



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA**

LABORATORIO 13 "GENÓMICA INTEGRATIVA  
LABORATORIO NACIONAL EN SALUD: DIAGNÓSTICO MOLECULAR Y EFECTO AMBIENTAL EN  
ENFERMEDADES CRÓNICO-DEGENERATIVAS

**EVALUACIÓN HISTOLÓGICA CONFIRMATORIA DE LA  
COADYUVANCIA DEL YODO MOLECULAR EN UN  
MODELO MURINO DE CÁNCER COLORRECTAL**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADA EN

**B I O L O G Í A**

PRESENTA:

**MARIEL TORRENTERA BOTELLO**

DIRECTOR DE TESIS:

**Dr. Felipe Vaca Paniagua**

Los Reyes, Iztacala, Estado de México 2023





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.

*El investigador sufre las decepciones,  
los largos meses pasados en una dirección equivocada y los fracasos...  
pero para el investigador no existe alegría comparable  
a la de un descubrimiento, por pequeño que sea.*

*Alexander Fleming*

## AGRADECIMIENTOS

*Quiero agradecer a mis amigos de la licenciatura Isaac, Daniela, Ximena, Daniel, Julio, Alberto y Raul, por las increíbles experiencias en prácticas de campo. Sin duda siempre atesoraré con mucho amor esos recuerdos de felicidad pura. Amistad es amigo.*

*A TW por que son esa familia que tu elijas, personas con las que puedes ser tú mismo. Por estar a lo largo del camino y acompañarme en los momentos importantes.*

*A Fátima, que desde hace 10 años hemos podido compartir nuestro crecimiento juntas. Eres alguien fundamental para mi, gracias por siempre ser cómplice y consejera de mi día a día. Te amo hermana.*

*A Sarahí, por compartir conmigo el amor por la ciencia, por apoyarme directamente en el desarrollo del análisis histológico de este proyecto. Eres pieza fundamental para que esto se haya concluido. Gracias por ser esa amiga tan incondicional y amorosa.*

*A Alejandro, que siempre has tenido un lugar especial en mi vida. Gracias por ser un increíble apoyo a lo largo de todos estos años. Siempre has confiado en mí y motivado constantemente para crecer. Gracias por ser ese cómplice, mejor amigo, equipo y amor que me ha acompañado siempre. Te amo.*

*Agradezco a todos mis compañeros de laboratorio por apoyarme en este proceso de desarrollo del proyecto. En especial agradezco a Ernesto, por ser ese asesor y amigo. Fernando, Sebastian, Hector, Caro y Miguel quienes gracias a sus consejos, conocimiento y apoyo logré crecer académicamente. El laboratorio se convirtió en mi lugar especial y favorito durante toda mi licenciatura.*

*Agradezco a la Dra. Clara Diaz por siempre estar dispuesta a apoyarme, al Dr. Aldo de la Cruz por ser mi asesor y guía para este proyecto. Gracias al Dr. Eduardo Marroquín por permitirme aprender de su experiencia y confirmar lo apasionante que es la Histología.*

*Dra. Carmen Aceves, gracias por siempre ser tan amable. Por confiar en mí y en el equipo. Gracias por abrirme las puertas de su laboratorio. Ha sido un orgullo trabajar con un proyecto tan importante y apasionante como el suyo.*

*Al Dr. Felipe Vaca, agradezco por confiar en mí desde un inicio. Por brindarme todas las bases para mi desarrollo en la ciencia y convertirse en mi tutor, no solo académico, porque siempre sus consejos y enseñanzas tienen como objetivo el crecimiento personal. Afortunada soy de aprender de una gran persona e investigador.*

*Agradezco a MaryPaz por ser esa voz de sabiduría y consejos que siempre desean lo mejor para ti. Por estar todo el tiempo a mi lado para ver ese crecimiento. A la distancia siempre te has asegurado que sienta presente ese amor tan incondicional.*

*A Mere, mi ejemplo de fortaleza, que tiene un amor indescriptible. Gracias por siempre cuidarme y estar junto a mi. Las bases que tengo como persona, son gracias a ti. Y mis triunfos siempre te los dedicaré.*

*No tengo palabras para agradecer a mi Madre, quien merece todos los méritos por estar a mi lado. Siempre has sido mi gran motivo de crecimiento y superación. Gracias por guiarme cada día de mi vida, por enseñarme todo lo que sé. Por apoyarme, acompañarme y creer en mí en todas estas etapas. Eres el pilar más importante en mi vida y te dedico siempre estos logros. Te amo.*

# ÍNDICE

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>   | <b>7</b>  |
| <b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>RESUMEN.....</b>   | <b>9</b>  |
| <b>ABSTRACT.....</b>  | <b>10</b> |
| <b>INTRODUCCIÓN.....</b>  | <b>11</b> |
| <b>1.1. Cáncer.....</b>   | <b>11</b> |
| <b>1.2. Epidemiología del cáncer colorrectal.....</b>                                 | <b>13</b> |
| <b>1.3. Origen del cáncer colorrectal.....</b>  | <b>18</b> |
| <b>1.4. Estructura e histología colorrectal.....</b>                                  | <b>20</b> |
| <b>1.5. Alteraciones histopatológicas y moleculares en el cáncer colorrectal.....</b> | <b>22</b> |
| <b>1.6. Diagnóstico del cáncer colorrectal.....</b>                                   | <b>26</b> |
| <b>1.7. Tratamientos actuales.....</b>  | <b>28</b> |
| <b>1.8. Modelo murino de cáncer colorrectal asociado a colitis.....</b>               | <b>30</b> |
| <b>1.9. Coadyuvantes de la quimioterapia.....</b>                                     | <b>32</b> |
| <b>1.10. Yodo molecular.....</b>  | <b>34</b> |
| <b>JUSTIFICACIÓN.....</b>   | <b>37</b> |
| <b>HIPÓTESIS.....</b>   | <b>37</b> |
| <b>OBJETIVOS.....</b>   | <b>37</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>METODOLOGÍA.....</b>   | <b>38</b> |
| <b>5.1. Mantenimiento de los ratones.....</b>   | <b>38</b> |
| <b>5.2. Modelo murino de CCR, tratamiento con AOM/DSS.....</b>                                | <b>38</b> |
| <b>5.3. Administración de quimioterapia (5-FU) y yodo molecular como<br/>coadyuvante.....</b> | <b>40</b> |
| <b>5.4 Análisis histopatológico de colon.....</b>   | <b>41</b> |
| <b>5.5 Análisis Estadístico.....</b>  | <b>42</b> |
| <b>RESULTADOS.....</b>  | <b>43</b> |
| <b>6.1 Evaluación de parámetros fisiológicos.....</b>   | <b>43</b> |
| <b>6.1.1 Peso corporal.....</b>   | <b>43</b> |
| <b>6.1.2 Hematoquecia y alteraciones fisiológicas.....</b>                                    | <b>44</b> |
| <b>6.1.3 Presencia y cuantificación de pólipos.....</b>                                       | <b>46</b> |
| <b>6.2 Análisis histopatológico del colon.....</b>  | <b>48</b> |
| <b>DISCUSIÓN.....</b>   | <b>57</b> |
| <b>CONCLUSIÓN.....</b>  | <b>62</b> |
| <b>PERSPECTIVAS.....</b>  | <b>62</b> |
| <b>LITERATURA CITADA.....</b>   | <b>63</b> |
| <b>ANEXO.....</b>   | <b>73</b> |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Figura 1. Epidemiología del cáncer.....</b>   | <b>13</b> |
| <b>Figura 2. Tipos de cáncer con mayor incidencia.....</b>   | <b>14</b> |
| <b>Figura 3. Cáncer en México.....</b>   | <b>15</b> |
| <b>Tabla 1. Factores de riesgo y factores medioambientales.....</b>  | <b>17</b> |
| <b>Figura 4. Anatomía del colon.....</b>   | <b>21</b> |
| <b>Figura 5. Genes implicados en el CCR.....</b>   | <b>25</b> |
| <b>Tabla 2 . Fármacos aprobados como tratamiento para el cáncer colorrectal, clasificados en monoterapia y terapia.....</b>                    | <b>32</b> |
| <b>Figura 6. Mecanismo antioxidante del Yodo Molecular.....</b>  | <b>36</b> |
| <b>Figura 7. Esquema experimental del modelo lineal.....</b>   | <b>40</b> |
| <b>Figura 8. Peso corporal porcentual.....</b>   | <b>43</b> |
| <b>Tabla 3 . A) Comparación de cuadro diarreico en los grupos de estudio.<br/>B) Comparación de hematoquecia en los grupos de estudio.....</b> | <b>45</b> |
| <b>Figura 9. Formación de adenocarcinomas en los distintos grupos de tratamiento en fase II.....</b>   | <b>46</b> |
| <b>Figura 10. Análisis comparativo de grupos de tratamiento en el estudio y el número de adenocarcinomas.....</b>                              | <b>47</b> |
| <b>Figura 11. Histologías representativas con objetivo 10X.....</b>  | <b>49</b> |
| <b>Figura 12. Histologías representativas con objetivo 20X.....</b>  | <b>52</b> |
| <b>Figura 13. Histologías representativas con objetivo 40X.....</b>  | <b>55</b> |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|  |  |
|--|--|
| <p><b>APC.</b> Poliposis adenomatosa coli</p> <p><b>AA.</b> Ácido araquidónico</p> <p><b>AOM.</b> Azoximetano</p> <p><b>ACE.</b> Antígeno Carcinoembrionario</p> <p><b>CCR.</b> Cáncer colorrectal</p> <p><b>C-MYC.</b> Protooncogen fosfoproteína nuclear</p> <p><b>COX2.</b> Ciclooxygenasa tipo 2</p> <p><b>C+.</b> Control positivo</p> <p><b>C-.</b> Control negativo</p> <p><b>CAC.</b> Cáncer asociado a colitis</p> <p><b>CO2.</b> Dióxido de carbono</p> <p><b>DNA.</b> Ácido desoxirribonucleico (siglas en inglés)</p> <p><b>DCC.</b> Deleted colorectal cancer</p> <p><b>DSS.</b> Dextran Sulfato de Sodio</p> <p><b>EII.</b> Inflamación crónica intestinal</p> <p><b>ELISA.</b> Enzimoimmunoanálisis</p> <p><b>FOBT.</b> Fecal Occult Blood Test</p> <p><b>FCA.</b> Focos de criptas aberrantes</p> <p><b>H-E.</b> Hematoxilina y Eosina</p> <p><b>H2O2.</b> Peróxido de hidrógeno</p> <p><b>HIO.</b> Ácido hipoyódico</p> | <p><b>I<sub>2</sub>.</b> Yodo molecular</p> <p><b>KRAS.</b> Kirsten rat sarcoma viral oncogene</p> <p><b>MAM.</b> Metilazoximetanol</p> <p><b>MSI.</b> Inestabilidad microsátelite</p> <p><b>NOS.</b> Óxido nítrico sintasa</p> <p><b>O<sub>2</sub>-.</b> Aniones superóxido</p> <p><b>OMS.</b> Organización Mundial de la Salud</p> <p><b>O<sub>2</sub>.</b> Oxígeno libre</p> <p><b>PBS.</b> Solución tamponada de fosfatos</p> <p><b>PPAR.</b> Receptores activados por proliferadores peroxisomales</p> <p><b>P53.</b> Proteína P53, guardián del genoma humano</p> <p><b>ROS.</b> Radicales libres</p> <p><b>SOH.</b> Sangre oculta en heces</p> <p><b>TS.</b> Timidilato sintasa</p> <p><b>WNT.</b> Vías de señalización</p> <p><b>°OH.</b> Radicales hidroxilo</p> <p><b>6-IL.</b> 6 Yodolactona</p> <p><b>5-FU / I<sub>2</sub>.</b> 5 fluorouracilo + Yodo molecular</p> <p><b>5-FU.</b> 5 fluorouracilo</p> |
|--|--|

## RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) es el segundo más frecuente en mujeres y el tercero en hombres; es la cuarta neoplasia con mayor incidencia y la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial con un 9,2% de los fallecimientos en todo el mundo (Matthew H., Globocan, 2022, Dekker et al. 2019). El CCR esporádico, es el subtipo de cáncer que agrupa a la mayoría de los casos (60-80%) y se caracteriza por no mostrar ningún tipo de agregación heredofamiliar, su principal factor que lo desencadena es la Inflamación crónica intestinal que puede ser hasta 10 veces mayor el riesgo cuando se presenta, que en la población general. Los tratamientos que actualmente se utilizan para esta neoplasia son altamente agresivos, lo que conlleva un grupo amplio de comorbilidades y más del 7.5% de los pacientes tratados con quimioterapia mueren a consecuencia de la toxicidad de una quimioterapia no selectiva. El yodo es un micronutriente esencial para los seres vivos en forma de yoduro. La suplementación con yodo molecular ( $I_2$ ) ha demostrado una inhibición en el crecimiento tumoral y activación del sistema inmunológico. En este estudio se utilizaron ratones macho *Balb/c* entre seis y ocho semanas de edad que se les indujo CCR por medio de agentes mutágenos como Azoximetano (AOM) y Dextran Sulfato de Sodio (DSS), aplicándoles los siguientes tratamientos: 1) control positivo (C+), 2) control negativo (C-), 3) quimioterapia con 5-Fluorouracilo (5-FU), 4) yodo molecular ( $I_2$ ) y por último 5) quimioterapia en coadyuvancia con el yodo molecular (5-FU /  $I_2$ ). El tratamiento con  $I_2$  no modificó el tamaño del colon, ni se encontraron diferencias entre los efectos secundarios del tratamiento como diarrea o sangrado rectal. En el exámen histopatológico el  $I_2$  mostró una notable reducción del tejido neoplásico, disminuyendo de una neoplasia de tipo moderadamente diferenciado a una displasia epitelial como lesión precursora. Interesantemente, el  $I_2$  en coadyuvancia con el 5-FU presentó menor número de adenomas y pérdida de peso corporal, lo cual sugiere que tiene efectos favorables como agente coadyuvante. Se requieren estudios subsecuentes para confirmar estos resultados.

## ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is the second most frequent type of cancer in women and the third in men; it is the fourth most common neoplasm with the highest incidence and the third leading cause of cancer death worldwide with 9.2% of deaths worldwide (Matthew H., Globocan, 2022, Dekker et al. 2019). Sporadic CRC, is the subtype of cancer that groups the majority of cases (60-80%) and is characterized by not showing any familial aggregation, its main triggering factor is chronic intestinal inflammation that can be up to 10 times higher risk when present, than in the general population. The treatments currently used for this neoplasm are highly aggressive, which leads to a wide group of comorbidities and more than 7.5% of patients treated with chemotherapy die as a result of the toxicity of non-selective chemotherapy . Iodine is an essential micronutrient for living organisms in the form of iodide. Supplementation with molecular iodine ( $I_2$ ) has been shown to inhibit tumor growth and activate the immune system. In this study, male Balb/c mice between six and eight weeks of age were induced with RCC by mutagenic agents such as Azoxymethane (AOM) and Dextran Sodium Sulfate (DSS), applying the following treatments: 1) positive control (C+), 2) negative control (C-), 3) chemotherapy with 5-Fluorouracil (5-FU), 4) molecular iodine ( $I_2$ ) and finally 5) chemotherapy in adjuvant with molecular iodine (5-FU /  $I_2$ ). Treatment with  $I_2$  did not modify the size of the colon, nor were differences found between treatment side effects such as diarrhea or rectal bleeding. Interestingly,  $I_2$  in coadjuvant with 5-FU presented less number of adenomas and body weight loss, which suggests that  $I_2$  has favorable effects as a coadjuvant agent. Further studies are needed to confirm these results.

# INTRODUCCIÓN

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. CÁNCER

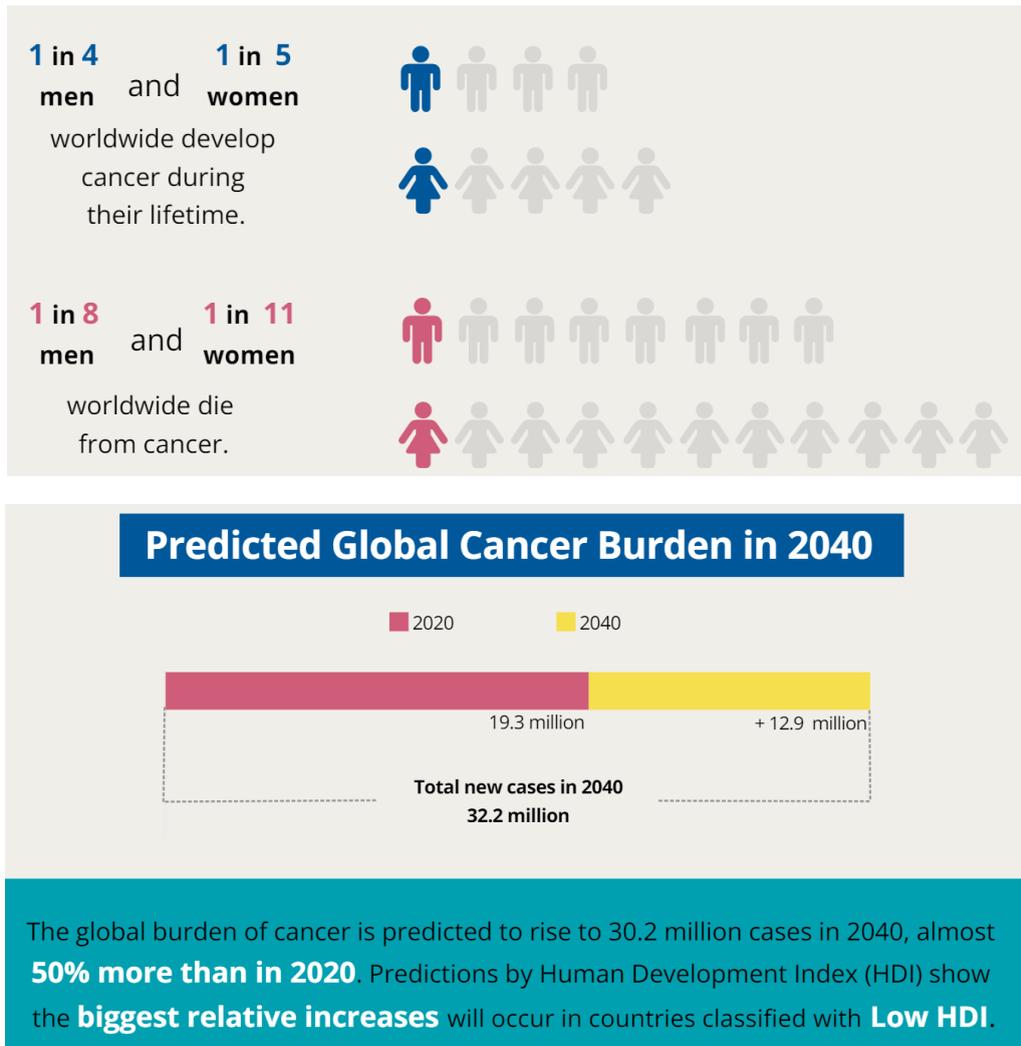
El cáncer se define como la presencia de células anormales que se multiplican sin control e invaden los tejidos cercanos. El cáncer es una enfermedad genética que afecta el funcionamiento de los genes que controlan diferentes funciones celulares, en especial, cómo se forman y multiplican. Las principales causas genéticas que pueden originar esta enfermedad son las siguientes: (i) errores que ocurren cuando las células se multiplican, (ii) daños en el DNA por sustancias perjudiciales en el medio ambiente, como las sustancias químicas en el humo del tabaco y los rayos ultravioleta del sol, herencia de padres a hijos. La capacidad del cuerpo para eliminar células cancerosas disminuye a medida que las personas envejecen. Por eso el riesgo de cáncer aumenta con la edad. El 80% de los cánceres esporádicos se deben a exposición ambiental a una gran cantidad de carcinógenos químicos y físicos existentes (NIH, 2021; Serna, A. , 2002; Peters, J.M., 2018).

Los genes pueden sufrir alteraciones en su estructura por cambios en la secuencia de los ácidos nucleicos (mutaciones), ganancia o pérdida de algunos segmentos del cromosoma (amplificaciones o deleciones) y/o por traslado de un sector cromosómico a otro cromosoma (translocaciones) (Blanco J. 1987; Miller RA. 2012; Peters, J.M., 2018). Para que una célula normal cambie su fenotipo al de una célula neoplásica se requieren varias mutaciones en varios genes y eso ocurre a través del tiempo, a veces de años, de estar expuesto a un agente carcinogénico. Se cree que los genes que causan o favorecen anomalías específicas del desarrollo o enfermedades tardías actúan bloqueando o acelerando pasos concretos de la progresión del desarrollo (Miller RA. 2012). El cáncer comienza en una célula, es decir que es de origen monoclonal, se vuelve insensible a la señalización celular de origen, preserva las mutaciones, y la formación de una masa de células cancerosas que induce cambios en las células vecinas, generando un microambiente tumoral que favorece la proliferación y la evasión inmune (Liu Et. 2005).

En la última etapa del desarrollo tumoral, las células malignas se diseminan a otras partes del cuerpo a través del sistema sanguíneo y linfático generando focos metastásicos. Un fenómeno adicional en la histopatología del cáncer es que las células tumorales promueven la formación de vasos sanguíneos en dirección suya. Estos vasos sanguíneos llevan oxígeno y nutrientes a los tumores. Además, los tumores tienen distintos mecanismos moleculares para evadir la vigilancia del sistema inmunitario causando que las células inmunitarias favorezcan el crecimiento del tumor en vez de atacarlo (Martin de C. 2011).

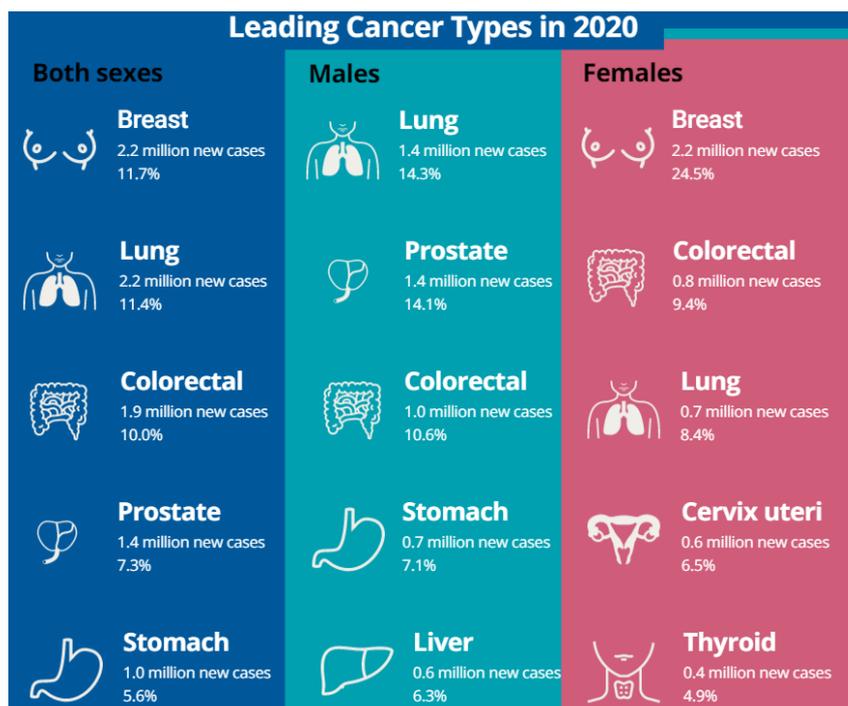
## 1.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL

