMITANTE

NOMBRE: \_\_\_\_\_ No. Exp: \_\_\_\_\_ No Eval. \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

**DIARIO DE ALIMENTOS DE 7 DIAS.**

**INSTRUCCIONES:** Anotar cuidadosamente el tipo de alimentos consumidos durante el día sin olvidar las comidas realizadas entre desayuno, comida o cena(colación). Especificar la forma de preparación y la cantidad de alimento consumido expresado en medidas caseras conocidas como taza, cucharadas etc., durante un periodo de siete días.

<b>1er. DIA</b>	
<b>DESAYUNO</b>	
Horario:	
TOMA DE MEDICAMENTO Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
<b>COLACION(Consumo de alimentos a media mañana)</b>	
Horario:	
<b>COMIDA</b>	
Horario:	
TOMA DE MEDICAMENTO Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
<b>COLACION(Consumo de alimentos a media tarde)</b>	
Horario:	
<b>CENA</b>	
Horario:	
TOMA DE MEDICAMENTO Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
<b>COLACION(Consumo de alimentos a media noche)</b>	
Horario:	

---

## Anexo 9. Alimentos con Bajo Residuo

---

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
ENSAYO CLINICO ALEATORIO SOBRE EL USO DE PROBIOTICOS EN PACIENTES  
CON CANCER CERVICOUTERINO EN ETAPAS CLINICAS IIB SOMETIDOS A QT/RT  
CONCOMITANTE

RECOMENDACIONES DE ALIMENTOS CON BAJO CONTENIDO DE RESIDUO,  
GRASA E IRRITANTES QUE TE AYUDARAN A CONTROLAR LA DISTENSIÓN  
ABDOMINAL

### ALIMENTOS PERMITIDOS

#### **LIQUIDOS: Atole de harina de arroz o maizena y YAKULT.**

CARNE: de res, ternera, pollo, pescado asados ó al vapor, atún en agua y mariscos frescos, embutidos de pavo.

HUEVO: tibios, cocidos ó revueltos

FRUTAS: crudas (plátano y papaya) cocidas y sin cáscara (manzana, pera, perón, durazno, guayaba etc.)

VERDURAS: cocidas sin cáscara ni semillas (papa, chayote, camote, betabel, zanahoria, calabacita, etc.)

CEREALES: sopa pastas, arroz, pan blanco sin orillas, pan tostado, bolillo, galletas María, saladas y bisquet.

AZUCAR: gelatina y nieve de agua y productos bajos en calorías, miel, ate.

GRASA: mantequilla, margarina y aceites vegetales

BEBIDAS: atole de agua de harina de arroz o maicena, jugos naturales colados y envasados (diluidos), consomé desgrasado, thé no concentrado, agua mineral sin gas.

### ALIMENTOS PROHIBIDOS

LECHE Y LACTEOS: todos.

CARNE: de res con nervio, carnes secas.

FRUTAS: crudas y secas

VERDURAS: crudas y en particular brócoli, col, coliflor, coles de bruselas.

LEGUMINOSAS: frijol, lenteja, haba, garbanzo, chícharo, soya, etc.

CEREALES: integrales, pan multigrano, tortillas, galletas con relleno.

AZUCAR: chocolate, helado y demás productos que contengan leche.

GRASA: manteca y aceites de origen animal, tocino, aguacate y en general frituras

BEBIDAS: té concentrado, café, refresco y gaseosas, licores, vino y demás bebidas alcohólicas

### RECOMENDACIONES GENERALES

- \* Evitar el consumo de alimentos no permitidos
- \* Llevar a cabo dieta fraccionada con raciones pequeñas ( 3 comidas y 2 colaciones)
- \* Tomar suficientes líquidos antes o después de los alimentos ( 30-60 min.)
- \* Respetar el horario de los alimentos
- \* Recostarse después de ingerir los alimentos para retardar el vaciamiento gástrico
- \* Monitorear deficiencia de vitaminas ( principalmente B<sub>12</sub>, D, ácido fólico y hierro)  
En caso de diarrea, vómito, distensión o dolor abdominal consultar a la Nutrióloga.



