



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

**CENTRO MÉDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"**

Relación del microbioma de pacientes con cáncer colorrectal y las alteraciones de la composición corporal (caquexia)

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

CIRUGÍA ONCOLÓGICA (Adultos)

P R E S E N T A:

DR. JESÚS ALEJANDRO MARTÍNEZ PERALTA

ASESOR DE TESIS:

ARTURO PABEL MIRANDA AGUIRRE

CO- ASESORA DE TESIS:

REBECA PÉREZ CABEZA DE VACA

**Registro No.
267.2018**

Ciudad de México, Septiembre 2020





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**RELACIÓN DEL MICROBIOMA DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL Y LAS ALTERACIONES DE LA
COMPOSICIÓN CORPORAL (CAQUEXIA)**

Registro No. 267.2018

AUTORIZACIONES

DR. FÉLIX MARTÍNEZ ALCALÁ

Subdirector de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.

DR. PAUL MONDRAGÓN TERÁN

Coordinador de Investigación
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.

DR. JORGE RAMÍREZ HEREDIA

Profesor Titular del Curso Universitario de Cirugía Oncológica
Jefe de Servicio de Cirugía Oncológica Adultos en el
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.

DR. ARTURO PABEL MIRANDA AGUIRRE

Asesor de tesis

Médico Adscrito de Cabeza y Cuello Cirugía Oncológica en el
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE

DRA. REBECA PÉREZ CABEZA DE VACA

Co-Asesora de tesis

División de Investigación Biomédica
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE

DR. JESÚS ALEJANDRO MARTÍNEZ PERALTA

Residente

DEDICATORIAS:

A mi familia por el apoyo incondicional.

Gracias.

AGRADECIMIENTOS

A la oportunidad de estar en este Centro Médico Nacional 20 Noviembre del ISSSTE, a mis maestros, amigos, amigas, compañeros residentes, enfermeras, enfermeros y a mis pacientes que me ayudaron a crecer como persona y como Cirujano Oncólogo.

1. TÍTULO:

Relación del microbioma de pacientes con cáncer colorrectal y las alteraciones de la composición corporal (caquexia).

1.- Título del proyecto	1
2.- Índice	2
3.- Resumen	3
4.- Introducción	6
5.- Antecedentes	16
6.- Planteamiento del problema	17
7.- Justificación	18
8.- Hipótesis	19
9.- Objetivo General	20
10.- Objetivos específicos	20
11.- Metodología de la Investigación	21
12.- Aspectos éticos	30
13.- Conflicto de intereses	30
14.- Resultados	31
15.- Discusión	35
16.- Conclusión	38
17.- Referencias bibliográficas	40
18.- Glosario	44
19.- Abreviaciones	45
18.- Anexos	46

3. RESUMEN:

En conjunto, las neoplasias de colon y recto ocupan el cuarto lugar en incidencia de todos los cánceres a nivel mundial, de acuerdo a la Organización mundial de la salud publicada por el GLOBOCAN en su última actualización 2018. En México, el cáncer colorrectal es la tercera neoplasia más frecuente, con una incidencia reportada de 11.2 casos por cada 100,000 habitantes.

El 70% de los casos de cáncer de colon se desarrollan de manera espontánea y no se asocian a factores hereditarios. Dentro de los factores de riesgo adquiridos para desarrollar cáncer colorrectal, recientemente ha cobrado mayor importancia el riesgo relacionado con los cambios en la composición y la función de la comunidad de microorganismos que habitan en el tracto gastrointestinal.

Se proponen dos factores determinantes para la carcinogénesis: el metabolismo y la inflamación. No solo los efectos directos de la microbiota influyen en la carcinogénesis, ya que ésta puede estar involucrando órganos distantes donde no comúnmente existe un microbioma identificado y son sus metabolitos los que la afectan a través de las vías anatómicas normales de comunicación, a través de las llamadas MAMPs (por sus siglas en inglés “Microorganism Associated Molecular Patterns”). Las alteraciones en el equilibrio de la microbioma afectan a las barreras naturales, lo cual conduce a una reacción en cadena que, en última instancia, favorecen la carcinomatosis; pérdida de la eubiosis, dando como resultado un aumento en las interacciones microbiota-huésped.

Se plantean las asociaciones entre el microbioma y el cáncer colorrectal, incluso la relación existente en las modificaciones del microbioma y la dieta, entre el microbioma y la raza. El presente trabajo implica un análisis de pacientes con CCR su etapa clínica, su evolución, caquexia y su microbioma.

4. INTRODUCCIÓN.

Epidemiología.

Las neoplasias de colon y recto en conjunto ocupan el cuarto lugar en incidencia de acuerdo a la Organización mundial de la salud, publicada por el GLOBOCAN el 2018 (figura 1), con una incidencia de

19.7 casos por cada 100,000 habitantes. La tercera causa de mortalidad en ambos sexos con 8.9 muertes por 100,000 habitantes. Con una prevalencia en 5 años de 4,789,635. (1) El cáncer colorrectal ocupa el primer lugar por frecuencia entre los cánceres gastrointestinales y el cuarto lugar entre los más frecuentes en México. La edad media al diagnóstico es de 67 años, y la edad promedio de muerte es de 73 años (2).

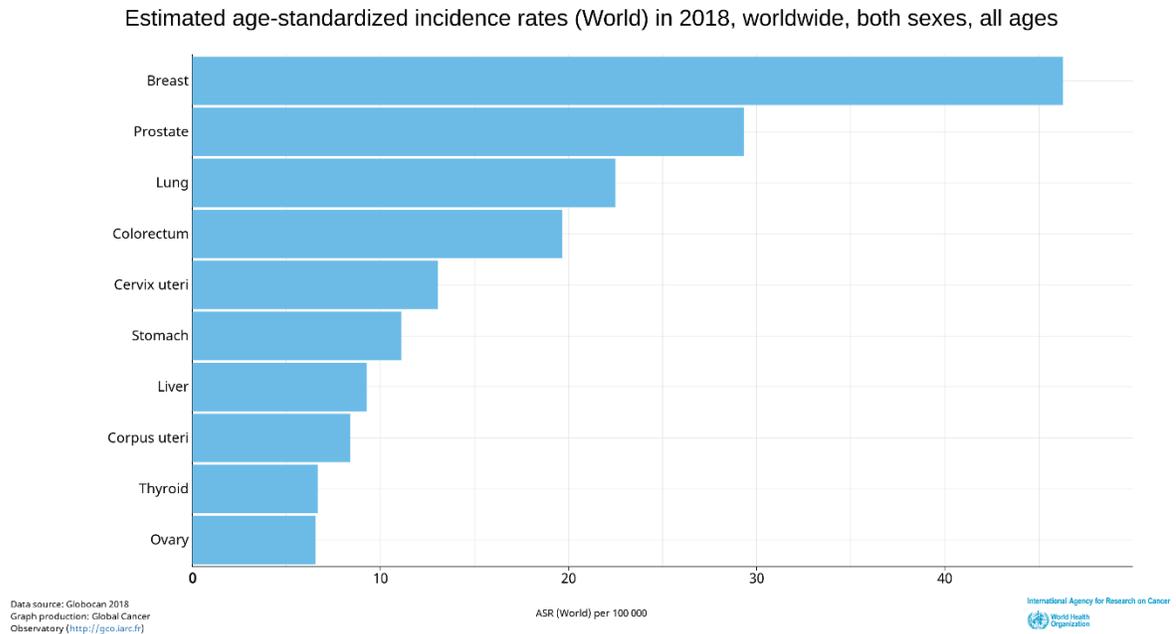


Figura 1. Incidencia mundial de cáncer en ambos sexos en el mundo.

Hablando sobre cáncer de colon específicamente, el riesgo de desarrollar cáncer de colon para hombre o mujeres es de 4.2 % en algún momento de la vida. Ocupando el 8.3 % de todas las muertes. El 39 % se presenta con enfermedad local, 35 % con enfermedad loco-regional y 21 % con enfermedad metastásica. La sobrevida a 5 años es de 64.5 %, 89.85 % para enfermedad localizada, 71.1 % para enfermedad regional y 13.8 % con enfermedad metastásica (3).

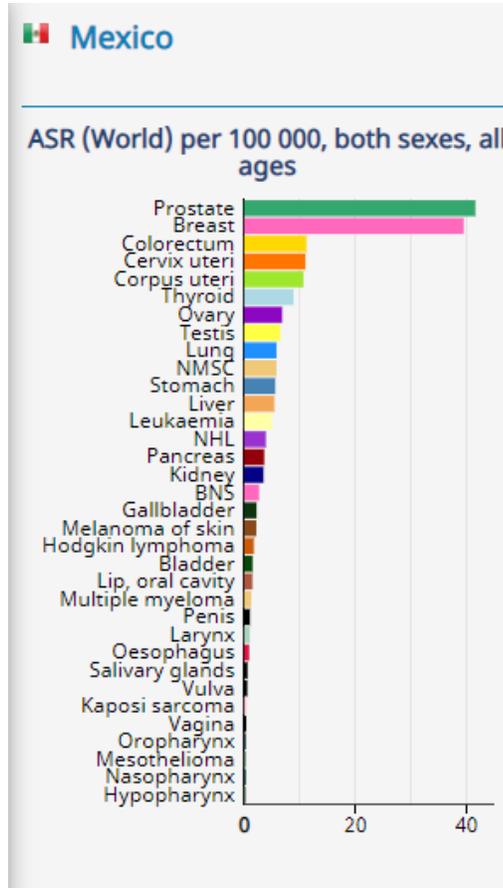


Figura 2. Panorama nacional GLOBOCAN 2018

Epidemiología en México

En nuestro país, el cáncer colorrectal es la tercera causa de cáncer con una incidencia de 11.2 casos por cada 100,000 habitantes. (1)

En México el sistema de salud fragmentado desde las instituciones públicas y privadas, ofrecen un acceso distinto a los recursos de atención médica, desde el tipo de médicos especialistas, la disponibilidad de tratamientos quimioterapéuticos, terapia blanca, que marcan diferencias entre los tratamientos entre los sectores. No existen políticas públicas establecidas que promuevan en este tipo de cáncer la detección oportuna, a pesar del incremento en su incidencia. (5)

Factores de riesgo:

Más del 70% de los casos de CCR se describen como esporádicos y aproximadamente 20% se describen asociados a algún antecedente familiar.

La susceptibilidad hereditaria se asocia de forma significativa con aumento en el riesgo de desarrollar CCR; sin embargo, la mayor parte de estas neoplasias se atribuyen a factores ambientales.

Estos factores de riesgo se pueden separar en aquellos que confieren un riesgo suficientemente alto para alterar las recomendaciones para la detección de CCR, factores que pueden alterar las recomendaciones de detección y aquellos que no alteran las recomendaciones de detección porque se cree que confieren una magnitud de riesgo pequeña o incierta.