Actualmente el cáncer es una de las principales causas de mortalidad en América Latina. En el 2020 causó 1.4 millones de muertes, un 47% de ellas fueron personas de 69 años de edad o más jóvenes. El número de casos de cáncer en la Región de América Latina se estimó en 4 millones en el 2020 y se proyecta que aumentará hasta los 6 millones en el 2040 (OMS, 2023) (Figura 1)



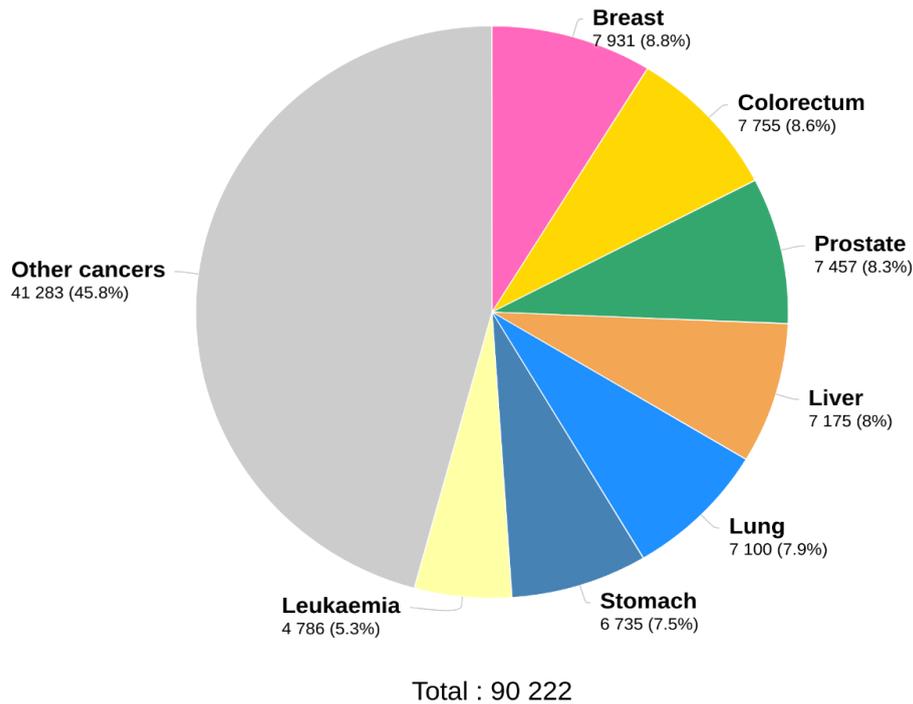
**Figura 1. Epidemiología del cáncer.** Estimación de aumento de nuevos casos en ambos sexos a nivel mundial en 2040. Predicción de incidencia estimada para el 2040 según el Índice de desarrollo Humano (Hyuna Sung *et al.* 2020)

El cáncer colorrectal (CCR) es el segundo tipo de cáncer más frecuente en mujeres y el tercero en hombres; es la cuarta neoplasia con mayor incidencia y la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial con un 9,2% de los fallecimientos en todo el mundo (Matthew H., Globocan, 2022, Dekker et al. 2019) (Figura 2). El CCR es un problema de salud pública que afecta a 140,000 personas cada año y causa más de 60,000 muertes (Figuroa G. *et al* 2016). En México representa la segunda neoplasia con mayores fallecimientos (Figura 3.) En los últimos años, la incidencia global del CCR, en particular de los cánceres de recto y colon distal, ha disminuido en las personas mayores de 50 años y aumentado en las menores de 50 años (Siegel *et al.* 2017). Diversos factores han sido foco de estudio para analizar la incidencia temprana (en pacientes <50 años), incluida la adopción global de una dieta occidentalizada, el estrés crónico y el uso generalizado de antibióticos con alteración de la microbiota intestinal (Hofseth et al. 2020)



**Figura 2. Tipos de cáncer con mayor incidencia.** Representación de la incidencia de tipos de cáncer más frecuentes en mujeres, hombres y ambos sexos; a nivel mundial. Estimado de nuevos casos por año (Hyuna Sung *et al.* 2020)

Estimated number of deaths in 2020, Mexico, both sexes, all ages



**Figura 3. Cáncer en México.** Número estimado de muertes en México por neoplasias, todas las edades, ambos sexos (Hyuna Sung *et al.* 2020)

El CCR es una manifestación de mutaciones en genes específicos: genes supresores tumorales, oncogenes y genes reparadores del DNA (Colotta *et al.* 2009 ). Entre el 10-20 % de los casos de CCR presentan antecedentes heredo-familiares y aproximadamente un 5% asociados a un síndrome hereditario (Dekker *et al.* 2019). El aumento de la incidencia de CCR esporádica se asocia a la enfermedad inflamatoria intestinal de larga evolución (Dekker *et al.* 2019)

Los factores de riesgos asociados al CCR son: el estilo de vida como sobrepeso y la obesidad, la inactividad física, alimentación con alto consumo de carnes rojas, dieta poco saludable, el tabaquismo, la exposición al humo de tabaco y el consumo excesivo de alcohol, el envejecimiento, antecedentes de pólipos adenomatosos, heredofamiliares, factores ambientales que contribuyen al desarrollo de neoplasias en el colon (Tabla 1) (Doubeni *et al.* 2012). Además, se ha observado que está

estrechamente relacionado con el estilo de vida de los países industrializados, como en EEUU, Australia, Nueva Zelanda y Europa, entre otras (Matthew H. *et al.* 2014)

La ingesta de grasas en la dieta genera varias alteraciones, por ejemplo, la mayor secreción del ácido biliar, promotor de tumores que inducen la proliferación celular, actúan promoviendo el crecimiento del CCR al mejorar la actividad de la descarboxilasa de ornitina epitelial del colon sobre la mucosa intestinal del colon. El aumento de ácidos biliares derivados del colesterol y las betalipoproteínas tienen una acción agresiva sobre el epitelio intestinal, generando un proceso crónico irritativo dañando el DNA celular, originando pólipos y siendo un factor de riesgo principal para desencadenar CCR (Herrera N., 2009; Correa M., 2005). El consumo frecuente de carnes a largo plazo ha demostrado generar un mayor riesgo de CCR, especialmente de carnes rojas (res, cerdo y cordero), incluso más fuerte que las carnes procesadas como las salchichas, hamburguesas, carne ahumada y enlatada. Lo anterior se debe principalmente a los métodos de cocción a alta temperatura que pueden influir en la producción de componentes cancerígenos como aminas heterocíclicas e hidrocarburos policíclicos aromáticos en las carnes cocinadas durante largos períodos de tiempo (Correa M., 2005).

Estudios epidemiológicos reportan que el CCR avanzado e incluso en sus estadios iniciales es frecuente en el sexo femenino con respecto al masculino, y en edades por encima de los 50 años, y aún más cuando existen antecedentes personales de factores predisponentes genéticos y epigenéticos (Mattiuzzi C., 2019)

La acumulación de datos experimentales en animales, de laboratorio humano y epidemiológicos respaldan la hipótesis que relaciona los niveles de triglicéridos y la resistencia a la insulina con el desarrollo de cáncer de colon (Nyugen, L.H., *et al.* 2020). Estos hechos enfatizan el potencial de este cáncer para convertirse en una enfermedad prevenible no solo a través de la detección y extirpación de pólipos, sino también a través de cambios sustanciales en el estilo de vida e intervenciones farmacológicas que pueden proporcionar aún más vías para la prevención.

**Tabla 1. Factores de riesgo y factores medioambientales** que proporcionan protección ante CCR. Adaptación de *Dela Chapelle, 2004*.

| FACTORES AMBIENTALES DE RIESGO | FACTORES AMBIENTALES QUE PROPORCIONAN PROTECCIÓN |
|--------------------------------|--|
| Ingesta de grasas              | Vegetales  |
| Ingesta de carne               | Antiinflamatorios no esteroideos : Aspirina      |
| Consumo de alcohol             | Actividad física                                 |
| Consumo de tabaco              | Terapia de reemplazo hormonal                    |

### 1.3 ORIGEN DEL CÁNCER COLORRECTAL

En la mayoría de los casos, el CCR comienza como un crecimiento en el revestimiento interno del colon o del recto. Estos crecimientos son referidos como pólipos. La probabilidad de que se vuelvan cancerosos depende del tipo de pólipo debido a su progresión hacia la displasia de alto grado y al carcinoma en un tiempo variable, entre 5 y 15 años (secuencia adenoma a carcinoma), dado que la mayor frecuencia son lesiones con escasa expresión clínica (Lightdale CJ,2019). Los dos tipos principales de CCR son:

- Pólipos adenomatosos: estos pólipos algunas veces se transforman en cáncer. Por ello, los adenomas se denominan afecciones precancerosas. Cuando se trata de un adenoma, éste deriva del epitelio glandular y puede presentar diferentes grados de displasia o características histológicas asociadas a un potencial aumento de la malignidad (Gil P. *et al.* 2015; Roldan M. 2022).
- Pólipos inflamatorios y pólipos hiperplásicos: estos pólipos son más frecuentes, pero en general no son precancerosos (Nyugen, L.H. *et al.* 2020).

Los adenocarcinomas representan alrededor del 96% de los cánceres colorrectales. Estos cánceres se originan de las células que producen mucosidad para lubricar el interior del colon y del recto (Sedlak J.C. *et al.* 2023). Pese a que estos representan el mayor porcentaje de tumores colorrectales, existen también otras clasificaciones según su origen, como se describe a continuación.

1. Los tumores carcinoides se originan a partir de células especializadas productoras de hormonas en el intestino. 2. Los linfomas son tumores cancerosos en las células del sistema inmunológico (Gil P. *et al.* 2015) la mayoría de éstos se originan en los ganglios linfáticos, pero también pueden comenzar en el colon, el recto u otros órganos. 3. Los sarcomas o estromas gastrointestinales pueden originarse de los vasos sanguíneos, así como en las capas musculares, u otros tejidos conectivos de la pared del colon y del recto, estos generalmente son poco frecuentes (American Science Society, 2018)

Por otro lado, dependiendo su origen, el CCR se puede dividir en tres tipos:

1. **CCR hereditario** (10% de los casos), se caracteriza por una herencia mendeliana autosómica dominante. El síndrome Lynch, el más frecuente de los síndromes genéticos, incrementa el riesgo de desarrollar CCR.
2. El **CCR con agregación familiar**, se define como una aparición a edades tardías u otro tipo de tumores en varios miembros de la familia y constituye un 20-40% de los casos.
3. **CCR esporádico**, que agrupa a la mayoría de los casos (60-80%) y se caracteriza por no mostrar ningún tipo de agregación heredofamiliar (Gómez N., 2009).

Se conoce con certeza que la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de esta neoplasia (Matthew H. *et al.* 2014; Gonzalez Y. Monica; 2002), el cual puede aumentar hasta 10 veces el riesgo en comparación con la población general. Esta condición crónica puede afectar cualquier estadio del desarrollo tumoral, desde los eventos genéticos hasta infecciones o enfermedades autoinmunes (Colotta F., *et al.* 2009). La enfermedad inflamatoria intestinal, como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, se caracterizan por presentar inflamaciones del intestino de larga duración con una producción excesiva de radicales libres, especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, regulación positiva de enzimas inflamatorias en la ruta de biosíntesis del ácido araquidónico, regulación positiva de ciertas citocinas y disfunción del sistema inmunitario intestinal (Gonzalez Y. Monica; 2002). El riesgo de CCR aumenta en relación con los grados de inflamación y la duración de la enfermedad (duración/riesgo = 10 años, 1,6 %; 20 años, 8,3 %; y 30 años, 18,4 %) en pacientes con colitis ulcerosa (Eaden J, *et al.*, 2001).

## 1.4 ESTRUCTURA E HISTOLOGÍA COLORRECTAL

El colon y el recto son parte del sistema digestivo y su función biológica es digerir los alimentos, absorber nutrientes, agua y eliminar los materiales de desecho (Gómez N., 2009). El colon se encuentra dividido anatómicamente en regiones: ciego con su apéndice, colon (ascendente, transverso, descendente y sigmoideo), recto y conducto anal (Figura 4).