---

## Anexo 10. Ejemplo de Menú y Lista de Equivalentes de Frutas y Verduras

---

### INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA ENSAYO CLINICO ALEATORIO SOBRE EL USO DE PROBIOTICOS EN PACIENTES CON CANCER CERVICOUTERINO EN ETAPAS CLINICAS IIB SOMETIDOS A QT/RT CONCOMITANTE

Dieta \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ Kcals.      Fecha \_\_\_\_\_  
Paciente \_\_\_\_\_

#### DESAYUNO

Atole de agua \_\_\_\_\_  
Carne\* (pollo, res, pescado, atún, jamón o salchicha de pavo) \_\_\_\_\_  
ó huevo \_\_\_\_\_  
Pan blanco sin orilla o tostado \_\_\_\_\_  
ó bolillo sin migajón \_\_\_\_\_  
Fruta cocidas \_\_\_\_\_  
Verdura cocidas \_\_\_\_\_  
Aceite o margarina para cocinar \_\_\_\_\_  
YAKULT \_\_\_\_\_

#### COMIDA

Consomé desgrasado al gusto \_\_\_\_\_  
Carne\* (pollo, res, pescado, atún, jamón o salchicha de pavo) \_\_\_\_\_  
Arroz o pasta seca \_\_\_\_\_  
Pan blanco sin orilla o tostado \_\_\_\_\_  
ó bolillo sin migajón \_\_\_\_\_  
Fruta cocidas \_\_\_\_\_  
Verdura cocidas \_\_\_\_\_  
Aceite o margarina para cocinar \_\_\_\_\_  
YAKULT \_\_\_\_\_

#### CENA

Atole de agua \_\_\_\_\_  
Carne\* (pollo, res, pescado, atún, jamón o salchicha de pavo) \_\_\_\_\_  
Pan blanco sin orilla o tostado \_\_\_\_\_  
ó bolillo sin migajón \_\_\_\_\_  
Fruta cocidas \_\_\_\_\_  
Verdura cocidas \_\_\_\_\_  
Aceite o margarina para cocinar \_\_\_\_\_  
YAKULT \_\_\_\_\_

#### RECOMENDACIONES

- \* Evitar el consumo de alimentos con alto contenido de grasa: embutidos (longaniza, chorizo,, tocino, salchicha), vísceras (sesos, riñón, panza, tripas), mantequilla, manteca y chicharrón de cerdo, piel de pollo, leche y derivados (crema, queso) enteros, tuétano, aderezos, frituras. Evitar empanizar, freír ó capear los alimentos.
- \* No consumir leche ni derivados.
- \* Evitar el consumo de brócoli, coliflor, col, coles de bruselas.
- \* La ración de carne\* puede ser cambiada por una de leguminosas (frijol, garbanzo, haba seca, lenteja o alverjón cocido) que son 5 cucharadas soperas en desayuno y cena, y 10 cucharadas soperas en comida.
- \* Preferir el consumo de verduras y frutas cocidas sin cáscara y sin semilla
- \* Consumir de 6 a 8 vasos de agua simple al día. Respetar el horario de comidas



**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA**  
**ENSAYO CLINICO ALEATORIO SOBRE EL USO DE PROBIOTICOS EN**  
**PACIENTES CON CANCER CERVICOUTERINO EN ETAPAS CLINICAS IIB**  
**SOMETIDOS A QT/RT CONCOMITANTE**  
**LISTA DE EQUIVALENTES DE FRUTAS Y VERDURAS**

**VERDURAS**

Grupo I. Por cada ración, consumir **1 taza**

<b>Acelga</b>	Ejote tierno	Malva	Rábao
Alcachofa	Espinaca	Nopal	Tomate
Apio	Flor de calabaza	Papaloquelite	Verdolaga
Berro	Hongo	Pepino	Xoconostle
Brócoli	Jitomate	Perejil	
Cilantro	Lechuga	Romerito	

Grupo II. Por cada ración, consumir **media taza**

Berenjena	Col	Chícharo	Hoja de nabo
Betabel	Col de bruselas	Chile	Huazontle
Chilacayote	Coliflor	Espárrago	Nabo
Calabacita	Colinabo	Germinado de soya	Poro
Calabaza	Huitlacoche	Guaje verde	Pimiento
Cebolla	Chayote	Hoja de chaya	Quelite
		Yerbabuena	Zanahoria