Factores ambientales:

En múltiples estudios se ha remarcado la importancia de los factores alimentarios asociados al desarrollo de CCR: el consumo de carnes rojas y procesadas, granos y almidones altamente refinados y azúcares se ha relacionado con un riesgo incrementado para desarrollo de CCR. Reemplazar estos factores con aves de corral, pescado y fuentes vegetales como fuente primaria de proteínas; grasas insaturadas como fuente primaria de grasa; y los granos sin refinar, las legumbres y las frutas como fuente primaria de carbohidratos probablemente disminuya el riesgo de CCR. Aunque el papel de los suplementos, incluida la vitamina D, el folato y la vitamina B6, sigue siendo incierto, es probable que los suplementos de calcio sean al menos modestamente beneficiosos. (6)

Un análisis agrupado de 13 estudios de casos y controles informó un riesgo aproximadamente 50% menor de cáncer de colon asociado con mayor ingesta de fibra, sin embargo, un meta-análisis de 13 cohortes prospectivas que incluyó a más de 700,000 participantes muestran una asociación inversa modesta entre la ingesta de fibra y el cáncer colorrectal. Sin embargo, teniendo en cuenta otros factores de riesgo en la dieta, esta asociación ya no fue significativa, lo que sugiere ese alto consumo de fibra podría simplemente haberse correlacionado con otro estilo de vida protector o dietético factores. En conclusión, al respecto, el aumento de la ingesta de frutas, verduras o fibra es poco probable que prevenga una gran proporción de cánceres colorrectales, particularmente entre una población de EE. UU., que tiene un suministro de alimentos ya fortificado con ácido fólico y otros

factores dietéticos que podrían proteger contra el cáncer colorrectal. (6)

Factores personales.

En relación a la obesidad y el desarrollo de CCR, los estudios han sugerido que la incidencia general de cáncer colorrectal aumenta en un promedio de aproximadamente 50% en individuos obesos con un índice de masa corporal (IMC) > 30. La enfermedad inflamatoria intestinal como el CUCl y Crohn, así como la diabetes mellitus son factores asociados al desarrollo de CCR.

La edad se considera el principal factor de riesgo inmutable para el cáncer de colon esporádico: casi el 70 % de los pacientes con cáncer de colon tienen más de 65 años y esta enfermedad es rara antes de los 40 años. La edad avanzada predispone al desarrollo de CRC (8,9)

Factores hereditarios.

En relación a los factores de riesgo hereditarios, podemos definir síndromes genéticos bien caracterizados se pueden dividir en síndromes no polipósicos y polipósicos.

Síndromes no asociados a pólipos: El síndrome de Lynch es el responsable de 2 a 4% del total de todos los casos de cáncer de colón, tanto tipo Lynch I (cáncer colorrectal aislado) como síndrome de Lynch tipo II (Además de neoplasias de estómago, intestino delgado, endometrio, ovario, urotelio, hígado y vías biliares) con un riesgo relativo de 4-5 de desarrollar esta neoplasia.

Síndromes asociados a pólipos: En este rubro se incluyen la poliposis adenomatosa familiar (responsable del 1% de los casos de cáncer de colon), el síndrome de Gardner, el síndrome de Cowden, el síndrome de Cowden, el síndrome de Bannayan-Riley-Rubalcaba, a poliposis Juvenil y síndrome de Peutz-Jeghers (9).

En relación a las asociaciones sobre factores de riesgo, que se realizan al respecto sobre el CCR, se ha observado la creciente adopción de un estilo de vida occidental, particularmente en los hábitos alimenticios, es probablemente el factor más importante que contribuye al rápido aumento de la incidencia de cáncer de colon. La etiología del cáncer de colon y recto es un poco diferente. Los riesgos de cáncer de colon distal y rectal tienen más probabilidades de estar relacionados con factores ambientales, como fuentes contaminadas de agua superficial, consumo de alcohol y tabaquismo habitual. (10)

Desarrollo de cáncer colorrectal

El Carcinoma colorrectal (CCR) puede observarse como un proceso sistemático con tres etapas principales:

A. Iniciación: en donde ocurre un cambio permanente y heredable que altere la estructura del DNA,

B. Promoción: es un proceso donde se acumulan alteraciones genéticas, y

C. Progresión: en donde las células perpetúan su crecimiento y proliferación, para finalmente desarrollar la capacidad de invadir tejidos adyacentes y ocasionar metástasis a otras partes del organismo. La carcinogénesis es el proceso por el cual la célula normal se transforma en maligna, y se caracteriza porque la célula pierde el control de la proliferación, diferenciación y muerte celular, por lo que las células anormales se acumulan; además, adquieren la capacidad de destruir los tejidos adyacentes y acceder a los conductos vasculares linfáticos para alcanzar tejidos distantes, formando nuevas colonias o metástasis (11).

Actualmente para el desarrollo, evolución y respuesta a los tratamientos se ha estudiado sobre la genética molecular y biología molecular del tumor, así como la interacción microbioma / huésped, inflamación, inestabilidad cromosómica, inestabilidad de microsatelital, reparación de desajustes (*mismatch repair*) e implicaciones de mutaciones en KRAS, en el receptor de factor de crecimiento epidérmico y el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) (12).

Microbioma como factor asociado al desarrollo de CCR

El colon es el principal hospedero de del microbioma humano, el número de bacterias calculadas es de 0.5 a 1 kilogramo de bacterias de múltiples cepas de anaerobios principalmente. Se calcula que el número de bacterias en el microbioma es aproximadamente 10 veces más que el número total de células del cuerpo humano y debido a esto se estudia el impacto que el microbioma puede representar para la salud(12)

Microbioma

La comunidad bacteriana, conocida como microbioma intestinal, promueve funciones fisiológicas

autorregulatorias normales, incluida la proliferación celular, la angiogénesis y la apoptosis, la evidencia sugiere que las enfermedades no solamente son atribuibles a los patógenos sino también a los cambios globales en nuestro microbioma. (11)

Disbiosis

La proliferación de bacterias oportunistas relacionada con la edad podría contribuir a un entorno que predisponga a enfermedades que aumentan con la edad, como el cáncer colorrectal. Además, los cambios en el número, la diversidad y la estabilidad de las bacterias comensales (disbiosis), especialmente en el grupo de Clostridium, también pueden alterar los procesos fisiológicos normales y provocar enfermedades como el cáncer. (12)

Las diferencias en la dieta y en el microbioma intestinal podrían ser responsables de las variaciones en la prevalencia de cáncer colorrectal entre dos poblaciones humanas similares (<1 caso por 100.000 habitantes frente a 65 por 100.000 habitantes). En estas poblaciones, O'Keefe et al. mostró que un mayor consumo de productos animales y una mayor producción de hidrógeno tóxico y bacterias secundarias productoras de sal biliar entre los afroamericanos se asociaron con mayores tasas de cáncer colorrectal, apoyando la hipótesis de que el riesgo de cáncer colorrectal se ve afectado por la interacción entre la dieta y el microbiota intestinal. (13)

Se ha observado que la interacción con el sistema inmune, la producción de metabolitos asociados al cáncer y la liberación de factores de virulencia genotóxicos, las bacterias pueden contribuir directamente al desarrollo del cáncer colorrectal (13,14). Además, en estudios en humanos, los pacientes con cáncer colorrectal tienen una estructura microbioma intestinal diferente en comparación con pacientes sanos (15).

Existe una clara asociación entre el enriquecimiento de poblaciones bacterianas patógenas y la génesis de neoplasias colorrectales, de acuerdo a las observaciones de estudios que han comparado la composición de la microbiota de pacientes con CCR y voluntarios sanos. Se ha mostrado que la microbiota es diferente en paciente con CCR, por ejemplo, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus*, *Gemella*, *Mogibacterium* y *Klebsiella* se encuentran aumentadas en estos casos, mientras que *Feacalibacterium*, *Blautia*, *Lachnospira*, *Bifidobacterium* y *Anaerostipes* se encuentran

reducidas. (figura 3). (16-18)

En el análisis de bacterias y cáncer colorrectal, se han estudiado 15 especies de bacterias asociadas a desarrollo de cáncer colorectal: dos especies de *Bacteroides* (*Bacteroides vulgatus* y *Bacteroides stercoris*), dos especies de *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium angulatum*), cinco especies de *Eubacterium* (*Eubacterium rectale* 1 y 2, *Eubacterium eligens* 1 y 2, *Eubacterium cylindroides*), tres especies de *Ruminococcus* (*Ruminococcus torques*, *Ruminococcus albus* and *Ruminococcus gnavus*), *Streptococcus hansenii*, *Fusobacterium prausnitzii* y *Peptostreptococcus productus* (16).

El agotamiento de bacterias potencialmente protectoras pudiera desempeña un papel igualmente importante en el desarrollo del cáncer colorrectal. Varias poblaciones bacterianas se reducen significativamente en el cáncer colorrectal (19). Durante la carcinogénesis colorrectal, se producen alteraciones en múltiples mediadores de la inflamación, que pueden favorecer la colonización por patógenos oportunistas como *Fusobacterium* y *Porphyromonas*, la colonización por tales patógenos puede asociarse en el desarrollo y la progresión del cáncer colorrectal (17-19) (Figura 3).