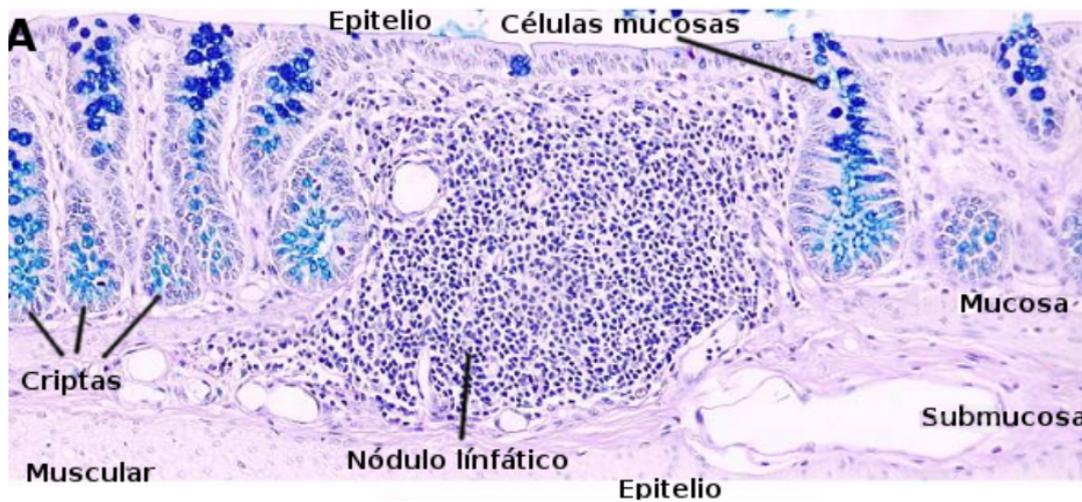
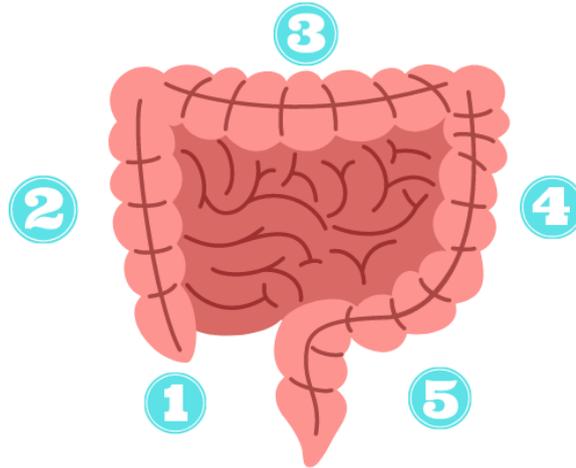
Histológicamente el intestino se compone de varias capas; la capa más externa es la serosa, que cubre la superficie del órgano. Debajo de la serosa se encuentra la capa muscular, posteriormente la capa submucosa, mientras que la capa más interna es la mucosa; estas tienen una serie de adaptaciones que le permiten realizar sus funciones principales de absorción de agua, electrolitos y formación de heces (Standring, S., 2016).

La pared de la mucosa del intestino grueso está revestida con epitelio cilíndrico simple, lámina propia y muscular de la mucosa. El epitelio es una capa de células que recubre la superficie de la mucosa, está formado por células de diferentes tipos, como células caliciformes, células absortivas y células secretoras de moco (Junqueira, L. C., & Carneiro, J. 2005). Tiene invaginaciones glandulares llamadas criptas de Lieberkühn. Las criptas y vellosidades intestinales están cubiertas por epitelio que contiene dos tipos de células: células caliciformes que secretan moco y enterocitos que secretan agua y electrolitos (Bullard Dunn K.M, 2015). En el fondo de las criptas hay células troncales colónicas que ciclan y se duplican rápidamente encargadas de la regeneración epitelial. Las células epiteliales que recubren el intestino grueso tienen una vida útil corta y se reemplazan constantemente (Barker et al. 2007; Vermeulen and Snippert 2014).

La lámina propia es una capa de tejido conectivo que se encuentra debajo del epitelio y contiene células inmunológicas, vasos sanguíneos, así como las células del sistema inmunológico (Junqueira, L. C., & Carneiro, J. 2005).

La muscular de la mucosa es una capa de músculo liso que se encuentra debajo de la lámina propia y ayuda a la movilidad de la mucosa. La submucosa se encuentra debajo de la mucosa y está formada por tejido conectivo y vasos linfáticos (Ross, M. H. *et al.* 2019).

- 1 CIEGO**
- 2 COLON ASCENDENTE**  
Alta densidad de células inflamatorias.
- 3 COLON TRANSVERSO**  
Alta densidad de células inflamatorias (eosinófilos) y absortivas.
- 4 COLON DESCENDENTE**  
Baja densidad de células inflamatorias.
- 5 SIGMOIDES Y RECTO**  
Alta densidad de células caliciformes y mucosas.



**Figura 4. Anatomía del Colon.** Regiones anatómicas del intestino grueso. Histología de las paredes del colon, tinción Hematoxilina-Eosina. Figura realizada en Biorender.com.

## 1.5 ALTERACIONES HISTOPATOLÓGICAS Y MOLECULARES EN EL CÁNCER COLORRECTAL

El CCR se desarrolla a través de una serie de eventos ordenados de la mucosa colónica producto de una sucesión de alteraciones genéticas irreversibles (Foulds, 1958). La progresión morfológica de la mucosa normal, inicia con la presencia de focos de criptas aberrantes que evoluciona a un pólipo adenomatoso benigno, que finalmente se transforma en adenocarcinomas en su etapa avanzada durante un largo periodo de tiempo aproximado de 10-15 años (Dekker et al. 2019). Los adenocarcinomas son estructuras complejas que suelen contener diversos tipos de tejidos, que pueden distinguirse mediante la evaluación histopatológica de secciones de tejido teñidas con hematoxilina y eosina (H&E). La importancia de la identificación de las estructuras radica en que la arquitectura tumoral impacta directamente con el diagnóstico y pronóstico del paciente (Kather, J. N, 2016). La evaluación manual de la histología sigue siendo indispensable en el proceso clínico, la clasificación se basa en la morfología celular, células tumorales, células del estroma y células inmunitarias. De este modo, las imágenes histológicas del carcinoma colorrectal pueden evaluarse de forma reproducible (Kather, J. N, 2016).

Los tumores colorrectales esporádicos son diagnosticados con mayor frecuencia en mujeres (51%-62% de los casos) (Hansen y Jess 2012) y en afroamericanos (Augustus y Ellis 2018). El perfil genómico del CCR ha revelado una heterogeneidad intertumoral e intratumoral significativa como resultado de la acumulación de mutaciones y aberraciones cromosómicas durante el inicio y la progresión de la enfermedad.

Desde hace más de 30 años se identificaron los procesos moleculares que dan inicio y progresan a tumores humanos (Weinberg, 1989). El modelo convencional de adenoma-carcinoma-metástasis ocurre en la mayoría de los casos de CCR (70-90%). Estas transiciones fenotípicas se asocian con la acumulación de eventos genéticos de firma específicos de **"APC-KRAS-TP53"**, conocidos como el modelo de Vogelstein (Fearon & Vogelstein, 1990) (Figura 5.)

Genéticamente, el CCR se puede dividir en dos CIN y MSI. La inestabilidad cromosómica (CIN) se caracteriza por alteraciones numéricas cromosómicas (aneuploidía) y alteraciones estructurales (alteraciones somáticas del número de copias, deleciones, inserciones, amplificaciones o pérdida de heterocigosidad) y se presenta en el 65%-70% de los CCR esporádicos. Casi todos los tumores con CIN muestran señalización Wnt activada, y el 80% presentan inactivación mutacional de *APC* (Nguyen *et al.* 2020). Los mecanismos de inestabilidad genómica del CCR, contribuyen a la heterogeneidad intratumoral. Por otra parte, el 17% de los pacientes con CCR pueden presentar inestabilidad microsatélite, *MSI* según sus siglas en inglés. En estos tumores frecuentemente se observan mutaciones germinales en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* y *PMS1* (Afanador, C. H. *et al.* 2022)

Una proporción importante de los casos de CCR, se generan a partir de tumores con mutaciones en el gen supresor de tumores ***APC*** (Poliposis adenomatosa coli) que se localiza en el cromosoma 5q21, y una de sus funciones es la regulación de  *$\beta$ -catenina*, *E-cadherina* y *axina* (MacDonald, 2009). *APC* participa en muchas funciones biológicas como la migración y adherencia celular, la segregación cromosómica, el ensamblaje del huso mitótico, el control del ciclo celular y la reparación del DNA (Brocardo, 2011). Además, *APC* es crucial en la regulación de la vía de señalización Wnt y para mantener la estructura celular en las criptas intestinales (Fearon, 1990). La principal función de *APC* es prevenir la acumulación de  *$\beta$ -catenina* cuando la vía Wnt se encuentra inactiva, así como limitar la transcripción de diversos genes como *MYC* y *CCND1*, cuya desregulación induce la formación de focos de criptas aberrantes y CIN en los inicios del CCR (Fearon, 1990) (Tejpar, 2002).

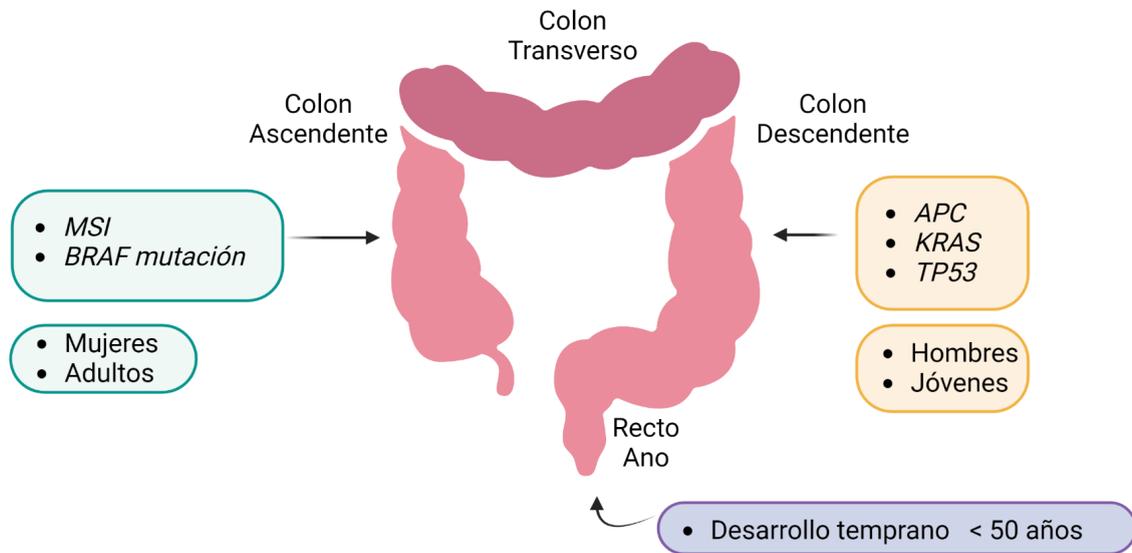
El oncogén ***KRAS*** pertenece a la familia de genes *RAS* que codifican para tres proteínas: H-RAS, N-RAS y K-RAS de 21 kD (*p21RAS*), las cuales tienen una actividad GTP-asa. K-RAS es una proteína G que actúa como interruptor molecular y permite la transducción de señales del exterior hacia el interior de la célula (Chang *et al.*, 2009). La estimulación de las proteínas RAS inicia una cascada de señalización que modifica la expresión de múltiples genes encargados de la regulación del ciclo

celular, la apoptosis, la migración, el crecimiento, la quimiotaxis y la diferenciación celular (Jancik, 2010). Debido a la alta prevalencia de mutaciones activadoras de *KRAS* en el CCR, diversas terapias antineoplásicas en estos pacientes tienen como blanco terapéutico la vía de señalización de *KRAS* (Siddiqui, 2010).