**FRUTAS**

Por cada ración, consumir la cantidad indicada

Capulín	media taza	Naranja	1 pieza mediana
Ciruela	3 piezas medianas	Nectarina	1 pieza pequeña
Ciruela pasa	2 piezas medianas	Papaya	tres cuartos taza
Chabacano fresco	4 piezas medianas	Pasita	2 cucharadas soperas
Chabacano seco	2 piezas medianas	Pera	½ pieza mediana
Chico zapote	media taza	Piña	media taza
Durazno	1 pieza mediana	Pitaya	media taza
Dátil	2 piezas	Plátano tabasco	½ pieza mediana
Fresa	1 taza	Plátano macho	¼ pieza
Granada	½ pieza mediana	Sandía	1 taza
Guayaba	2 piezas medianas	Toronja	½ pieza
Higo	2 piezas medianas	Tejocote	2 piezas medianas
Jícama	dos tercios taza	Tuna	1 pieza
Kiwi	1 pieza	Uva	10 piezas
Lima	2 piezas medianas	Zapote negro	½ pieza
Limón real	1 pieza grande	Zarzamora	media taza
Mamey	¼ taza		
Mandarina	1 pieza mediana	Jugo natural	
Mango	½ pieza	Manzana	½ taza
Manzana	½ pieza mediana	Naranja	½ taza
Manzana puré	media taza	Piña	½ taza
Melón	1 taza	Toronja	½ taza
Membrillo	1 taza	Uva	½ taza

Las verduras y frutas deben ser cocidas sin grasa.

### 13. GLOSARIO

**Acelerador lineal:** máquina que usa electricidad para formar una corriente rápida de partículas subatómicas. Esto crea una radiación de energía alta que puede usarse para tratar el cáncer. También se llama linac, acelerador lineal de MeV y acelerador lineal de megavoltaje.

**Adenocarcinoma:** cáncer que se inicia en las células que revisten ciertos órganos internos y que tienen propiedades glandulares (secretorias).

**Anticuerpo monoclonal:** tipo de proteína producida en el laboratorio que puede localizar sustancias en el cuerpo y unirse a ella, por ejemplo a las células cancerosas. Hay muchas clases de anticuerpos monoclonales. Cada anticuerpo monoclonal se produce con el fin de localizar una sustancia distinta. Los anticuerpos monoclonales se usan para tratar algunos tipos de cánceres y están en estudio para el tratamiento de otros tipos de cánceres. Se pueden usar solos o para transportar medicamentos, toxinas o materiales radiactivos directamente hasta el tumor.

**Antiemético:** medicamento que previene o reduce las náuseas y los vómitos.

**Antígeno:** sustancia que hace que el sistema inmunitario produzca una respuesta inmunitaria específica.

**Braquiterapia:** tipo de radioterapia en el que se coloca un material radiactivo sellado en agujas, semillas, cables o catéteres directamente en el tumor o cerca de este. También se llama braquiterapia con radiación, radioterapia interna y radioterapia con implante.

**Ca.Cu:** el cáncer cervicouterino es una alteración celular que se origina en el epitelio del cuello del útero y que se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución.

**Ca.Cu. IIB:** cáncer cervicouterino estadio clínico IIB, el cual se ha diseminado hacia los dos tercios superiores de la vagina y hacia los tejidos que rodean el útero.

**Calprotectina:** es una proteína fijadora de calcio y de cinc de 36 KD de peso molecular, constituye el 60% de las proteínas solubles de los neutrófilos encontrándose también en monocitos y macrófagos, sirve como indicador de inflamación intestinal.

**Carboplatino:** medicamento que se usa para tratar los síntomas del cáncer de los ovarios que ha regresado después del tratamiento con otros fármacos anticancerosos o para tratar el cáncer de los ovarios en estadio avanzado que nunca ha sido tratado. También se usa junto con otros medicamentos contra el cáncer para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas y está en estudio para el tratamiento de otros tipos de cáncer. El carboplatino es una forma de cisplatino que causa menos efectos secundarios en los pacientes. Se une al ADN (moléculas dentro de las células que contienen la información genética y la pasan de una generación a otra) y puede destruir las células cancerosas. Es un tipo de compuesto de platino.