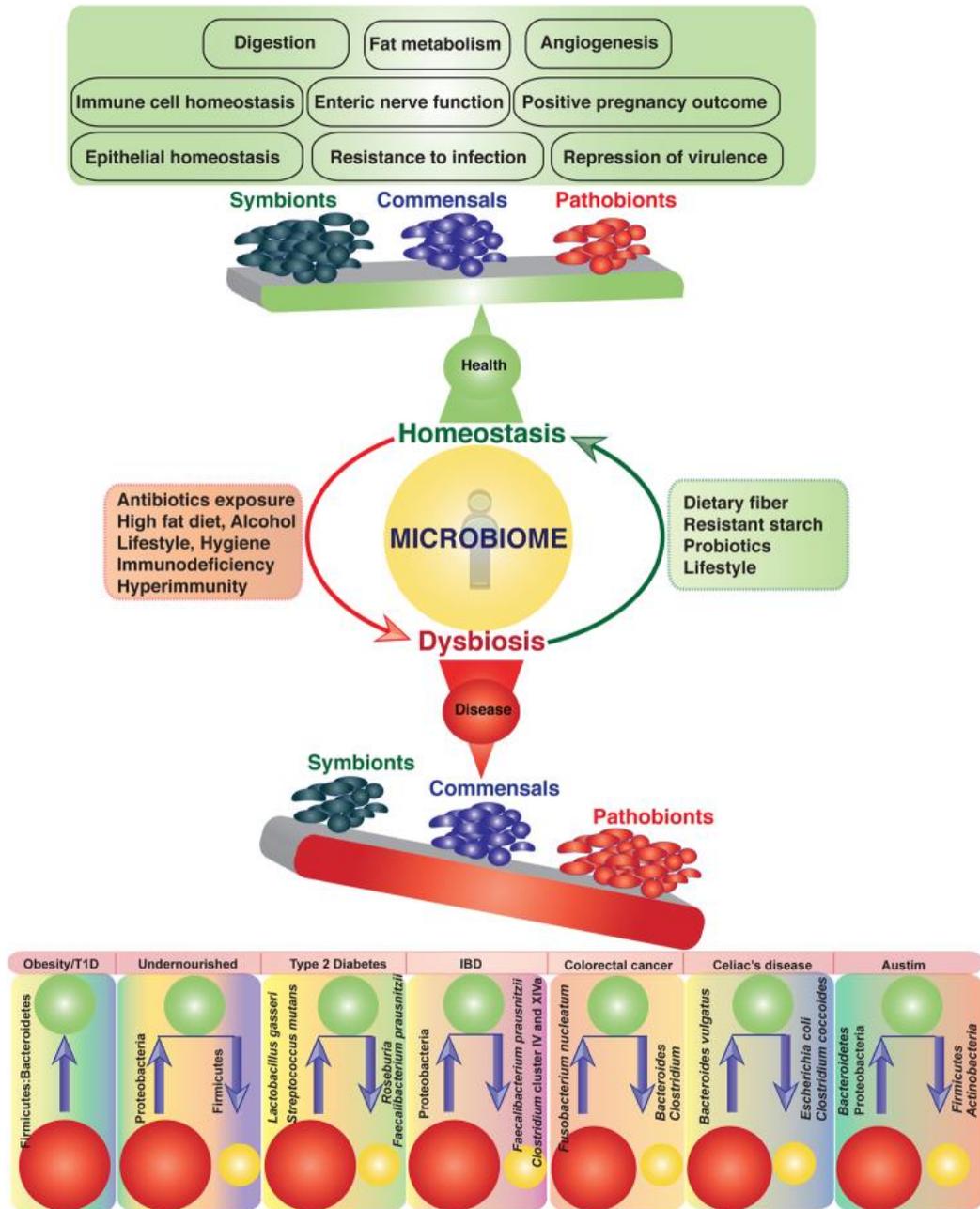


Figura 3. Imagen ilustrativa relacionando aumento de las colonias de *fusobacterium* y disminución de las colonias de *bacteroides* en pacientes con carcinoma colorrectal. (20)

Dysbiosis, huésped y génesis del tumor.

Se proponen dos factores determinantes para la carcinogénesis: el metabolismo y la inflamación. No solo los efectos directos de la microbiota influyen en la carcinogénesis, ya que esta puede estar mediada a órganos distantes donde no comúnmente existe un microbioma identificado y son sus metabolitos los que la afectan a

través de las vías anatómicas normales de comunicación. Las llamadas (MAMPs) por sus siglas en inglés “Microorganism Associated Molecular Patterns”. Las alteraciones en el equilibrio de la microbioma afectan a las barreras naturales, lo cual conduce a una reacción en cadena que, en última instancia, favorecen la carcinomatosis; dando como resultado un aumento en las interacciones microbiota-huésped. Estas reacciones están mediadas por procesos inflamatorios. Dependientes de inmunidad innata (18,21,22).

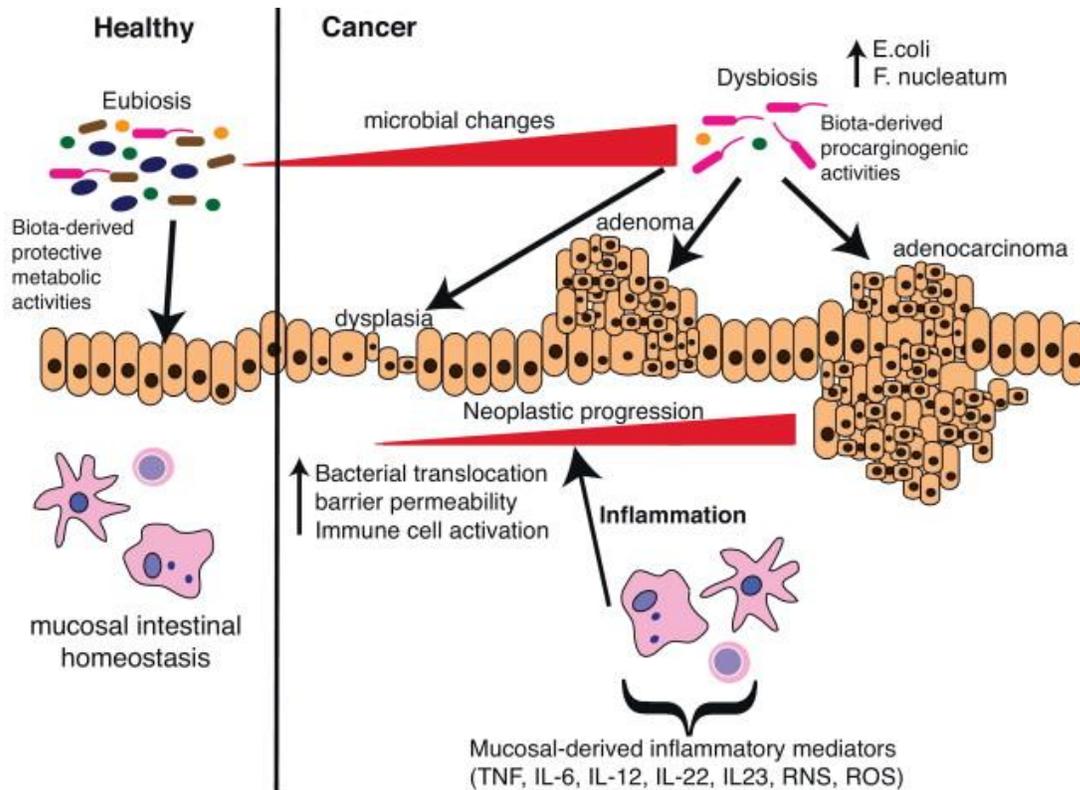


Figura 4. Descripción esquemática de la interacción entre la microbiota y el huésped en la génesis del tumor. (21)

En condiciones normales, la microbiota intestinal se encuentra en una etapa de eubiosis, un estado que contribuye al mantenimiento de la homeostasis intestinal a través de la producción de diversos metabolitos y productos bacterianos; por ejemplo, ácidos grasos de cadena corta (short-chain fatty acids) que promueven el equilibrio inmunológico. Varios factores ambientales como la dieta, la inflamación, el estrés o la genética del huésped, influyen en la composición microbiana y condicionan disbiosis microbiana. Es evidente la modificación

en la microbiota de los pacientes con cáncer colorrectal; sin embargo, aún no se ha logrado determinar si los cambios en dicha microbiota son causales del desarrollo de la neoplasia. Se ha propuesto que los cambios en la composición del microbioma favorecen la progresión neoplásica a través de diversas actividades cancerígenas, que finalmente afectan la integridad del ADN de las células epiteliales y favorecen la transformación celular. Aunado a estos cambios, se ha observado que la integridad de la barrera epitelial se ve comprometida, lo que aumenta la translocación bacteriana y la activación de las células inmunes de la mucosa, lo que contribuye a la progresión de la neoplasia (figura 4) (23).

Es probable que distintas especies de bacterias otorguen factores de virulencia específicos a las células epiteliales del colon. Se expone la siguiente secuencia de eventos:

- A. Modificación de la mucosa y la señalización del epitelio, cambios en la función de la barrera, lo que lleva a un bajo nivel de inflamación de la mucosa.
- B. Aumento de la permeabilidad de la barrera de la mucosa del colon, lo cual conduce a inflamación. En el caso de las respuestas inmunes de la mucosa mediadas por IL17, se requiere el acceso de la microbiota al compartimento mieloide, incluidas las células dendríticas (DC), así como la producción de células epiteliales de IL1 β , factor de crecimiento transformante β (TGF β) e IL6.
- C. Activación de una respuesta mediada por células Th17. IL17A probablemente contribuye al desarrollo de tumores de colon (no está claro si otros miembros de la familia IL17 también lo hacen). La producción de IL17A, junto con la activación de STAT3, NF- κ B, y las vías de señalización en las células de epitelio colon, promueven la transformación de estas.
- D. Las células mieloides producen una pequeña cantidad de IL17 en la mucosa o en el microambiente tumoral, y grandes cantidades de factores de crecimiento tumoral, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) e IL6. Estos factores de crecimiento, junto con las mutaciones en las células del epitelio del colon (CEC), (causadas por microbios, errores espontáneos en la replicación del ADN o subproductos inflamatorios como las especies reactivas de oxígeno [ROS] y las especies de óxido nítrico) conducen a la transformación de las CEC. (figura 5). (24)

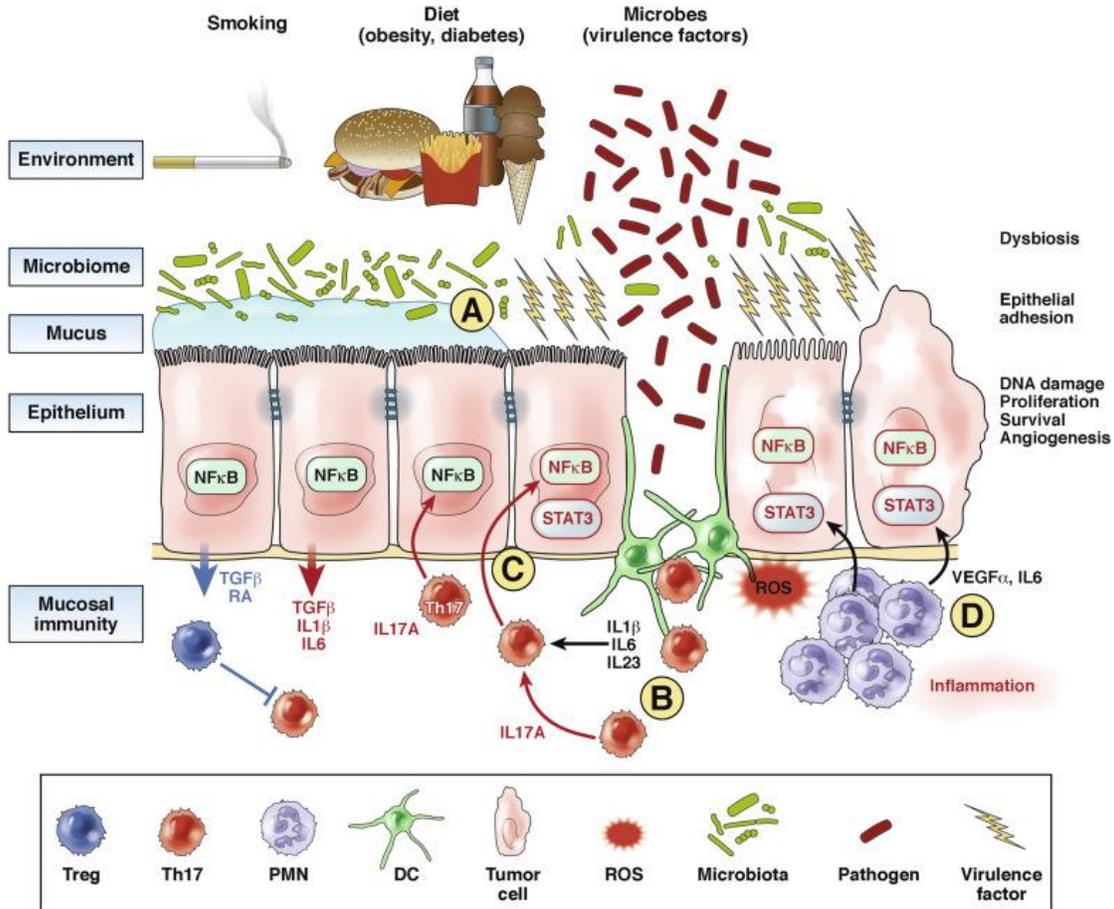


Figura 5. Rol de la interleucina 17 y la inmunidad adaptativa en la patogenia del cáncer

colorrectal. PMN, células polimorfonucleares; RA, ácido retinoico; Treg, célula reguladora de T.(24)

Disbiosis e inestabilidad microsatelital

La inestabilidad genómica es una característica importante del cáncer colorrectal. Los mecanismos patogénicos que conducen a esta situación se pueden incluir en tres vías diferentes, a saber: la inestabilidad cromosómica (CIN), la inestabilidad de microsatélites (MSI) y el fenotipo de metilador de isla CpG (CIMP).