**DCC** por las siglas en inglés (“deleted colorectal cancer”), es un gen supresor de tumores que está involucrado en la promoción de la apoptosis, adherencia, diferenciación y crecimiento celular. Un aumento en los niveles de *DCC* induce la apoptosis por activación de la vía de la caspasa 3 y suprime la metástasis de células tumorales (Graziano, 2001). En el 70% de los casos de CCR ocurren alteraciones en *DCC*, principalmente por la pérdida alélica en la región 18q21.

En etapas más avanzadas se adquieren mutaciones en **TP53**, gen que evita un crecimiento anormal de las células e induce la apoptosis. *TP53* se encuentra mutado en cerca del 50% de todos los tipos de cáncer, entre ellos los de ovario, colorrectal, de cabeza y cuello, pulmón, hígado, mama, tiroides y estómago (Palacio K.,2011). La mutación de este gen promueve la generación de adenomas cada vez más grandes hasta llegar a una etapa de carcinoma *in situ*. Se ha descrito que se necesitan por lo menos cuatro o cinco genes mutados para el desarrollo del CCR, aunque menos alteraciones son suficientes para desarrollar una tumorigénesis benigna (Weinberg, 1989).

Una sola célula de CCR puede producir varios tipos de linaje epitelial de colon diferenciado (Kirkland 1988), lo que respalda aún más la existencia de células cancerosas con propiedades similares a las células progenitoras en los tumores de CCR. Estas células progenitoras del cáncer de CCR muestran una mayor resistencia a la quimioterapia (Dallas et al. 2009), lo que resalta la importancia de definir mejor los marcadores para identificar los circuitos de señalización y las dianas terapéuticas que diferencian las demás células para mejorar el tratamiento del CCR (Nakanishi et al. 2013).



**Figura 5. Genes implicados en el CCR .-** Asociación genética de los genes más frecuentemente implicados en el desarrollo del CCR, asociados con la posición anatómica. Figura realizada en Biorender.com

## 1.6 DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER COLORRECTAL

El síntoma más común del CCR es el sangrado rectal. Los cánceres que surgen en el colon descendente generalmente ocasionan sangrado, y en los últimos estadios, pueden provocar estreñimiento, dolor abdominal, y síntomas de obstrucción. Por otra parte, las lesiones ascendentes pueden producir dolores abdominales imprecisos, debilidad y pérdida de peso. En este sentido, el CCR es prevenible si se realizan pruebas para la detección de estas lesiones precursoras, como lo es la sangre oculta en heces (SOH). En la actualidad se usan métodos ELISA de especificidad y sensibilidad mayor al 95 % para la predicción de lesiones colónicas en pacientes con riesgo y asintomáticos (Castellanos M. 2022) (Quintero L., 2018)

A continuación se describen algunas de las pruebas que generalmente son auxiliares en la detección del CCR.

### Prueba de sangre oculta en las heces

La prueba de sangre oculta en heces (SOH) se usa para detectar sangre en las heces o la materia fecal. La hemorragia gastrointestinal oculta tiene un comportamiento subagudo dado que las pérdidas son en cantidades tan pequeñas que no se visualiza. La detección con prueba de sangre oculta en materia fecal tiene probabilidad de evitar aproximadamente 1 de cada 6 muertes por CCR (Montes de O., 2013)

### Colonoscopia

Este procedimiento se utiliza para buscar los cambios histológicos tempranos del CCR. Durante la colonoscopia, se pueden extirpar los pólipos. Sin embargo, se requiere sedar al paciente para realizar este procedimiento, lo cual la hace una prueba menos accesible y costosa. Actualmente, la colonoscopia es la única prueba recomendada, a intervalos de 10 años, para la detección del CCR en las personas que tienen riesgo promedio. Mediante la colonoscopia se ha podido reducir eficazmente la mortalidad por CCR evitando entre el 60% y el 80% de las lesiones

gracias a la resección de adenomas. En la mayoría de los casos, la polipectomía fue el procedimiento de elección para la resección (Roldan M. 2022).

### Biopsia

Extracción de tejido para realizar un exámen histopatológico y determinar la presencia de neoplasias del tejido; generalmente se realiza junto con la colonoscopia.

Estos resultados ayudan a planificar el tratamiento.

### Prueba de antígeno carcinoembrionario (ACE)

Examen para medir la concentración de ACE en la sangre. Las células cancerosas y las normales liberan ACE en el torrente sanguíneo. Cuando se encuentra en cantidades más altas de lo normal, es posible que sea un signo de CCR si se acompaña con la sintomatología.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce los resultados obtenidos en la disminución de la mortalidad por CCR con el cribado utilizando la detección de SOH y el estudio endoscópico, insiste en la necesidad de que se logre un cumplimiento elevado de la prueba para obtener mayores beneficios en la población general (OMS, 2007).

## 1.7 TRATAMIENTOS ACTUALES

Los tratamientos que actualmente se utilizan para esta neoplasia se caracterizan por ser sumamente agresivos, lo que conlleva un grupo amplio de comorbilidades como pérdida de peso, anemia, entre otras.

Las terapias como el 5-fluorouracilo, oxaliplatino, irinotecan, capecitabina y ácido folínico o en combinaciones como: FOLFOX, FOLFIRI y CapeOx, terapia dirigida (ramucirumab, bevacizumab, cetuximab y panitumumab); inhibidores enzimáticos como (regorafenib, TAS-102, binimetinib) e inmunoterapia (pembrolizumab, nivolumab e ipilimumab) (Dekker, 2019).

La quimioterapia con 5-Fluorouracilo (5-FU) es utilizada comúnmente para el tratamiento del CCR, siendo una de las primeras elecciones para esta enfermedad. Es un análogo del uracilo que tiene un átomo de flúor en la posición C-5, en lugar de un hidrógeno. Entra rápidamente a las células empleando el mismo transporte facilitado que el uracilo para ser convertido a sus metabolitos activos. Se han propuesto tres mecanismos de acción para el 5-FU: incorporación al RNA, incorporación al DNA y la inhibición de la timidilato sintasa (TS) que conlleva a la interrupción de la síntesis del DNA (Suetsugu, 2021). El 5-FU inhibe la enzima timidilato sintasa, interfiriendo con la síntesis de RNA y DNA aproximadamente 15 minutos después de ser inyectado por vía intravenosa al paciente (Zhang, 2008).

Tiene una alta selectividad hacia las células en división ya que las concentraciones de timidilato sintasa son mayores en estas. Sin embargo, muchos efectos secundarios se han asociado a su uso, incluyendo la fatiga, pérdida de apetito, diarrea, mucositis gastrointestinal que perturba la microbiota, alteraciones en la integridad de la mucosa, disminución de la altura de las vellosidades y profundidad de la cripta, cardiotoxicidad incluyendo infarto al miocardio, angina, arritmia, miocarditis, choque cardiogénico, encefalopatía hiperamonémica y leucoencefalopatía, por lo que se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal, hepática o ictericia, lo que puede reducir la calidad de vida de los pacientes (Sougiannisa A., 2019)( Zhanga, 2018)

(CIMA, 2019). Más del 7.5% de los pacientes tratados con quimioterapia mueren a consecuencia de la toxicidad de una quimioterapia no selectiva, y no del cáncer inicial (O'Brien *et al.* 2006).

## 1.8 MODELO MURINO DE CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A COLITIS

El modelo lineal de inducción de CCR asociado a colitis (AOM/DSS) es un modelo de iniciación-promoción potente, reproducible y relativamente económico que utiliza la inducción química de daño al DNA por exposición al azoximetano, seguida de ciclos repetidos de colitis ocasionada por el dextran sulfato de sodio (DSS) (Yoshihara, M., 2007). La falta de casos de cáncer asociado a colitis y las dificultades de la investigación por seguimiento en pacientes supone un reto importante para el análisis a detalle de estos casos. El modelo AOM/DSS recrea la principal sintomatología de pérdida de peso corporal, heces sanguinolentas, infiltración inflamatoria, carga tumoral y porcentaje de supervivencia. Se han analizado varios genes impulsores de tumores, como *Kras*, *Apc*, *p53* y  $\text{TNF-}\alpha$ , y sus diferentes patrones de expresión con la malignidad y coincidieron con el desarrollo del cáncer asociado a colitis (CAC) en humanos. Estos modelos de ratón de desarrollo del CAC pueden imitar bien la progresión del CAC en humanos y proporcionar una herramienta útil para futuras investigaciones (Zheng H, 2016).

El AOM (metil-metilamino-oxidoazano,  $\text{CH}_3\text{N}=\text{N}(\rightarrow\text{O})\text{CH}_3$ ) es un pro carcinógeno que es metabolizado por el citocromo p450, isoforma CYP2E1, convirtiéndolo en metilazoximetanol (MAM), una especie alquilante altamente reactiva que induce aductos de metilguanina O6 en el DNA dando lugar a transiciones  $\text{G}\rightarrow\text{A}$  (De Robertis, 2011). Tras su excreción en la bilis, es absorbido por el epitelio colónico e induce mutagénesis. El DSS es un polisacárido similar a la heparina que se disuelve en el agua potable e inflige daños en el epitelio colónico, induciendo una colitis que imita algunas de las características de la EII. La combinación de AOM y DSS proporciona un modelo murino tumoral de CCR en dos pasos (Okayasu I.).

Este modelo de carcinogénesis inducida en ratones permite apreciar las características histopatológicas y moleculares distintivas de esta neoplasia, además de proporcionar un análisis rápido y eficiente de los moduladores genéticos y ambientales del CCR (Parang B., 2016). El desarrollo tumoral puede producirse en tan sólo 10 semanas (Tanaka T, 2003). El modelo AOM/DSS recapitula muchos de los

eventos que ocurren en el CCR humano, como la ubicación distal, las transiciones histopatológicas y gran parte de las alteraciones moleculares. La colitis inducida por DSS, que es un agente no genotóxico carcinógeno, utilizando focos de criptas aberrantes (FCA) como biomarcador (Fearon E.R., 1990). Los ratones inyectados con AOM y tratados posteriormente con DSS desarrollan tumores adecuados en tan sólo 7-10 semanas. Por último, el AOM y el DSS pueden administrarse a ratones de cualquier origen genético (knock out, transgénicos, etc.) sin necesidad de cruzarlos con una cepa tumorigénica específica (Tanaka et. al. 2012)

## 1.9 COADYUVANTES EN LA QUIMIOTERAPIA

Un tratamiento coadyuvante se define como una estrategia terapéutica que se utiliza en conjunto con el tratamiento principal con el objetivo de mejorar su efectividad y aumentar las posibilidades de éxito. En el caso de la oncología, el tratamiento coadyuvante para el cáncer puede ser la quimioterapia, la radioterapia o la inmunoterapia para reducir el riesgo de recurrencia del cáncer (CUN., 2023)

Actualmente la Food and Drug Administration (FDA) tiene una lista de los tratamientos aprobados tanto en monoterapia como en coadyuvancia, previamente analizados los efectos tras su aplicación (Tabla 2).