**Carcinoma epidermoide:** cáncer que empieza en las células escamosas, que son células delgadas y planas que se parecen a las escamas de los peces. Las células escamosas se encuentran en el tejido que forma la superficie de la piel, el recubrimiento de los órganos huecos del cuerpo, como los conductos de los aparatos respiratorio y digestivo. También se llama carcinoma espinocelular.

**Célula NK:** tipo de glóbulo blanco que contiene gránulos con enzimas que pueden destruir las células tumorales o las células microbianas. También se llama linfocito granular grande y célula citotóxica natural.

**Cisplatino:** medicamento que se usa para tratar varios tipos de cáncer. El cisplatino contiene el metal platino. Destruye las células cancerosas al dañar su ADN e impedir su multiplicación. El cisplatino es un tipo de alquilante.

**Cistoscopia:** examen de la vejiga y la uretra por medio de un citoscopio insertado en la uretra. Un citoscopio es un instrumento delgado con forma de tubo con una luz y una lente para observar. También puede tener una herramienta para extirpar tejido y estudiarlo bajo un microscopio para determinar si hay signos de enfermedad.

**Citología:** estudio de las células mediante un microscopio.

**Citotóxico:** que destruye células.

**Cohorte:** grupo de individuos que comparten una característica común, como el año de nacimiento. En el campo de la medicina, una cohorte es un grupo que forma parte de un ensayo clínico o estudio al que se observa durante un período de tiempo.

**Colostomía:** abertura que se practica en el colon desde afuera del cuerpo. Una colostomía proporciona una nueva vía para que el material de desecho abandone el cuerpo una vez que se extirpó una parte del colon.

**Colposcopia:** examen de la vagina y el cuello del útero por medio de un instrumento de aumento con luz que se llama colposcopio.

**Doble ciego:** ensayo clínico en el cual ni el personal médico ni los participantes saben cuál de las varias terapias posibles, recibe cada persona.

**Emesis:** vómito.

**Enfermedad de Crohn:** inflamación crónica del tubo digestivo, con mayor frecuencia del intestino delgado y el colon. La enfermedad de Crohn aumenta el riesgo de padecer de cáncer colorectal y cáncer de intestino delgado. También se llama enteritis regional.

**Ensayo Clínico Controlado:** estudio clínico que incluye un grupo de comparación (control). El grupo de comparación recibe un placebo, otro tratamiento o no recibe tratamiento.

**Enteritis por radiación:** inflamación del intestino delgado causada por la radioterapia dirigida al abdomen, la pelvis o el recto. Los síntomas incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal y espasmos dolorosos, evacuaciones intestinales frecuentes, diarrea acuosa o sanguinolenta, heces grasosas y pérdida de peso. Algunos de estos síntomas pueden seguir durante mucho tiempo.

**Escala de rendimiento de Karnofsky:** forma estándar de medir la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias. Los puntajes de la escala de rendimiento de Karnofsky oscilan entre 0 y 100. Un puntaje más alto significa que el paciente tiene mejor capacidad de realizar las actividades cotidianas. La KPS se puede usar para determinar el pronóstico del paciente, medir los cambios en la capacidad del paciente para funcionar o decidir si un paciente puede ser incluido en un estudio clínico. También se llama KPS.

**Estenosis ureteral:** es una cicatriz en la uretra o cerca de ella que puede bloquear el flujo de orina, y aparece como resultado de una inflamación, de una lesión o de una infección.

**Factor de necrosis tumoral:** proteína elaborada por los glóbulos blancos en respuesta a un antígeno (sustancia que hace que el sistema inmunitario brinde una respuesta inmunitaria específica) o a una infección. El factor de necrosis tumoral también se puede producir en el laboratorio. Puede estimular la respuesta

inmunitaria del paciente y, asimismo, puede provocar necrosis (muerte celular) en algunos tipos de células tumorales. El factor de necrosis tumoral está en estudio para el tratamiento de algunos tipos de cáncer. Es un tipo de citocina. También se llama FNT.