Estos fenómenos afectan los genes críticos involucrados en el mantenimiento de la función celular correcta, como APC, KRAS, PI3K y TP53 entre otros. Las mutaciones APC causan la translocación de β-catenina al núcleo y conducen la transcripción de genes implicados en la tumorigénesis y la invasión, mientras que las mutaciones en KRAS y PI3K conducen a una activación

constante de la MAP quinasa, lo que aumenta la proliferación celular. Finalmente, las mutaciones de pérdida de función en TP53, que codifica para p53, causan una entrada incontrolada en el ciclo celular (26).

Evidencia reciente ha demostrado que pacientes con cáncer colorrectal y una concentración elevada de ADN de ciertas bacterias, como *Fusobacterium nucleatum*, presentan mayor inestabilidad microsatelital, y esto a su vez pudiera considerarse como factor pronóstico adverso independiente.

Microbioma y respuesta inmune

En relación a la respuesta inmune en el cáncer colorrectal, los altos niveles de subconjuntos de células T infiltrantes (células CD3 +, CD8 +, CD45RO + y FOXP3 +) se han asociado con un mejor pronóstico del paciente. *F. nucleatum* expande las células inmunes derivadas de mieloides, que inhiben la proliferación de células T e inducen la apoptosis de células T en el cáncer colorrectal.(26) Los estudios indican que *F. nucleatum* posee actividades inmunosupresoras al inhibir las respuestas de células T humanas, aunado a ello se ha identificado que la densidad de *F. nucleatum* en el tejido del carcinoma colorrectal era inversamente proporcional a la densidad de células T CD3+, proporcionando evidencia acerca del papel del microbioma y la inmunidad.

Microbioma y respuesta a tratamientos

En modelos animales, se comprobó la interacción de la microbiota y el efecto antitumoral de bloqueadores CTLA-4, particularmente a través de las respuestas de células T de Bacterioides (*B. fragilis* y / o *B. thetaiotaomicron*) y Burkholderiales. En ratones libres de gérmenes y tratados con antibióticos que fueron trasplantados con tumores de colon y melanoma, no respondieron al bloqueo de CTLA-4. Este defecto en respuesta a la inmunoterapia se superó cuando los ratones ingirieron *B. fragilis* por vía oral, cuando los ratones fueron inmunizados con polisacáridos de *B. fragilis*, o cuando tuvieron una transferencia adoptiva de células T específicas de *B. fragilis*. Además, se destacó la relevancia clínica cuando se produjo un crecimiento de *B. fragilis* con

propiedades anticancerígenas en ratones libres de gérmenes que fueron trasplantados con heces recolectadas de 25 pacientes con melanoma metastásico diferentes tratados con ipilimumab. (27)

5. ANTECEDENTES:

La etiología del cáncer colorrectal (CCR) es multifactorial con factores de riesgo genéticos, moleculares, inflamatorios y ambientales. Recientemente, la microbiota intestinal ha sido reconocida como un nuevo contribuyente ambiental al CCR tanto en modelos animales como en estudios en humanos. Una interacción adicional del microbioma intestinal con la inflamación también es evidente en estudios que han demostrado que la inflamación sola o la presencia de bacterias / metabolitos bacterianos por sí solos no es suficiente para promover la tumorigénesis. Más bien, las interrelaciones complejas con el microbioma intestinal, la inflamación, la genética y otros factores ambientales son evidentes en la progresión del tumor colorrectal. (31)

Otros estudios han demostrado el impacto de las bacterias en cáncer colorrectal. Se ha observado que pacientes con *F. nucleatum* tienen mayor incidencia de tumores proximales, mayor invasión tumoral, etapas clínicas más avanzadas, pobre diferenciación, mayor inestabilidad microsatelital y pérdida de la expresión de proteínas reparadoras de microarreglos; así como mayor frecuencia de mutación de BRAF, todo esto asociado considerablemente con una disminución en la supervivencia cáncer específica y supervivencia global. (32-33)

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias más frecuentes y constituye un problema mayor de salud a nivel mundial. Similar a lo observado en otras neoplasias, la formación de cáncer en colon y recto es multifactorial, y varios factores genéticos y ambientales contribuyen a su desarrollo.

Dentro de los factores ambientales, el rol de los microorganismos en la biología del cáncer ha recibido un mayor reconocimiento en años recientes. Se ha observado que, de todas las neoplasias sólidas, hasta 15% pueden ser secundarias a agentes infecciosos, incluyendo una gran proporción de los cánceres gástricos (*H. pylori*), hepatocarcinoma (Virus de la hepatitis B y C), y cáncer cervicouterino (VPH). Aunque ya se han demostrado los mecanismos oncogénicos específicos de ciertos agentes infecciosos, no ha sido sino hasta la última década que se ha cobrado mayor interés en la investigación de entorno tumoral y su asociación con comunidad bacteriana colectiva. Esta microbiota ha demostrado ser un factor ambiental importante para el desarrollo de algunas neoplasias, incluyendo el cáncer colorrectal, de hígado y vías biliares, e incluso del cáncer de mama.

De acuerdo a la evidencia actual, en su mayor parte experimental, la microbiota intestinal está involucrada en el desarrollo, la progresión e incluso la respuesta a las distintas modalidades de tratamiento del cáncer colorrectal. Se plantean las asociaciones entre la microbiota y el cáncer colorrectal, la relación existente en las modificaciones de la microbiota y la dieta, y entre las familias de microorganismos con mayor evidencia de asociación a cáncer colorrectal. Actualmente, existen pocos estudios que analicen la asociación entre familias específicas de bacterias con el desarrollo y el comportamiento biológico del cáncer colorrectal.

7. JUSTIFICACIÓN.

La influencia que puede tener la microbiota en el desarrollo, progresión y respuesta al tratamiento del cáncer colorrectal es un tema que ha cobrado gran interés en años recientes, y actualmente es motivo de investigación creciente para su aplicación clínica. Comprender los mecanismos que condicionan la disbiosis, conocer los microorganismos que inducen la carcinogénesis y el impacto que estos tienen para modificar el comportamiento biológico del cáncer colorrectal, puede tener implicaciones clínicas mayores, incluyendo la modulación de la microbiota para la prevención de la disbiosis y consecuentemente del cáncer; el desarrollo de biomarcadores específicos para el tamizaje y pronóstico del cáncer colorrectal, y la identificación de factores predictivos para la selección de tratamientos individualizados más eficaces.

8. HIPÓTESIS.

La presencia de disbiosis asociada a ciertas familias de microorganismos se asocia a mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal y a un comportamiento biológico más agresivo.

9. OBJETIVO GENERAL.

Analizar el tipo de microbiota en pacientes de cáncer colorrectal del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE y la relación que guarda con la etapa clínica y la evolución de los pacientes.

10. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Identificar los microorganismos más frecuentes en pacientes con carcinoma colorrectal
3. Observar la evolución de dichos pacientes a través del tiempo.
4. Relacionar la evolución de los pacientes con su microbioma.

11. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño y tipo de estudio: Prospectivo, observacional, descriptivo.

Población de estudio: Pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer colorrectal en etapas I-IV que pertenezcan al CMN “20 de noviembre”

Universo de trabajo: Pacientes con cáncer colorrectal en población del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE.

Tiempo de ejecución: 6 meses a partir de aprobación por los comités institucionales y de obtener financiamiento para la ejecución del proyecto, para reclutamiento, un año de seguimiento del último paciente incluido en la serie.

Tipo de muestreo: No probabilístico del tipo casos consecutivos.

Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer colorrectal. Hombres y mujeres. Mayores de 18 años. Pacientes Mexicanos con Consentimiento informado por escrito. Con calificación de 0 hasta 3 en la escala funcional propuesta por el Grupo de Oncología Cooperativo del Este (“ECOG” por sus siglas en inglés).

Criterios de exclusión:

Pacientes con poliposis adenomatosa familiar.

Pacientes con Síndrome de Lynch.

Biopsias conservadas inadecuadamente.

Pacientes con VIH, HEPATITIS Y VPH.

Pacientes con tratamientos antibióticos previos a la toma de muestra de heces fecales.

Paciente con tratamiento oncológicos previos cirugía, quimioterapia o radioterapia.

Criterios de eliminación:

Pacientes con expediente clínico incompleto.

Pacientes que decidan retirarse voluntariamente del estudio.

Pacientes con toma de muestra de heces fecales insuficiente para gram y posterior muestra para PCR.

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra: No existe

un estudio semejante reportado en la literatura, por lo que no requiere cálculo de tamaño de muestra.

Variable.	Categoría.	<i>Variables</i>		
		Escala.	Unidad de medición.	Definición Operacional.
Sexo.	Cualitativa.	Nominal.	Mujer/Hombre.	Habitual.
Edad.	Cuantitativa.	Discreta.	Años.	Habitual.
Peso.	Cuantitativa.	Continua.	Kg.	Habitual.
Talla.	Cuantitativa.	Continua.	M.	Habitual.
Etapa clínica.	Cualitativa.	Ordinal.	TNM. (Anexo 1).	Habitual.
Estado funcional ECOG	Cuantitativa	Ordinal	Categorías de la 1 a 5 (Anexo 4)	Habitual
Variables biológicas. (diferenciación).	Cualitativa	Nominal	diferenciado/no diferenciado.	Habitual.
Variables biológicas. (tipo de órgano metastásico).	Cualitativa.	Nominal.	Presencia/a usencia metástasis a hígado, pulmón u otro.	Habitual.
Tiempo de sobrevida.	Cuantitativa.	Discreta.	Meses.	Habitual.
Microorganismos.	Cuantitativa.	Nominal.	. Tipo de Gram.	Experimental.
Caquexia.	Cuantitativa.	Nominal.	Composición corporal (IMC) Índice de Masa Corporal. (Peso/Talla). ²	Experimental.
Albumina al diagnostico	Cuantitativa	Continua	Mg/dl	Habitual.
Tratamiento inicial	Cualitativa	Nominal	1.-Concomitancia Quimioterapia/Ra dioterapia, 2.- Cirugía 3.-Quimioterapia 4.- No completo tratamiento inicial	Habitual.
Respuesta al tratamiento inicial	Cualitativa	Nominal	1.- Respuesta completa, 2.-	Habitual.