**Tabla 2. Fármacos aprobados como tratamiento para el cáncer colorrectal, clasificados en monoterapia y terapia.**

| MONOTERAPIAS<br>FRECUENTEMENTE UTILIZADAS  | COADYUVANCIAS APROBADAS EN<br>CÁNCER COLORRECTAL  |
|--|---|
| Camptosar (Irinotecan Hydrochloride)<br>Capecitabine<br>Cetuximab<br>Cyramza (Ramucirumab)<br>Eloxatin (Oxaliplatin)<br>Erbitux (Cetuximab)<br>5-FU<br>Irinotecan Hydrochloride<br>Oxaliplatin | <b>CAPOX</b><br>CAP= Capecitabine<br>OX=Oxaliplatin<br><b>FOLFIRI</b><br>FOL= Leucovorin Calcium (Folinic Acid)<br>F= Fluorouracil<br>IRI= Irinotecan Hydrochloride<br><b>FOLFIRI-BEVACIZUMAB</b><br>FOL= Leucovorin Calcium (Folinic Acid)<br>F= Fluorouracil<br>IRI= Irinotecan Hydrochloride+ Bevacizumab<br><b>FOLFIRI-CETUXIMAB</b><br>FOL= Leucovorin Calcium (Folinic Acid)<br>F= Fluorouracil<br>IRI= Irinotecan Hydrochloride+ Cetuximab<br><b>FOLFOX</b><br>FOL= Leucovorin Calcium (Folinic Acid)<br>F= Fluorouracil<br>OX= Oxaliplatin<br><b>FU-LV</b><br>FU= Fluorouracil<br>LV= Leucovorin Calcium<br><b>XELIRI</b><br>XEL= Capecitabine (Xeloda)<br>IRI= Irinotecan Hydrochloride<br><b>XELOX</b><br>XEL= Capecitabine (Xeloda)<br>IRI= Irinotecan Hydrochloride |

Los fármacos utilizados y los agentes farmacocinéticos y toxicológicos bien caracterizados pueden ofrecer una mejor calidad de vida y beneficios clínicos (Howells LM., 2019). Sin embargo, considerar los efectos secundarios de estas terapias es fundamental. Muchos de los efectos que con mayor frecuencia se presentan son náuseas, fatiga, neuropatía periférica, diarrea, neurotoxicidad, cardiotoxicidad, incluyendo infarto de miocardio, angina, arritmia, miocarditis, choque cardiogénico, insuficiencia hepática (Howells LM., 2019; CIMA, 2022).

Los tratamientos deben adaptarse a cada paciente en función de las características del tumor y las condiciones del paciente. La quimioterapia adyuvante está indicada para los pacientes en estadio III (Fujita, S., 2014).

Las coadyuvancias de 5FU+LV, UFT+LV, capecitabina, FOLFOX, CapeOX y S-1 están disponibles en el contexto adyuvante, para pacientes con estadio III y IV.

De acuerdo a Fujita S., en el 2014 los regímenes que incluyen oxaliplatino deben prescribirse a pacientes en estadio III de alto riesgo, debido a la toxicidad del oxaliplatino y según Mishima H., 2006, las dos toxicidades limitantes del FOLFOX son la neutropenia y la neuropatía sensorial reversible específica del oxaliplatino. La neurotoxicidad acumulada obliga a menudo a interrumpir el tratamiento. Se han observado reacciones de hipersensibilidad inmediata (anafilaxia) con una frecuencia del 0,6%. Debemos prestar suficiente atención a los efectos secundarios del FOLFOX.

El riesgo de neurotoxicidad sensorial por oxaliplatino depende de la dosis acumulada administrada del fármaco. La neurotoxicidad suele alcanzar su punto máximo varios meses después de la última exposición al oxaliplatino, lo que dificulta la individualización empírica de la dosis (Grothey A., 2003). Los pacientes que recibieron CAPOX tuvieron una intensidad de dosis relativa media y un porcentaje de la dosis total prevista significativamente inferiores en comparación con FOLFOX (Loree J.M., 2014).

## 1.10.- YODO MOLECULAR

El yodo es un micronutriente esencial para los seres vivos en forma de yoduro presente en el agua de mar y en algas. Es un antioxidante natural, bactericida, inductor de diferenciación celular, regulador metabólico, principalmente para el funcionamiento tiroideo, y se ha reportado que ejerce efectos antineoplásicos en células cancerígenas (Aceves. C,2013; Hoekstra, 2017). Su capacidad reductora *in vitro* (mediante el ensayo del poder antioxidante reductor férrico) es diez veces más eficaz que la del ácido ascórbico (Alfaro Y. 2013), mientras que *in vivo*, en cantidades micromolares aumenta el estado antioxidante en varios tejidos y especies (Li Q. 2013; Wu Y. 2003). La sobreproducción de radicales libres (ROS), como oxígeno simple ( $O_2$ ), aniones superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y radicales hidroxilo ( $\cdot OH$ ), es un sello distintivo asociado con la etiología y progresión del cáncer; estas moléculas dan lugar a mutagenicidad, citotoxicidad y cambios en la expresión génica. (Hanahan D., 2011)

La suplementación con yodo molecular ( $I_2$ ) ha demostrado una inhibición del crecimiento tumoral, inducción de mecanismos antiproliferativos, de diferenciación o apoptóticos modulando el potencial mitocondrial o formando yodolípidos y activando receptores nucleares; de igual forma activa el sistema inmunológico y acciones antioxidantes que previenen la gravedad de los efectos secundarios generados por la toxicidad de fármacos antineoplásicos como modulador inmunitario, actuando directamente sobre células inmunitarias específicas (Alfaro Y. 2013) (Aceves C, 2021).

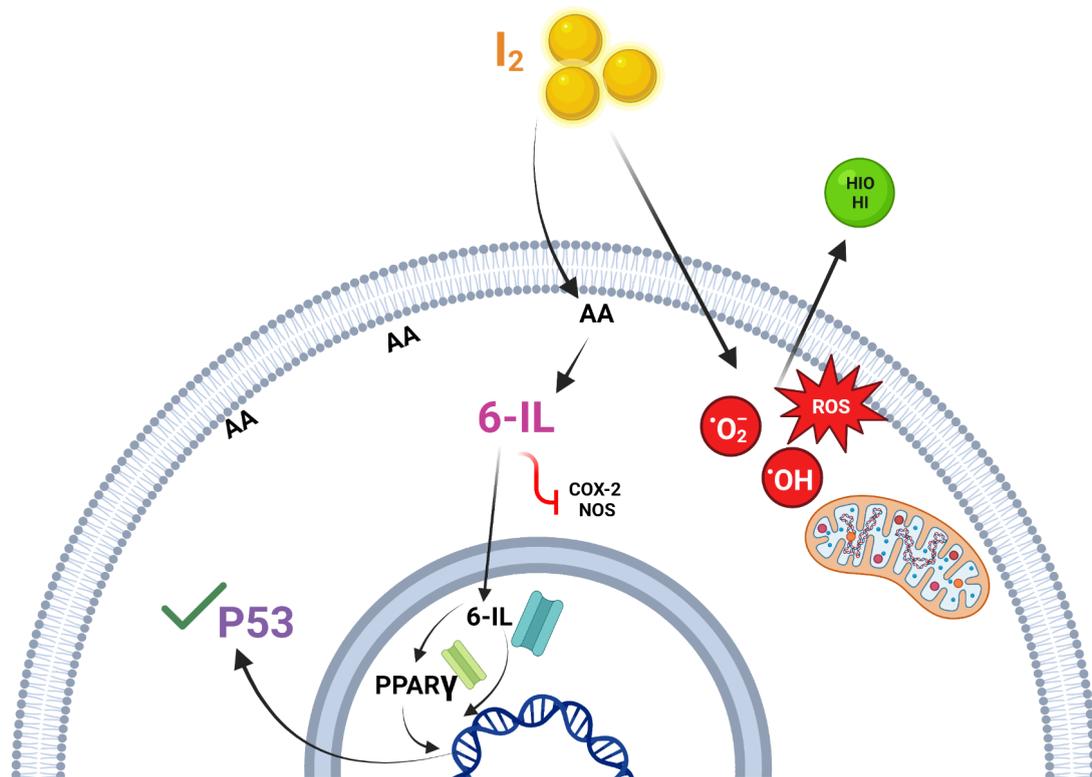
Para generar los efectos antiproliferativos, el  $I_2$  ejerce un efecto sobre la membrana mitocondrial; necesita anclarse a una doble ligadura como el ácido araquidónico, generando un lípido yodado conocido como 6-yodolactona (6-IL) (Nava Villalba M., 2015). Las células cancerígenas tienen una mayor proporción de lípidos en su membrana que las células normales. La formación de 6-yodolactona induce apoptosis, uniéndose al factor de transferencia *PPAR* (Nava-Villalba, 2015) (Figura 6) Los *PPAR* son miembros de la familia de receptores nucleares activados por ligando que desempeñan un papel destacado en la regulación de muchos procesos

metabólicos. Las isoformas  $\alpha$  y  $\gamma$  de *PPAR* son importantes reguladores del metabolismo de los lípidos y la glucosa, la diferenciación celular y la respuesta inflamatoria. Estos receptores están asociados con muchos aspectos del desarrollo del CCR, incluidos los mecanismos relacionados con la insulina y la inflamación (Sosa S., 2016)

Se ha reportado recientemente que *PPAR $\gamma$*  juega un papel significativo en la proliferación celular, diferenciación y apoptosis en muchos tipos de cáncer como mama, próstata y tiroides (Yousefi B. 2016).

Se ha demostrado que en el cuerpo humano, algunos órganos captan el  $I_2$  con mayor facilidad que otros, como la mama, ovario, próstata, útero, tiroides, sistema nervioso y estómago (Aceves C. 2009). Sin embargo, hasta el momento no existen estudios sobre los efectos del yodo en el CCR.

La evaluación del  $I_2$  en el desarrollo del CCR en un modelo AOM/DSS, tiene por objetivo generar evidencia que en un futuro apoye la búsqueda de nuevos tratamientos coadyuvantes a los convencionales, que mejoren la respuesta clínica y calidad de vida de los pacientes que desarrollan esta neoplasia.



**Figura 6. Mecanismo antioxidante del Yodo Molecular.** Actúa como neutralizador de especies reactivas de oxígeno (ROS) como los radicales hidroxilo (OH) o los aniones superóxido (O<sub>2</sub>) generando componentes neutros como el ácido hipoyódico (HIO) o el ácido hidródico (HI). **Mecanismo Apoptótico.** Cuando se une al Ácido Araquidónico (AA), se genera la seis-yodolactona (6-IL), que es un ligando de los receptores PPAR $\gamma$  y activando la vía apoptótica P53-caspasa. Además inhibe la actividad de enzimas proinflamatorias como la óxido nítrico sintasa (NOS) y la ciclooxigenasa tipo 2 (Cox2) (Aceves C, 2021). Imagen creada en BioRender.com

## **2. JUSTIFICACIÓN**

El CCR es un problema de salud pública mundial. Los tratamientos para esta neoplasia son invasivos y emplean agentes químicos altamente agresivos, por lo que es fundamental buscar mejores terapias para tratar esta enfermedad. En cáncer de mama, próstata, cervicouterino, neuroblastoma, entre otros se ha observado que el yodo molecular ejerce efectos antineoplásicos y en coadyuvancia con quimioterapia atenúa sus efectos secundarios, reduciendo la hiperplasia de los tejidos, por lo que podría ser un excelente tratamiento coadyuvante para el CCR.

## **3. HIPÓTESIS**

El I<sub>2</sub> en coadyuvancia con 5-FU aumenta la respuesta al tratamiento, reduciendo la displasia, la pérdida de arquitectura del tejido y formación de tumores colorrectales en el modelo murino de CCR inducido con AOM/DSS.

## **4.- OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Evaluar el efecto del I<sub>2</sub> como monoterapia y en coadyuvancia al 5-FU durante el desarrollo tumoral en un modelo murino de CCR.

### **PARTICULARES**

1. Analizar el impacto del I<sub>2</sub> en los distintos parámetros fisiológicos en los ratones con CCR inducidos con AOM/DSS.
2. Categorizar los efectos de I<sub>2</sub> y 5-FU por un periodo de 11 semanas en un modelo murino de CCR inducido con AOM/DSS.
3. Evaluar y comparar características histopatológicas en el colon de los cuatro grupos murinos de CCR inducidos con AOM/DSS.

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1 Mantenimiento de los ratones**

En este estudio se utilizaron un total de cuarenta y cuatro ratones macho *Balb/c* de entre seis y ocho semanas de edad, provistos por el Bioterio de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala; los cuales se mantuvieron a temperatura ambiente (21 °C) con ciclos de luz y oscuridad de 12 h. El alimento y agua potable fueron proporcionados *ad libitum*.