**Fenazopiridina:** es un medicamento usado para aliviar el dolor, el ardor y la molestia, causados por la infección o la irritación del tracto urinario.

**Fibrosis por radiación:** formación de tejido cicatrizal como resultado de la radioterapia.

**Fístula:** abertura anormal o pasaje entre dos órganos, o entre un órgano y la superficie del cuerpo. Las fístulas pueden ser causadas por lesión, infección o inflamación, o pueden crearse durante una cirugía.

**Fístula vesicovaginal:** es una conexión anormal entre el aparato urinario y la vagina. El término "vesico" se refiere a la vejiga urinaria. Es el tipo más común de fístula urinaria; puede ser causado por daño a las vías urinarias, lo que puede producirse accidentalmente durante la cirugía para el área pélvica, como una histerectomía. También puede ser causada por un tumor en la zona vesicovaginal o por la reducción de suministro de sangre debido a la muerte del tejido (necrosis) causado por la radiación o terapia prolongada de trabajo durante el parto.

**Fluoropirimidina:** una sustancia de un grupo que se usa para el tratamiento del cáncer. Las fluoropirimidinas son un tipo de antimetabolito. Los ejemplos son capecitabina, floxuridina y fluorouracilo (5-FU).

**Fluorouracilo:** medicamento que se usa como tratamiento de cáncer. Es un tipo de antimetabolito. También se llama 5-FU.

**Glándula de Lieberkuhn:** glándula con forma parecida a un tubo que se encuentra en el revestimiento del colon y el recto. Las glándulas de Lieberkuhn renuevan el revestimiento del intestino y elaboran moco. También se llama cripta del colon.

**Helicobacter pylori:** tipo de bacteria que causa inflamación y úlceras en el estómago y el intestino delgado. Las personas con infecciones por H. pylori pueden tener más probabilidades de padecer de cáncer de estómago, incluso de linfomas TLAM (tejido linfoide relacionado con la mucosa). También se llama H. pylori.

**Histerectomía radical:** cirugía para extraer el útero, el cuello del útero y parte de la vagina. También se pueden extraer los ovarios, las trompas de Falopio y los ganglios linfáticos cercanos.

**Índice de masa corporal:** medida que relaciona el peso del cuerpo con la altura. A veces, se usa el IMC para medir la cantidad total de tejido graso del cuerpo y comprobar si una persona tiene un peso saludable. El exceso de grasa en el cuerpo se vincula con un mayor riesgo de padecer de algunas enfermedades, incluso enfermedades del corazón y algunos cánceres. También se llama IMC.

**Inmunodepresión:** debilitamiento del sistema inmunitario del cuerpo y de su capacidad de combatir infecciones y otras enfermedades. La inmunodepresión se puede inducir a propósito mediante medicamentos, como preparación para un trasplante de médula ósea o de otro órgano a fin de prevenir el rechazo al tejido del donante. También puede ser el resultado de ciertas enfermedades como el SIDA o el linfoma, o de medicamentos contra el cáncer.

**Leucopenia:** Trastorno en el que hay un menor número de leucocitos (glóbulos blancos) en la sangre.

**Linfadenectomía pélvica:** cirugía para extraer los ganglios linfáticos de la pelvis para examinarlos bajo un microscopio y observar si contienen cáncer.

**Mesalamina:** es un medicamento antiinflamatorio, se usa para tratar la colitis ulcerosa, una condición en la cual el intestino está inflamado. Reduce la inflamación intestinal, diarrea, hemorragia rectal y el dolor de estómago.

**Misoprostol:** medicamento radioprotector. Es una prostaglandina.

**Nanogramo:** medida de peso. Un nanogramo pesa un billón de veces menos que un gramo y casi tres trillones menos que una libra.

**Neutropenia:** disminución anormal del número de neutrófilos, que son un tipo de glóbulos blancos.

**Oxígeno hiperbárico:** oxígeno que está en un ambiente con presión atmosférica más alta que la presión a nivel del mar. La respiración de oxígeno hiperbárico está en estudio para mejorar la eficacia de la radioterapia.