Evolución al seguimiento.	Cualitativa	Nominal	<p>Respuesta parcial</p> <p>3.-Enfermedad estable</p> <p>4.- Progresión</p> <p>5.- resección completa bordes libres, R0,</p> <p>6.- resección incompleta R1,</p> <p>7.- Resección incompleta R2</p> <p>8.- No completo la evaluación de la respuesta</p> <p>1.- Progresión locorregional ,</p> <p>2.- Progresion a distancia</p> <p>3.- Recurrencia</p> <p>4.- Muerte</p> <p>5.- Perdido durante la secuencia tratamientos</p> <p>6.-Enfermedad estable</p> <p>7.- Sin datos de actividad tumoral</p>	Habitual
Evolución nutrimental al seguimiento IMC (1 año desde la inclusión al estudio)	Cuantitativa	Continua	Índice de masa corporal	Habitual.
Evolución nutrimental al seguimiento Kg (1 año desde la inclusión al estudio)	Cuantitativa	Continua	Peso (Kg),	Habitual.
Evolución nutrimental al seguimiento % Perdida de peso (1 año desde la inclusión al estudio)	Cuantitativa	Continua	Porcentaje de perdida de peso.	Habitual.
Albumina de la evolución (1 año desde la inclusión al estudio)	Cuantitativa	Continua	Albumina en mg/dl.	Habitual

Técnicas y procedimientos a emplear: Caracterización de la población de estudio información clínica. A los sujetos de estudio se les realizó una historia clínica durante su primera consulta en donde se les invitó a participar en el estudio mediante la explicación del objetivo del estudio, previo consentimiento informado por escrito y firmado por los participantes. ANEXO 2 (Consentimiento informado). En esta fase se recabó la información de las variables clínicas y demográficas. Se realizó una evaluación clínica general y posteriormente una más específica respecto a los sitios de metástasis, como se describe a continuación.

Metodología:

- 1. IDENTIFICACIÓN DE LOS CASOS DE CÁNCER COLORRECTAL:** Se incluyeron a todos los pacientes referidos al CMN "20 de Noviembre", ISSSTE, con diagnóstico de cáncer colorrectal. Se realizó una historia clínica completa, y la muestra se obtuvo de heces del paciente.

- 2. ANÁLISIS DE MICROBIOMA:** Con apoyo de la Unidad de Fluidos Corporales y el Laboratorio de Oncoinmunología, se realizó el análisis coproparasitológico y microbacteriano por Gram. Se registraron las muestras conforme a la hoja de registro y se analizaron para su caracterización conforme se describe en las técnicas a continuación:
 - 2.1** Análisis coproparasitológico. Método de Ritchie

 - 2.2** Con el aplicador de madera se coloca aproximadamente 1 gr de materia fecal en el vaso de precipitado, se añaden 10 ml de solución salina y se homogeniza.

 - 2.3** Se filtra la suspensión a través de la gasa colocada en el embudo, recogiendo el filtrado en el tubo cónico.

 - 2.4** Se centrifuga la suspensión durante 1 min a 2000 rpm.

 - 2.5** Se descanta el sobrenadante y se resuspende el sedimento con solución salina, centrifugando, decantando y resuspendiendo las veces necesarias hasta que el sobrenadante sea claro.

 - 2.6** Al último sedimento se agregan 10 ml de solución de formaldehído al 10 % se mezcla y se deja reposar durante 10 min.

 - 2.7** Se añaden después 5 ml de éter, se tapan los tubos con tapones de caucho y se agitan enérgicamente durante 30 s.

 - 2.8** Se centrifuga durante 2 min a 1500 rpm.

 - 2.9** Después de centrifugar se observan 4 etapas:

- éter en la superficial
- un tapón de restos fecales
- formaldehído
- sedimento en el fondo del tubo, conteniendo los elementos parasitarios

3 Se introduce la pipeta Pasteur hasta la capa d, se extrae con cuidado una gota de sedimento y se coloca en un portaobjetos.

3.1 Se le añade una gota de lugol y con uno de los ángulos del cubreobjetos se homogeniza cubriéndolo con el mismo. Se observa la preparación en el microscopio con objetivos de 10x y 40x
12.- Se anotan resultados de observación y hacer dibujo.

4 Coprocultivo: Las muestras de heces se procesaron para cultivo dentro de las 4-6 horas siguientes a su emisión. Si esto no fue posible, es conveniente su conservación en un medio de transporte adecuado manteniéndose en refrigerador hasta su siembra. De otro modo la muestra deberá ser congelada a (-70º C) hasta que se realice la prueba.

Examen directo en fresco: El examen microscópico directo de las heces persigue la observación de polimorfonucleares, que sugiere infección por un patógeno invasivo.

4. Tinción de Gram: Permite observar polimorfonucleares y flora predominante.

4.1. Preparar y fijar un frotis de la muestra por analizar, pasándola suavemente en la flama de un mechero.

4.2. Cubrir con colorante de violeta de genciana. Esperar 1 minuto.

4.3. Escurrir el colorante de violeta de genciana sin enjuagar y cubrir con solución de yodo/lugol. Esperar un minuto.

4.4. Lavar con solución de alcohol acetona hasta decolorarla. (20 segundos).

4.5. Esperar a que se seque y en seguida cubrir el frotis con colorante de safranina durante 45

segundos.

4.6. Por último, lavar con agua para quitar los restos del colorante.

4.7. Secar y observar al microscopio.

El coprocultivo, el examen en fresco y la tinción de Gram se realizan mediante la preparación de una emulsión de 1-2 g de heces en solución salina fisiológica y las tinciones.

Análisis Estadístico: Para el análisis poblacional inicial se utilizaron medidas de resumen convencionales y diferencias de promedios. La información se presentó en forma de gráficas de columnas, de pastel o diagramas, para comparación de promedios. El análisis estadístico se realizará utilizando el software SPSS graphpad prisma 5.0; y Excel.

12. ASPECTOS ÉTICOS.

Todos los participantes en el estudio firmarán previamente un consentimiento informado que permite disponer, para el presente estudio, de la información y muestras colectadas (Anexo 2). El protocolo se evaluará por los Comités de Investigación y Ética del CMN “20 de noviembre” del ISSSTE. Los procedimientos y la forma de consentimiento informado se estructuraron acorde con la Declaración de Helsinki y las disposiciones de la Secretaría de Salud en materia de investigación en humanos. Los riesgos implícitos en la toma de las muestras biológicas son considerados mínimos. Al paciente se le informará a través del consentimiento informado que la muestra obtenida se utilizará únicamente para la determinación del microbiota y la determinación de las variables biológicas potencialmente asociadas. El proyecto cuenta con el número de registro: 267.2018

13. CONFLICTO DE INTERESES. : No existe conflicto de intereses.

14 RESULTADOS.

Los pacientes que fueron incluidos en el estudio, fueron reclutados del Servicio de Oncología Quirúrgica durante el periodo de Febrero a Septiembre de 2018 con previa firma del consentimiento, donde se reclutaron un total de 20 pacientes (Tabla 1).

Tabla 1. Características Sociodemográficas de la Población de estudio^a

Población n = 20	
Edad (años)	68.85 ± 11.35
Sexo (M/F)	55.0% / 45.0%
Comorbilidades^a	
Diabetes	20% (4)
Hipertensión	20% (4)
Ausentes	60% (12)

a) Los datos se presentan en promedio ± la Desviación Estándar y/o promedio población

La edad promedio de presentación fue de 68.85 ± 11.35 D.E. años, y la mayoría de los pacientes incluidos (60%), no presentó enfermedades crónico degenerativos asociadas como diabetes o hipertensión, a pesar de la edad avanzada de diagnóstico.

La mayor proporción de cáncer colorrectal se presentó en hombres, en este caso 55% comparado con el 45% en mujeres.

Del grupo de **20 pacientes** con diagnóstico de cáncer colorrectal, **9 pacientes seguían vivos (45%)** al seguimiento a 12 meses, y **11 (55%) murieron** antes de completar dicho plazo. Se registraron las principales características clínicas (Tabla 2), paraclínicas (Tabla 3) y propias del tumor (tabla 4) en ambos grupos. Así mismo, se evaluaron los principales indicadores paraclínicos iniciales y finales en el grupo de

pacientes vivos al término del seguimiento a un año (tabla 5).

Tabla 2. Características clínicas iniciales de los pacientes con cáncer colorrectal, comparación de los pacientes vivos y fallecidos al seguimiento a 12 meses.

Tabla 2. Características clínicas iniciales de los pacientes con cáncer colorrectal

	Vivos (9)	Fallecidos (11)
Edad, Media	69.8 ± 12.7	68 ± 10.6
Sexo		
Masculino	3	9
Femenino	6	2
Comorbilidades		
Diabetes mellitus 2	2	2
Hipertensión arterial sistémica	1	3
ECOG inicial		
ECOG 0	0	0
ECOG 1	4	4
ECOG 2	3	5
ECOG 3	2	2
ECOG 4	0	0
IMC (kg/m²)	22.03 ± 4.57	21.9 ± 3.69

Tabla 3. Parámetros paraclínicos iniciales de los pacientes con cáncer colorrectal, comparación de los pacientes vivos y fallecidos al seguimiento a 12 meses.

Tabla 3. Parámetros paraclínicos iniciales de los pacientes con cáncer colorrectal

Hemoglobina (g/dL)	12.1 ± 1.78	12.0 ± 1.71
Leucocitos (10 ³ x uL)	5.1 ± 3.1	8.51 ± 3.93
Linfocitos (10 ³ x uL)	1.07 ± 0.90	1.36 ± 0.48
Albúmina (g/dL)	3.83 ± 0.44	3.53 ± 0.62

Tabla 4. Localización y etapa tumoral en pacientes vivos y fallecidos al seguimiento a 12 meses.