El proyecto se encuentra aprobado por la comisión de bioética de la FES Iztacala. Se agruparon en cinco distintos grupos homogeneizando sus pesos corporales para evaluar los siguientes tratamientos:

1. Control positivo (C+)
2. Control negativo (C-)
3. Quimioterapia de 5-Fluorouracilo (5-FU)
4. Yodo molecular (I<sub>2</sub>)
5. Quimioterapia en coadyuvancia con el yodo molecular (5-FU / I<sub>2</sub>)

El tratamiento de los ratones, así como la disposición de los residuos y los residuos peligrosos biológico infecciosos se hizo conforme a las normas NOM-062-ZOO-1999 y NOM-087-ECOL-SSA1-2002 respectivamente.

### **5.2 Modelo murino de CCR, tratamiento con AOM/DSS**

El modelo murino AOM/DSS de CCR es un modelo ampliamente aceptado para la inducción de CCR asociado a colitis en ratones (Zheng H et al., 2016), por lo que se siguió el modelo como se describe a continuación. A todos los ratones de las cajas correspondientes a los grupos 1, 3, 4 y 5 se les indujo CCR con la administración de Azoximetano 12.5 mg/kg (AOM) (Sigma-Aldrich Cat. A5486) en un volumen final de 0.5 ml (Chen J. et al., 2009) con única inyección vía intraperitoneal al inicio de la primera semana del modelo. Posteriormente, los ratones fueron mantenidos 5 días antes de iniciar la administración de Dextran Sulfato de Sodio al 2% (DSS) (MP

Biomedicals® Cat. 160110), disuelto en el bebedero de los grupos correspondientes, como agente colitígeno. Este agente fue administrado *ad libitum* durante 3 ciclos de 1 semana como lo indicado en el esquema de tratamiento que corresponde a cada grupo (figura 7), se aplicaron los tratamientos a los largo de 11 semanas (TanakaT.,2009) con el objetivo de que sean observables los efectos de cada agente químico.

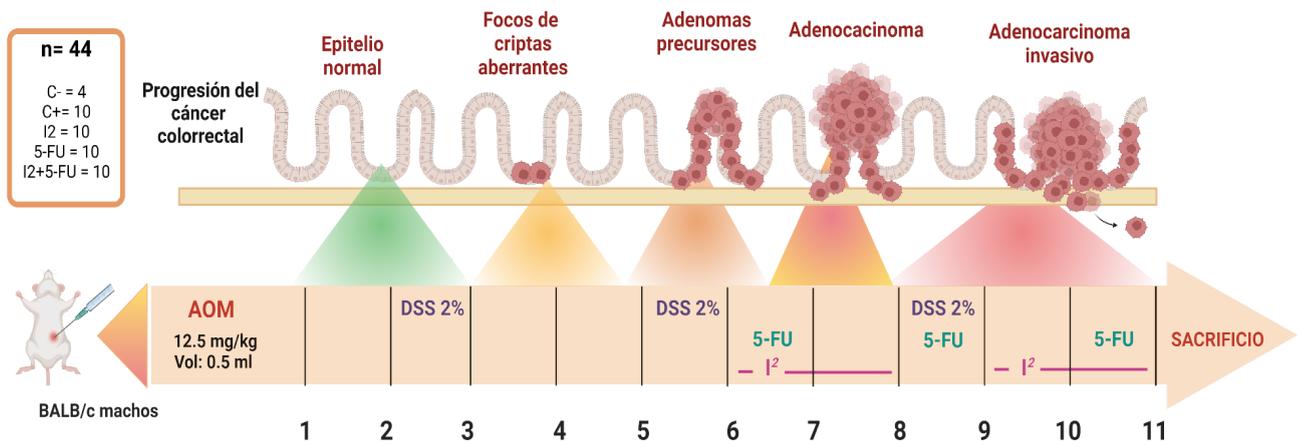
Durante el transcurso de los diferentes tratamientos de cada semana, se realizó una valoración de los parámetros fisiológicos de cada ratón, es decir, peso total y variación del peso total, presencia de diarrea (categorizada en: nula, moderada y severa), sangrado rectal (categorizado en: nulo, moderado, abundante) y prolapso rectal fue categorizado con: sí o no, con el objetivo de cuantificar los parámetros fisiológicos presentados como efecto del esquema de inducción y tratamiento del CCR.

Los ratones fueron sacrificados al finalizar la semana 11 del modelo de CCR dentro de las instalaciones del bioterio de la FESI con las pertinentes medidas de seguridad y lineamientos de cuidado animal utilizando la Cámara de Eutanasia con una concentración mínima de CO<sub>2</sub> al 20 %; uno de los métodos más recomendables por la NOM-062-ZOO para su uso en varias especies de mamíferos debido a su rápido efecto depresivo y anestésico que conduce a la muerte por hipoxia.

### 5.3 Administración de quimioterapia (5-FU) y yodo molecular como coadyuvante

La administración de 5-FU se realizó cada dos días (con 3 aplicaciones totales) durante las semanas 6, 8 y 10 por vía intraperitoneal a una concentración de 25 mg/kg de peso, con un vehículo de solución salina fisiológica con un volumen total de 300  $\mu$ L.

Durante 4 semanas (semanas 6, 7, 10 y 11) los grupos murinos correspondientes ( $I_2$  y 5-FU /  $I_2$ ) recibieron *ad libitum* agua Milli-Q® IQ 7003/7005/7010/701 suplementada con una mezcla de yodo (0.025%  $I_2$ /día/ratón) en frascos ámbar, cubiertos de la luz, para evitar desnaturalización del  $I_2$ . Se registró el peso corporal dos veces por semana (figura 7).



**Figura 7.- Esquema experimental del modelo lineal.** Descripción individual de los diversos grupos tratados con los diferentes fármacos. Periodicidad del cáncer y días de exposición a cada tratamiento, representado en semanas.

#### **5.4 Análisis histopatológico de colon**

El intestino se disectó desde la porción ileal de la apófisis xifoides del abdomen en la línea media hasta los márgenes costales bilateralmente y hasta el límite anal, limpiando cuidadosamente con una solución tamponada de fosfatos (PBS) y midiendo su longitud. Dado que la colitis inducida por DSS daña el colon distal, es fundamental extirpar todo el colon para evaluar con precisión la carga tumoral. Se hizo una cuantificación del número de adenomas observados macroscópicamente. De acuerdo a la técnica histológica se montó el intestino y se fijó en una solución tamponada de formalina al 10%.

Para el proceso de deshidratación se procesaron con alcohol etílico a diferentes concentraciones, desde 40% al 100% permitiendo su deshidratación aproximadamente de 40-60 min en cada uno. Concluyendo la deshidratación se procedió a embeber el tejido en parafina (HYCEL (559674-1K3)) a 37° durante 48 hrs, posteriormente el tejido con parafina fue colocado en bloques para la realización de los cortes histológicos y se hicieron al menos 5 cortes histológicos por sección por cada ratón de 3 µm de espesor con la ayuda de navajas de alto perfil (Leica® High-profile disposable blades 818) en un microtomo (Leica® Mod.RM2125RTS).

La tinción histológica se realizó de acuerdo a los manuales de histología de la facultad de medicina Hematoxilina Eosina (HyE) (FACMED), se utilizó la tinción de hematoxilina y eosina para observar las estructuras histológicas y características anatomopatológicas. Los cortes montados en cubreobjetos fueron colocados durante 5 minutos en hematoxilina de Harris (Sigama-Aldrich®, Cat.HHS16) y 10 minutos en eosina (Sigama-Aldrich®, Cat.E4009). Al finalizar la tinción a las laminillas fueron montadas colocándoles un cubreobjetos con medio de inclusión rápida (Entellan® Cat.1079610500).

El análisis y la captura de las imágenes se realizó en un microscopio óptico Olympus CKX41, con tres diferentes objetivos (10X, 20X, 40X), con la finalidad de observar la estructura general del tejido, arquitectura celular y las características morfonucleares.

Se realizó un análisis e interpretación general de todos los campos de cada laminilla con la supervisión de un experto Anatomopatólogo y se procedió a su interpretación, enfocándonos en las regiones de tejido en dónde se observa con mayor claridad los efectos de cada tratamiento.

### **5.5 Análisis Estadístico**

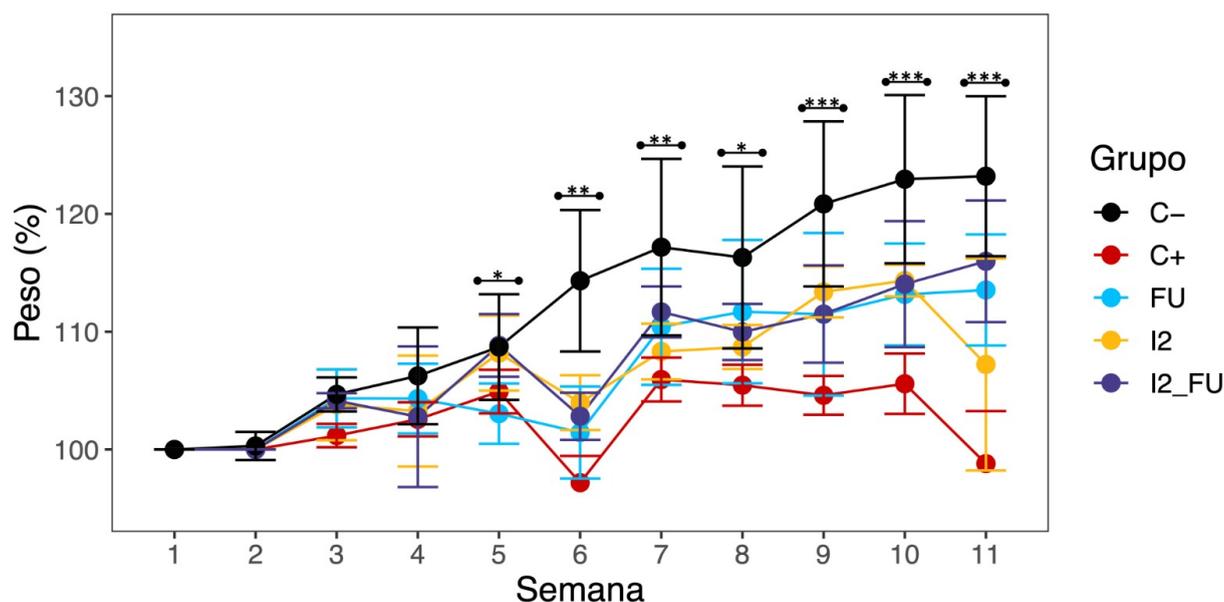
Para evaluar las diferencias significativas, los resultados se analizaron por medio de ANOVA unifactorial con corrección de Holm y TukeyHSD en el lenguaje de programación de R.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Evaluación de parámetros fisiológicos

#### 6.1.1 Peso corporal

Con el propósito de analizar los efectos del I<sub>2</sub> en monoterapia y coadyuvancia se realizó la estandarización del modelo de CCR asociado a colitis establecido por Tanaka (2003). Inicialmente se determinaron las alteraciones fisiológicas del peso corporal. Como puede observarse en la figura 7, en la fase terminal observamos una diferencia significativa en el peso corporal en la semana cinco, durante la segunda dosis de DSS. El grupo que mostró un mayor porcentaje de peso corporal fue el C- y el que tuvo un menor porcentaje fue el grupo C+. En la semana 10 el grupo de I<sub>2</sub>-5-FU superó al resto de los tratamientos evaluados, con excepción del C+, el cual mostró un descenso importante encontrando diferencias significativas con el resto de los grupos de tratamiento.



**Figura 8.- Peso corporal porcentual.** Se observan los pesos porcentuales de cada grupo a lo largo del tratamiento así como la desviación estándar. Cada punto representa la media por grupo experimental. **C-:** control Negativo (negro); **C+:** control positivo (rojo); **5-FU:** 5-Fluorouracilo (azul); **I<sub>2</sub>** Yodo molécula (amarillo); **I<sub>2</sub> + 5-FU:** Coadyuvancia (morado). Significancia de los valores p: \***0.05**, \*\***0.01**, \*\*\***0.001**.