**Pelvis:** parte inferior del abdomen; está localizada entre los huesos de la cadera.

**Placebo:** sustancia inactiva o tratamiento que se parece al mismo medicamento y se administra de la misma forma que el medicamento o tratamiento real que está en estudio. Los efectos del medicamento activo o el tratamiento se comparan con los efectos del placebo.

**Plaquetopenia:** descenso del número de plaquetas circulantes.

**Pólipo:** crecimiento que sobresale de una membrana mucosa.

**Polisacárido:** molécula grande de carbohidrato. Contiene muchas moléculas pequeñas de azúcar que están vinculadas químicamente entre sí. También se llama glucano.

**Prebióticos:** ingredientes alimentarios no digeribles como inulina y fructoolisacáridos que afectan beneficiosamente al huésped, estimulando el crecimiento o actividad de las bacterias intestinales útiles.

**Probióticos:** del griego “a favor de la vida”. Microorganismos vivos que ejercen una acción benéfica sobre la salud del huésped al ser administrado en cantidades adecuadas. (FAO/OMS, 2002)

**Proctitis:** inflamación de la membrana mucosa que reviste el recto. También se llama rectitis.

**Proctoscopia:** examen del recto mediante un proctoscopio que se inserta en el recto. Un proctoscopio es un instrumento delgado con forma de tubo delgado con una luz y una lente para observar. También puede tener una herramienta para extraer tejido y observarlo bajo un microscopio para verificar si hay signos de enfermedad.

**Pronóstico:** resultado probable de la evolución de una enfermedad; la probabilidad de recuperación o de que la enfermedad reaparezca.

**Prueba de la función hepática:** análisis de sangre para medir las concentraciones en la sangre de ciertas sustancias liberadas por el hígado. Una concentración alta o baja de ciertas sustancias puede ser un signo de enfermedad del hígado.

**Prueba t:** prueba estadística que se usa para averiguar si hay una diferencia real entre las medias (promedios) de dos grupos diferentes. A veces se usa para ver si hay una diferencia significativa en la respuesta al tratamiento entre los grupos de un estudio clínico.

**QLQ-C30:** instrumento para medir la calidad de vida de las pacientes con cáncer, elaborado por la EORTC y se integra de 30 preguntas.

**Quimioterapia (QT):** tratamiento con medicamentos que destruyen las células cancerosas.

**QT/RT concomitante:** tratamiento que combina la quimioterapia con la radioterapia.

**Radioterapia (RT):** uso de radiación de alta energía de los rayos X, los rayos gamma, los neutrones y otras fuentes para destruir las células cancerosas y achicar tumores. La radiación puede venir de una máquina fuera del cuerpo (radioterapia de haz externo) o puede venir de material radiactivo colocado en el cuerpo, cerca de las células cancerosas (radioterapia interna). La radioterapia sistémica emplea una sustancia radiactiva, como un anticuerpo monoclonal radiomarcado, que circula por todo el cuerpo a través de la sangre. También se llama terapia con radiación e irradiación.

**Radiosensibilización:** utilización de un medicamento que hace que las células tumorales se vuelvan más sensibles a la radioterapia.

**Respuesta completa:** desaparición de todos los signos del cáncer en respuesta al tratamiento. Esto no siempre significa que el cáncer se haya curado. También se llama remisión completa.

**Simbióticos:** son productos que contienen pre y probióticos e implica sinergia entre los dos, aumentando los beneficios del huésped.

**Sinérgico:** en medicina, describe la interacción de dos o más medicamentos cuando sus efectos combinados son mayores que la suma de los efectos que se observan cuando se administra cada medicamento por separado.

**Tenesmo:** Es la sensación constante de necesidad de vaciar los intestinos, acompañada de dolor, cólicos y esfuerzos involuntarios.

**Tomografía computarizada:** serie de imágenes detalladas del interior del cuerpo captadas desde ángulos diferentes. Las imágenes son creadas por una computadora conectada a una máquina de rayos X. También se llama exploración por tomografía axial computarizada, exploración por TAC, exploración por tomografía computada y exploración por TC.