Tabla 4. Localización y etapa tumoral en pacientes vivos y fallecidos al seguimiento a 12 meses

	Vivos (9)	Fallecidos (11)
Localización del tumor		
<i>Colon</i>	2	1
<i>Recto</i>	7	10
Etapa tumoral		
<i>Etapa 0</i>	0	0
<i>Etapa I</i>	0	0
<i>Etapa II</i>	2	0
<i>Etapa III</i>	5	5
<i>Etapa IV</i>	2	6

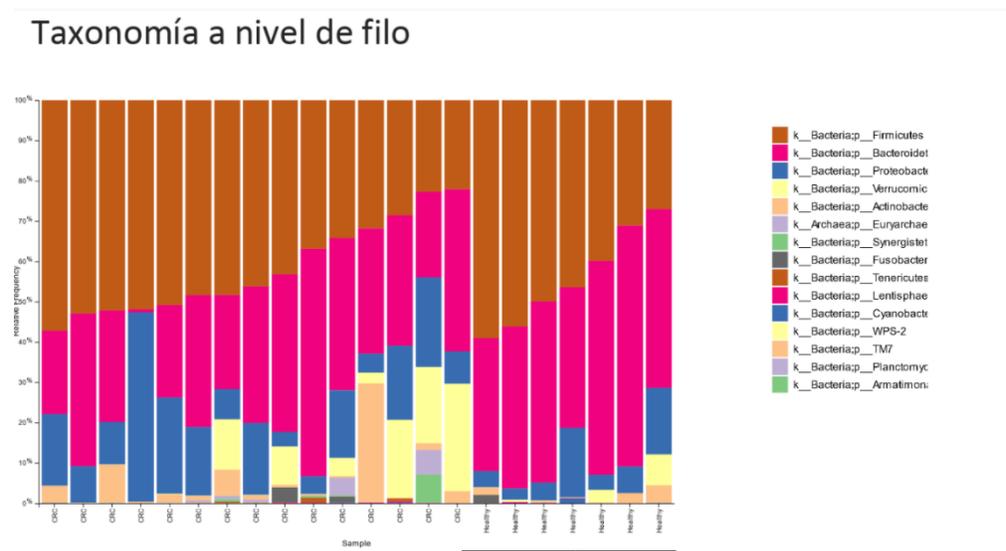
Tabla 5. Características paraclínicas iniciales y posterior a 12 meses de seguimiento de los pacientes (9) con cáncer colorrectal que completaron seguimiento a 12 meses.

Tabla 5. Características paraclínicas iniciales y posterior a 12 meses de seguimiento

	Inicial	12 meses
<i>Hemoglobina (g/dL)</i>	12.1 ± 1.78	11.87 ± 1.89
<i>Leucocitos (10³x uL)</i>	5.1 ± 3.1	4.52 ± 1.96
<i>Linfocitos (10³x uL)</i>	1.07 ± 0.90	0.74 ± 0.35
<i>Albúmina (g/dL)</i>	3.83 ± 0.44	3.95 ± 0.42

Se analizaron las muestras de los pacientes incluidos en el estudio, se identificaron las principales familias de bacterias en los pacientes con cáncer colorrectal, y se comparó con un control de pacientes sanos (Figura 6).

Figura 6. Principales familias de bacterias detectadas en el grupo de pacientes



Nivel	Taxa	Clasificación por Grupo (Healthy vs CRC)
Género	<i>Streptococcus</i>	0.680
	<i>Enterococcus</i>	0.487
	<i>Sutterella</i>	0.150
	<i>F_Lachnospiraceae_g_Clostridium</i>	0.653
	<i>Bilophila</i>	0.116
	<i>Desulfovibrio</i>	0.090
	<i>F_Clostridiaceae_g_Clostridium</i>	0.137
	<i>Enterobacter</i>	0.289
	<i>F_Enterobacteriaceae</i>	0.081

Análisis Taxonómico (p-value con ANOVA)

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias más frecuentes a nivel mundial, con una importante carga en morbilidad y mortalidad (1). En México, constituye la neoplasia gastrointestinal más frecuente. El presente estudio representa el estudio de la microbiota de un grupo de 20 pacientes con cáncer colorrectal y el seguimiento a un año de 9 pacientes sobrevivientes.

En este trabajo se pretende analizar y discutir el efecto de la microbiota en el desarrollo y el comportamiento biológico de los pacientes con cáncer colorrectal.

El microbioma intestinal se define como un conjunto de bacterias y otros microorganismos (arqueas, hongos, protozoos, y virus) que habitan las superficies epiteliales del tubo digestivo, incluyendo el colon y el recto. Se ha reconocido que juegan un papel importante en la inmunidad de la barrera en el epitelio sobre la que residen, además de ejercer efectos sistémicos a través de mecanismos a distancia. (13)

Se ha reportado en múltiples artículos que el microbioma influye en un papel determinante en para el desarrollo de la carcinogénesis (13-15). Favoreciendo la colonización de patógenos oportunistas o alterando la barrera natural de estos sitios provocando una disbiosis.

En el análisis de este grupo de estudio La edad promedio de presentación fue de 68.85 ± 11.35 D.E. años, lo que corresponde a lo reportado con la literatura revisada. (1-5)

La mayor proporción de cáncer colorrectal se presentó en hombres, 55% vs 45% en mujeres, lo cual es similar a lo reportado en estadísticas mundiales.

En el presente trabajo se encontró *Fusobacterium spp.* como una de las familias de bacterias predominantes en los pacientes analizados. Esto concuerda con lo reportado

en estudios recientes (37). *Fusobacterium* es una bacteria anaerobia gram negativa que puede contribuir al desarrollo de cáncer colorrectal, y se considera como un factor de riesgo para la progresión tumoral. Algunos estudios han demostrado que una mayor concentración de *Fusobacterium* en pacientes con CRC se asocia con una menor supervivencia a través de una serie de efectos que incluyen el desarrollo de un microambiente proinflamatorio, estimulación de la proliferación celular e inmunosupresión local.

Otra familia de bacterias predominante en el grupo de pacientes estudiados es *Enterococcus* spp. Aunque ha sido menos estudiada su asociación con CRC, existen algunos estudios donde se describe que esta familia de bacterias se asocia a mayor estrés oxidativo con producción de radicales libres, y esto se ha asociado a mayor riesgo de desarrollo de pólipos y neoplasias colorrectales. (37,39)

Los promedios de edad, fueron discretamente más elevados en aquellos pacientes con gram negativo de predominio entre la población de estudio y un poco más, en relación a los pacientes que también cursaron con caquexia. Esto puede estar relacionado primero a la fisiopatología que ejerce la modificación del microbioma en la historia natural de la enfermedad, en lo ya comentado sobre los efectos de la microbiota, sobre todo gram positivos asociados a un peor pronóstico, en este caso asociado a una edad de presentación más temprana.

Dentro del análisis de las diferencias entre los grupos con gram positivo y negativo, no se encuentra una diferencia significativa de los datos, sin embargo se encuentra una tendencia de los mismos al observar la media de la distribución hacia una profundidad mayor de invasión en los tumores caracterizados por la presencia de Gram positivos. Esto va particularmente correlacionado a lo reportado en otros estudios, donde se describe el valor pronóstico que puede tener las modificaciones en la microbiota, en relación a que la disbiosis, en su mayor, encaminada a gram positivos, juega un papel clave en el desarrollo del cáncer colorrectal. (36) En el proceso de carcinogénesis, la inflamación, la respuesta inmune. Y que especies específicas

de bacterias pueden afectar el riesgo de cáncer colorrectal y el crecimiento de tumores ya presentes, favoreciendo su desarrollo e invasión, Debido a que las bacteras tienen efectos neoplásicos tanto directos como indirectos que activan el sistema inmune y crean un microambiente inflamatorio crónico (37)

Por ejemplo, al comparar las muestras con cáncer colorrectal contra los controles, se encontró en las primeras la presencia de menor número de macrófagos (asociadas a un aumento de especies como *bacteroides* y *fecalobacterium*). Otros estudios han logrado demostrar la significancia de las variaciones en el microbioma en relación a una mayor profundidad de invasión e incluso a afección nodal. Otros han ido más allá, demostrando modificaciones en el intervalo libre de enfermedad, disminución en la supervivencia global. (37)

El análisis de supervivencia de los gram positivos con una media de 11.50 meses, los gram negativos con 15.50 meses de sobrevida en una media calculada, observándose una diferencia entre las medias, sin embargo se calculó para los gram positivos un HR de 1.425 (IC 95%, 0.3102 a 6.544) y para los gram negativos HR 0.7018 (IC 95%, 0.1528 a 3.223) con un valor de P 0.6489, lo cual, si bien, no es significativo, sugiere una tendencia de diferencia entre las medias, pero apoyando un poco la diferencia entre el pronóstico de estos pacientes en sobrevida global.

Asimismo, se ha llegado a presentar estudios en donde se demuestra que la mutación de genes implicados en el desarrollo de CCR como el gen APC en lesiones precursoras como los pólipos, está estrechamente relacionados con el microbioma intestinal y sus metabolitos. Pudiendo esto modificar las edades de presentación. En el presente estudio únicamente se logró llegar a establecer tendencias sobre la asociación del carcinoma colorrectal y los gram positivos, sobre una infiltración tumoral mayor, una asociación a presentación a edad más temprana y la asociación de los gram positivos con la caquexia, este último grupo de pacientes con peor pronóstico en cuanto a supervivencia global.

Actualmente es obligatorio considerar la disbiosis como un factor de riesgo y progresión en el cáncer colorrectal. El análisis del microbioma representa un campo fascinante de nuevas oportunidades para el desarrollo de intervenciones que influyan en el diagnóstico, seguimiento, valoración del pronóstico y de las respuestas al tratamiento. Se espera que en el futuro representarán objetivos específicos para la prevención de patologías o serán modificadores directos del curso y desenlace de estas.

En este estudio de 20 pacientes y seguimiento de 9 pacientes vivos al término de un año de seguimiento, pudimos observar una tendencia en la relación a ciertas familias de bacterias, incluyendo *Fusobacterium* spp y *Enterococcus* spp, como causales de disbiosis en los pacientes con cáncer colorrectal. Adicionalmente, la presencia de estas bacterias parece influir negativamente en el pronóstico de los pacientes, con un impacto negativo en la supervivencia global.

La tendencia de comportamiento no determina categóricamente esta relación, ya que se trata de un estudio con pocos pacientes; sin embargo, representa un análisis aun no documentado en población mexicana, el siguiente punto del estudio tendrá como seguimiento incluir a un mayor número de pacientes y su comparación con individuos sanos. Este estudio es el primer paso para estudiar la influencia del microbioma sobre la evolución natural de la enfermedad de CCR y la comparativa posterior del microbioma en una muestra de pacientes mexicanos sanos, observar el comportamiento de la enfermedad y si existe una asociación verdadera por familias o especies específicas.

Aún existe mucho campo de investigación de la microbiota y su efecto en el CRC, y es imperativo realizar estudios adicionales en la población mexicana para traducir los resultados obtenidos en múltiples aplicaciones clínicas. El comprender el efecto de la disbiosis en la carcinogénesis y su efecto en la biología tumoral, puede impactar en la prevención del CRC mediante la modulación de la microbiota; así como en el desarrollo de herramientas tales como marcadores tumorales específicos para tamizaje y seguimiento, y herramientas pronósticas y

predictivas para el tratamiento del cáncer colorrectal.

17. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. International Agency for Research on Cancer, Global Cancer Observatory, GLOBOCAN 2018, Consulta en línea
2. Granados G y cols. Abordaje quirúrgico del carcinoma colorrectal. Tratamiento del Cancer. 1° ed. Manual Moderno, Cap 35, 486-498.
3. R. Glynn-Jones, L. Wyrwicz et al. Rectal Cancer. *Ann Oncol* (2017) 28 (suppl 4): iv22–iv40
4. E. Van Cutsem, A. Cervantes, B. et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2014) 25 (suppl 3): iii1-iii9.
5. Emma Verastegui, Colorectal cancer in Mexico: should a middle income country invest in screening or in treatment?, *Eur J Health Econ*, 2010, 10 (Suppl 1):S107–S114
6. Andrew T. Chan, Primary Prevention of Colorectal Cancer, *Gastroenterology*. 2010 June ; 138(6): 2029–2043
7. Amarillo y cols. Tabaquismo y cancer colorrectal, *Revista Mexicana de Coloproctología*, Vol. 14, No. 2, Mayo-Agosto 2008, pp 57-62
8. Sqaroop Pendyla et al, Obesity and Colorectal Cancer Risk, *Gastroenterology*, 2008-03-01, Volume 134, Issue 3, Pages 896-896
9. Herrera-Gomez y cols. Manual de Oncología, McGraw Hill, Sexta Edición, 2017, Cap 51, pp
10. Deng Y, Rectal Cancer in Asian vs. Western Countries: Why the Variation in Incidence? *Curr Treat Options Oncol*. 2017 Sep 25;18(10):64
11. Barry W. Feig. C. Denise Ching. The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook. 6 ed. Lippincott Williams and Wilkins Handbook Series. 2018.

12. Coleman Olivia I, Nunes T. Role of the Microbiota in Colorectal Cancer: Updates on Microbial Associations and Therapeutic Implications. *Biores Open Access*. 2016; 5(1): 279-288.
13. Zackular JP, Rogers MA, Ruffin MT . The human gut microbiome as a screening tool for colorectal cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014 Nov; 7(11):1112-21.
14. Raskov H, Colorectal carcinogenesis--update and perspectives, *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 28;20(48):18151-64
15. Joseph P. et al, The gut microbiome modulates colon tumorigenesis. *mBio* 2013 Nov-Dec; 4(6): e00692-13.
16. Lucas C, et al. Microbiota, Inflammation and Colorectal Cancer, *Int. J. Mol. Sci*. 2017, 18(6), 1310
17. Sobhani I et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One* 2011 Jan27; 6(1): e16393
18. Schwabe R.F. et al. Christian Jobin. Perspectives; Opinion The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013 Nov; 13(11): 800–812.
19. Kostic AD,. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe* 2013 Aug 14; 14 (2): 207–215.
20. Bhabatosh Das, et. al. Analysis of the Gut Microbiome of Rural and Urban Healthy Indians Living in Sea Level and High Altitude Areas, *Sci Rep*. 2018; 8: 10104.
21. Gao, R., Gao, Z., Huang, L., & Qin, H. (2017). *Gut microbiota and colorectal cancer*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 36(5), 757–769.
22. Bordonaro M, Lazarova DL, Sartorelli AC. Butyrate and Wnt signaling: a

possible solution to the puzzle of dietary fiber and colon cancer risk? *Cell Cycle*. 2008 Ma 1; 7(9): 1178–1183.

23. Emma Allen, et al. Fusobacterium and Enterobacteriaceae: Important players for CRC?, *Immunology Letters*, 2014-12-01, Volume 162, Issue 2, Pages 54-61

24. Christopher G. Hurtado et al. Roles for Interleukin 17 and Adaptive Immunity in Pathogenesis of Colorectal Cancer, *Gastroenterology*, 2018-12-01, Volume 155, Issue 6, Pages 1706-1715

25. Chen Y. et al. Prognostic impact of the Fusobacterium nucleatum status in colorectal cancers. *Medicine* (Baltimore). 2019 Sep;98(39):e17221

26. Marmol y col. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18(1), 197;

27. Temraz et al, Gut Microbiome: A Promising Biomarker for Immunotherapy in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 25;20(17). pii: E4155.

28. P. P. García-Luna, Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico, *Nutr. Hosp. vol.21 supl.3* Madrid may. 2006

29. Silvia Sotelo y cols. Parámetros antropométricos en la evaluación de la malnutrición en pacientes oncológicos hospitalizados; utilidad del índice de masa corporal y del porcentaje de pérdida de peso. *Nutr. Hosp.* 2013; 28(3):965-968

30. K. Valenzuela-Landaeta, P. Rojas, K Basfi-fer. Evaluación nutricional del paciente con cáncer. *Nutr Hosp.* 2012;27(2):516-523+

31. Margaret Cho, The Interrelationships of the Gut Microbiome and Inflammation in Colorectal Carcinogenesis, *Clin Lab Med.* 2014 Dec; 34(4): 699–710

32. Mima K. et al, *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut*. 2016 Dec;65(12):1973-1980.
33. De Carvalho y cols. Microbiota Profile and Impact of *Fusobacterium nucleatum* in Colorectal Cancer Patients of Barretos Cancer Hospital. *Front Oncol*. 2019 Aug 29;9:813.
34. Kendra J Royston, Race, the microbiome and colorectal cancer, *World J Gastrointest Oncol*. 2019 Oct 15; 11(10): 773–787
35. Kurk SA, Trajectory of body mass and skeletal muscle indices and disease progression in metastatic colorectal cancer patients. *Am J Clin Nutr*. 2019 Sep 12. pii: nqz209
36. Wieczorska Karina, et al. The Role of the Gut Microbiome in Colorectal Cancer: Where Are We? Where Are We Going? *Clinical Colorectal Cancer*, In press.
37. Xi *et al*. Analysis of prognosis, genome, microbiome, and microbial metabolome in different sites of colorectal cancer *J Transl Med (2019) 17:353*
38. Kikuchi, T., Mimura, K., Ashizawa, M. *et al*. Characterization of tumor-infiltrating immune cells in relation to microbiota in colorectal cancers. *Cancer Immunol Immunother* **69**, 23–32 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02433-6>
39. Zhiliang Wei, Could gut microbiota serve as prognostic biomarker associated with colorectal cancer patients' survival? A pilot study on relevant mechanism, *Oncotarget*, Vol. 7, No. 29
40. Lelde Lauka et al. Role of the intestinal microbiome in colorectal cancer surgery outcomes, *World Journal of Surgical Oncology (2019) 17:204*
41. Siyuan Liang^{1*}, Gut microbiome associated with APC gene mutation in patients with intestinal adenomatous polyps, *Int. J. Biol. Sci.* 2020, Vol. 16

18. Glosario

- **Periodo libre de enfermedad:** Parámetro en tiempo que sirve para valorar la eficacia de los diferentes tratamientos antitumorales. Valora el tiempo transcurrido desde la desaparición de la evidencia clínica, radiológica y analítica de la enfermedad tumoral, hasta la recurrencia de la misma o el fallecimiento del paciente por otra causa.
- **Superivencia global:** Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.
- **Respuesta completa:** Termino que hace referencia a la desaparición de la evidencia clínica, radiológica y analítica de la enfermedad tumoral.
- **Recurrencia:** Termino que hace referencia a la aparición de la evidencia clínica, radiológica y analítica de la enfermedad tumoral después de un periodo de 6 meses o mas de un tratamiento radical con respuesta completa.
- **Progresion:** Termino que hace referencia al crecimiento o desarrollo de enfermedad maligna re existente, ya sea medida de forma clínica, radiológica o analítica, por ejemplo marcadores tumorales.

19. Abreviaciones

- CCR: Cancer colorectal
- PLE: Periodo libre de enfermedad
- SG: Sobrevida Global
- R0: Sin evidencia de tumor macroscópico/microscopico
- R1: Con evidencia de enfermedad microscopica
- R2: Con evidencia de enfermedad macroscopica
- MMR: Mistch Match Repair. Es un sistema para reconocer y reparar la insercion, eliminacion y mala incorporacion de bases que pueden surgir durante la replicacion del AND.
- IMC: Índice de masa corporal.
- Alb. Albumina
- Mg: Magnesio
- EC: Etapa clínica
- TNM: Tumor Nodulos y Metastasis. Sistema de clasificación de las neoplasias malignas.

20. ANEXOS.

Anexo 1. TNM CÁNCER COLORRECTAL

TNM staging for colorectal cancer, 7th edition

Primary tumor (T)					
TX	Primary tumor cannot be assessed				
T0	No evidence of primary tumor				
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria*				
T1	Tumor invades submucosa				
T2	Tumor invades muscularis propria				
T3	Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues				
T4a	Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum•				
T4b	Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures•Δ				
Regional lymph node (N)◊					
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed				
N0	No regional lymph node metastasis				
N1	Metastasis in 1-3 regional lymph nodes				
N1a	Metastasis in one regional lymph node				
N1b	Metastasis in 2-3 regional lymph nodes				
N1c	Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis				
N2	Metastasis in four or more regional lymph nodes				
N2a	Metastasis in 4-6 regional lymph nodes				
N2b	Metastasis in seven or more regional lymph nodes				
Distant metastasis (M)					
M0	No distant metastasis				
M1	Distant metastasis				
M1a	Metastasis confined to one organ or site (eg, liver, lung, ovary, nonregional node)				
M1b	Metastases in more than one organ/site or the peritoneum				
Anatomic stage/prognostic groups§					
Stage	T	N	M	Dukes¶	MAC¶
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Any T	Any N	M1a	-	-
IVB	Any T	Any N	M1b	-	-

* Tis includes cancer cells confined within the glandular basement membrane (intraepithelial) or mucosal lamina propria (intramucosal) with no extension through the muscularis mucosae into the submucosa.

• Direct invasion in T4 includes invasion of other organs or other segments of the colorectum as a result of direct extension through the serosa, as confirmed on microscopic examination (for example, invasion of the sigmoid colon by a carcinoma of the cecum) or, for cancers in a retroperitoneal or subperitoneal location, direct invasion of other organs or structures by virtue of extension beyond the muscularis propria (ie, respectively, a tumor on the posterior wall of the descending colon invading the left kidney or lateral abdominal wall; or a mid or distal rectal cancer with invasion of prostate, seminal vesicles, cervix, or vagina).

Δ Tumor that is adherent to other organs or structures, grossly, is classified cT4b. However, if no tumor is present in the adhesion, microscopically, the classification should be pT1-4a depending on the anatomical depth of wall invasion. The V and L classifications should be used to identify the presence or absence of vascular or lymphatic invasion whereas the PN site-specific factor should be used for perineural invasion.

◊ A satellite peritumoral nodule in the pericolorectal adipose tissue of a primary carcinoma without histologic evidence of residual lymph node in the nodule may represent discontinuous spread, venous invasion with extravascular spread (V1/2), or a totally replaced lymph node (N1/2). Replaced nodes should be counted separately as positive nodes in the N category, whereas discontinuous spread or venous invasion should be classified and counted in the Site-Specific Factor category Tumor Deposits (TD).

§ cTNM is the clinical classification, pTNM is the pathologic classification. The y prefix is used for those cancers that are classified after neoadjuvant pretreatment (eg, ypTNM). Patients who have a complete pathologic response are ypT0N0cM0 that may be similar to Stage Group 0 or I. The r prefix is to be used for those cancers that have recurred after a disease-free interval (rTNM).

¶ Dukes B is a composite of better (T3 N0 M0) and worse (T4 N0 M0) prognostic groups, as is Dukes C (Any TN1 M0 and Any T N2 M0). MAC is the modified Astler-Coller classification.

Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer New York, Inc.

a

Anexo 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, CDMX, a _____

Por de la presente yo:

a
autorizo mi participación en el proyecto de investigación titulado **“Relación del microbioma de pacientes con cáncer colorrectal y las alteraciones de la composición corporal (caquexia)”**

El objetivo de este estudio es conocer la presencia de microorganismos que participan en el establecimiento y desarrollo de cáncer de colon y los factores que modifican esta respuesta relacionados a composición corporal. Estas pruebas se realizan en un laboratorio de investigación, donde los datos personales y los resultados obtenidos son manejados con confidencialidad y discreción absoluta.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en responder las preguntas convencionales de historia clínica, así como donar heces, un fragmento de muestra de biopsia de colon y recto derivada de la indicación de mi médico, debido a la presencia de alguna sintomatología que hacen necesaria una colonoscopia con toma de biopsia. Las muestras serán utilizadas para el análisis patológico de rutina y la determinación de factores biológicos como la diferenciación, capacidad de invasión del tumor y estudio del (los) órgano(s) metastático(s).

Los beneficios potenciales derivados del presente estudio son: 1) caracterizar cambios en los microorganismos presentes en el mi tracto gastrointestinal 2) la posibilidad de sugerir un tratamiento adyuvante y recomendaciones dietarias de apoyo.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes y molestias de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

Riesgos y molestias:

a) Por la obtención de biopsia colorrectal: No existe riesgo superior al que implica la biopsia rutinaria, que forma parte del procedimiento indicado por mi médico.

b) Por la obtención de las heces: No representan un factor de riesgo adicional, debido a que son productos biológicos naturales, considerados como desechos biológicos (RPBI).

Entiendo que mi participación es voluntaria, y conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El investigador principal, se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar las dudas que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Asimismo, el investigador principal ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma absolutamente confidencial. Para cumplir la anterior, el investigador utilizará para la creación de la base de datos (que tendrán mi información clínica, así como las respuestas del cuestionario acerca de mis datos que se me aplicará), número de folio (NO emplearé mi nombre) para identificarme y de esa forma conservar mi anonimato.

Investigador Responsable

Paciente

Investigador Asociado

Testigo



“ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado”

Registro de muestras

Protocolo: “Relación del microbioma de pacientes con cáncer gastrointestinal con las alteraciones en la composición corporal (caquexia)”

Número de Registro:

Folio: _____

Fecha: _____

Nombre del paciente: _____

Edad: _____

Sexo: M F

Marcar con una X, lo correspondiente a la descripción de la muestra

1.-CONSISTENCIA.

- Formadas o moldeadas ● Caprinas ● Pastosas ● Grumosas ● Semilíquidas ● Líquidas ● Acuosas

2.-COLOR.

- Marrón ● Amarillo oro ● Marrón-anaranjado ● Hipocoloreadas ● Acolia ● Verdosas
- Marrón-vinoso ● Grisáceo

3.-ASPECTO.

- Brillantes ● Aireadas ● Voluminosas
- Lientería ● Sangre ● Gleras mucosas ● Pus

Descripción de observaciones microscópicas _____

GRAM: POSITIVO NEGATIVO

Descripción: _____

Identificación de la muestra y ubicación para almacenaje

Firma del laboratorista.

ANEXO 4. TABLA DE ESTADO FUNCIONAL ECOG

Estado funcional o de desempeño físico según ECOG	
Categoría	Característica del paciente
0	Totalmente asintomático y capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria
1	Presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno
2	No es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo
3	Necesita estar en cama más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse
4	Permanece en cama el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
Subdirección de Enseñanza e Investigación
Coordinación de Investigación

"2017, AÑO DEL CENTENARIO DE LA PROMULGACIÓN DE LA
CONSTITUCIÓN POLÍTICA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS"

Oficio No. 96.2.2.1.3.2/0105/2018
Asunto: **Aceptación de Protocolo**

Ciudad de México a 28 de Mayo de 2018

Dra. Rebeca Pérez Cabeza de Vaca
Investigador Responsable
Presente.

Le comunicamos, que su proyecto de investigación titulado: **Relación del microbioma de pacientes con cáncer colorrectal y las alteraciones de la composición corporal (caquexia)**. Con Número 267.2018 folio de la jefatura de departamento de investigación como resultado de proceso de revisión, en el que integrantes de las Comisiones de Investigación, de Ética en Investigación y Bioseguridad del Centro Médico Nacional "20 De Noviembre", aprobaron y dictaminaron procedente su realización.

A partir de este momento **será responsabilidad del investigador principal**, realizar a satisfacción los objetivos del proyecto aprobado, así como **dar cumplimiento de lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y a las buenas prácticas clínicas** que indican la Secretaría de Salud y el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado; deberá cumplir ante esta Coordinación y a los comités de Ética en Investigación y en su caso al de Bioética con los informes **semestrales** de la evolución del proyecto y de ser procedente del manejo de presupuesto, y si así lo amerita su investigación **copia de la carta de consentimiento bajo información de todos los pacientes que participen**, este consentimiento deberá incluir el número de expediente, dirección, dirección electrónica y teléfono de cada uno de los pacientes reclutados en el entendido de que esta información es **confidencial** y será susceptible de ser auditada por el comité de ética en investigación.

Es responsabilidad del investigador principal notificar sobre cualquier efecto adverso ocurrido en los pacientes en investigación tanto a la **Comisión de Ética a través de esta coordinación, al Comité de Farmacovigilancia como a la Secretaría de Salud (COFEPRIS)** y en los formatos correspondientes y tiempos obligatorios al tipo de evento a reportar.

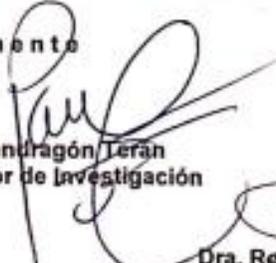
Con el fin de dar cumplimiento a la reglamentación en investigación vigente en México y a la que estará obligado (a) es necesario acceda al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, al "Consejo de Salubridad General, a la comisión para la Certificación de Establecimientos de Atención Médica, Estándares para la Certificación de Hospitales en Investigación" así como a la Comisión Nacional de Bioética.

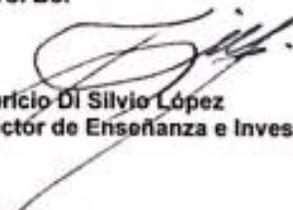
Las autoridades de este **Centro Médico Nacional "20 De Noviembre"** están comprometidas con impulsar la investigación en salud bajo los más estrictos estándares científicos y éticos contemplados en la legislación Mexicana y en los tratados internacionales que se han suscrito por lo que le felicita por su interés en materia.

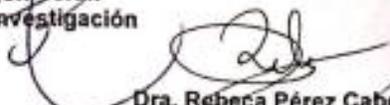
Deseándole que esta investigación cumpla los propósitos que se han planteado, sin otro particular, quedamos de usted.

Atentamente

Vo. Bo.


Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación


Dr. Mauricio Di Silvyo López
Subdirector de Enseñanza e Investigación.


Dra. Rebeca Pérez Cabeza de Vaca
Aceptación del Investigador
Fecha: 28/05/18

c.c.p. Minuta de la Coordinación de Investigación
PMT/abg*

Recibido
28/05/18
Rebeca Pérez Cabeza de Vaca



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL DEL ESTADO DE GUERRERO
RESERVA DEL PATRIMONIO DEL ESTADO



2019
BICENTENARIO DEL CAUDILLO
EMILIANO ZAPATA

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
DIRECCIÓN
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN
DIVISION DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

2019 "AÑO DEL CAUDILLO DEL SUR, EMILIANO ZAPATA"

OFICIO No. 96.202.1.3.2.1 /084/2019
ASUNTO: Enmienda Protocolo Investigación

ACUSE

Ciudad de México a 05 de Julio de 2019

DR. PAUL MONDRAGÓN TERÁN
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN
P R E S E N T E

Por medio del presente le informo que conforme a los objetivos establecidos en el protocolo de Investigación titulado: **"Relación del microbioma de pacientes con cáncer colorrectal y las alteraciones de la composición corporal (caquexia)"** con número de registro **267.2018** el Dr. Cesar Alí Orozco Cervantes obtuvo su titulación de manera oportuna el 25 de febrero del presente año de la Especialidad Médica en Oncología Quirúrgica de este Centro Médico. Con la intención de mantener un reclutamiento activo de pacientes y dar seguimiento a los mismos, solicito la integración del Dr. Jesús Alejandro Martínez Peralta al protocolo antes mencionado.

Sin otro particular por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DRA. REBECA PÉREZ CABEZA DE VACA
JEFATURA DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

c.c.p. Minuta de la División de Investigación Biomédica





ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURO SOCIAL
Y SERVICIOS SOCIALES DEL ESTADO
CONSEJO REGULADOR DEL SEGURO



2019
BICENTENARIO DEL SUR
EMILIANO ZAPATA

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
Dirección
Subdirección de Enseñanza e Investigación
Coordinación de Investigación

2019 "AÑO DEL CAUDILLO DEL SUR, EMILIANO ZAPATA"

Oficio: No. 96.202.1.3.2/1328/2019
Asunto: **Aprobación de Enmienda 267.2018**

Ciudad de México a 28 de Agosto de 2019

Dra. Rebeca Pérez Cabeza de Vaca.
Investigador Principal
P r e s e n t e .

Por este conducto envío Aprobación de Enmienda solicitada por Usted para el Protocolo titulado: **"Relación del microbioma de pacientes con cáncer colorrectal y las alteraciones de la composición corporal (caquexia)".** Servicio: **Coordinación de Investigación**, con número de Registro Protocolo de Investigación **267.2018.**

Agradezco la atención que sirva prestar a la presente y aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente

Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación

De acuerdo al Oficio No. 96.202.1.3.2/1160/2019 de fecha 12/08/2019

c.c.p. Minuta de la Coordinación de Investigación

PMT/abg*