### 6.1.2- Hematoquecia y alteraciones fisiológicas

Las variables fisiológicas de severidad de la diarrea se evaluaron y se presentan en la tabla 3A. Se puede observar que, en ambas fases, la mayoría de las semanas los ratones se mantuvieron sin diarrea, mientras que la diarrea moderada y la diarrea severa fueron más notorias en las fases de aplicación del agente colitígeno (*ad libitum* de DSS). Al finalizar las once semanas, el daño intestinal por la inducción de cáncer y la aplicación de 5-FU provocó hematoquecia (tabla 3 B). Este se mantuvo presente en la mayoría de los ratones durante la Fase II. Observamos que hubo sangrado leve en las semanas tres y seis, que corresponden a las aplicaciones de DSS. El sangrado grave apareció después de la octava semana y el tercer ciclo de DSS.

El grupo C+ presentó menos semanas de sangrado grave, seguido de la coadyuvancia 5-FU+I<sub>2</sub>, 5-FU y el grupo I<sub>2</sub>. El prolapso rectal sólo se hizo presente en la onceava del tratamiento en los grupos de C+ y I<sub>2</sub>.

**TABLA 3 .- A) Comparación de cuadro diarreico en los grupos de estudio. B) Comparación de hematoquecia en los grupos de estudio.** Representación porcentual total del estado de Hematoquecia y síndrome diarreico observados en todo el proceso del modelo. Valores por tratamiento semanales en dónde N: Nula; M: Moderada, S: Severa; A: Abundante representan los rangos de evaluación.

**A)**

| Semana | Control negativo |       |       | Control positivo |       |       | I <sub>2</sub> |       |       | 5-FU  |       |       | I <sub>2</sub> + 5-FU |       |       |
|--------|------------------|-------|-------|------------------|-------|-------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|
|        | N (%)            | M (%) | S (%) | N (%)            | M (%) | S (%) | N (%)          | M (%) | S (%) | N (%) | M (%) | S (%) | N (%)                 | M (%) | S (%) |
| S1     | 0                | 0     | 0     | 100              | 0     | 0     | 100            | 0     | 0     | 100   | 0     | 0     | 100                   | 0     | 0     |
| S2     | 0                | 0     | 0     | 80               | 20    | 0     | 100            | 0     | 0     | 100   | 0     | 0     | 100                   | 0     | 0     |
| S3     | 0                | 0     | 0     | 100              | 0     | 0     | 100            | 0     | 0     | 100   | 0     | 0     | 100                   | 0     | 0     |
| S4     | 0                | 0     | 0     | 100              | 0     | 0     | 100            | 0     | 0     | 100   | 0     | 0     | 100                   | 0     | 0     |
| S5     | 0                | 0     | 0     | 70               | 30    | 0     | 80             | 20    | 0     | 70    | 30    | 0     | 80                    | 20    | 0     |
| S6     | 0                | 0     | 0     | 100              | 0     | 0     | 100            | 0     | 0     | 100   | 0     | 0     | 100                   | 0     | 0     |
| S7     | 0                | 0     | 0     | 100              | 0     | 0     | 100            | 0     | 0     | 100   | 0     | 0     | 100                   | 0     | 0     |
| S8     | 0                | 0     | 0     | 80               | 20    | 0     | 90             | 10    | 0     | 80    | 20    | 0     | 100                   | 0     | 0     |
| S9     | 0                | 0     | 0     | 100              | 0     | 0     | 100            | 0     | 0     | 100   | 0     | 0     | 100                   | 0     | 0     |
| S10    | 0                | 0     | 0     | 100              | 0     | 0     | 100            | 0     | 0     | 100   | 0     | 0     | 100                   | 0     | 0     |
| S11    | 0                | 0     | 0     | 100              | 0     | 0     | 80             | 20    | 0     | 80    | 20    | 0     | 90                    | 10    | 0     |

N: Nula; M: Moderada; S: Severa

**B)**

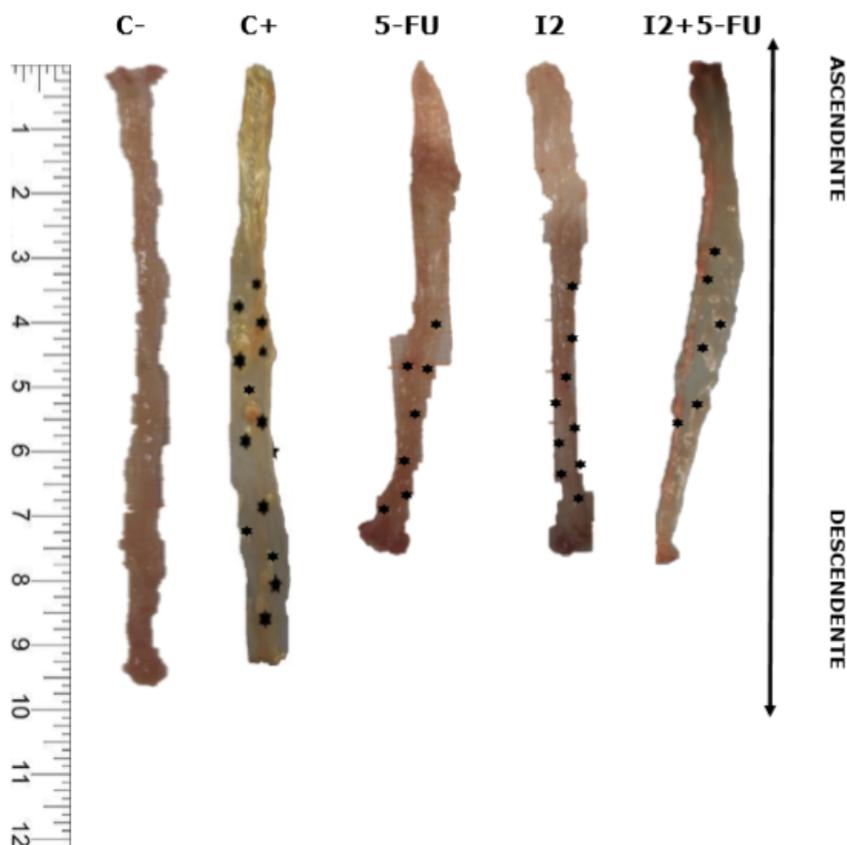
| Semana | Control negativo |       |       | Control positivo |       |       | I <sub>2</sub> |       |       | 5-FU  |       |       | I <sub>2</sub> + 5-FU |       |       |
|--------|------------------|-------|-------|------------------|-------|-------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|
|        | N (%)            | M (%) | A (%) | N (%)            | M (%) | A (%) | N (%)          | M (%) | A (%) | N (%) | M (%) | A (%) | N (%)                 | M (%) | A (%) |
| S1     | 0                | 0     | 0     | 100              | 0     | 0     | 100            | 0     | 0     | 100   | 0     | 0     | 100                   | 0     | 0     |
| S2     | 0                | 0     | 0     | 100              | 0     | 0     | 100            | 0     | 0     | 100   | 0     | 0     | 100                   | 0     | 0     |
| S3     | 0                | 0     | 0     | 100              | 0     | 0     | 90             | 10    | 0     | 100   | 0     | 0     | 100                   | 0     | 0     |
| S4     | 0                | 0     | 0     | 100              | 0     | 0     | 100            | 0     | 0     | 100   | 0     | 0     | 100                   | 0     | 0     |
| S5     | 0                | 0     | 0     | 100              | 0     | 0     | 100            | 0     | 0     | 100   | 0     | 0     | 100                   | 0     | 0     |
| S6     | 0                | 0     | 0     | 80               | 20    | 0     | 100            | 0     | 0     | 100   | 0     | 0     | 80                    | 20    | 0     |
| S7     | 0                | 0     | 0     | 100              | 0     | 0     | 70             | 10    | 20    | 100   | 0     | 0     | 100                   | 0     | 0     |
| S8     | 0                | 0     | 0     | 100              | 0     | 0     | 70             | 10    | 20    | 70    | 10    | 20    | 70                    | 10    | 20    |
| S9     | 0                | 0     | 0     | 100              | 0     | 0     | 100            | 0     | 0     | 100   | 0     | 0     | 100                   | 0     | 0     |
| S10    | 0                | 0     | 0     | 100              | 0     | 0     | 100            | 0     | 0     | 100   | 0     | 0     | 100                   | 0     | 0     |
| S11    | 0                | 0     | 0     | 70               | 0     | 30    | 60             | 0     | 40    | 70%   | 10    | 20    | 80                    | 10    | 10    |

N: Nula; M: Moderada; A: Abundante

### 6.1.3- Presencia y cuantificación de pólipos

Al realizar el sacrificio de los ratones, se disectó el colon desde el ciego hasta la porción anal para obtener datos morfológicos sobre la presencia de adenocarcinomas en las distintas regiones anatómicas, y para comparar su longitud y determinar si los distintos tratamientos modifican su estructura macroscópica.

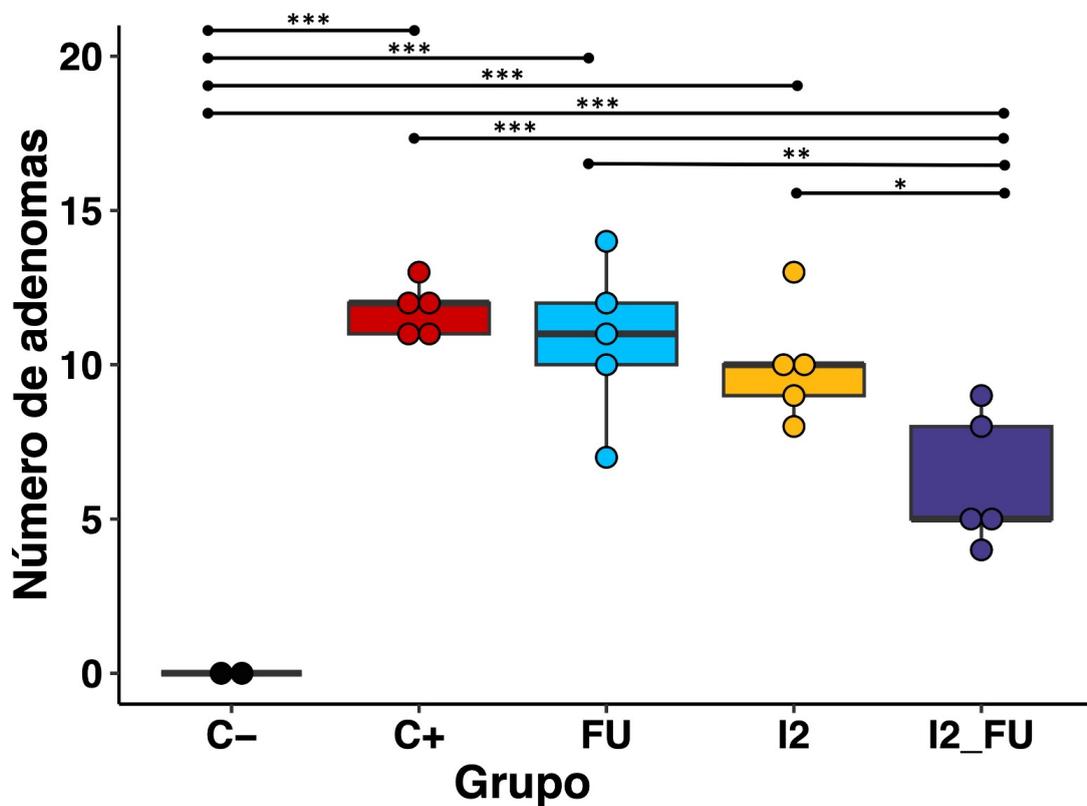
Como se observa en la figura 8 se observan las regiones con presencia de adenocarcinomas representativos de cada tratamiento. Se observó que las zonas en las que se concentran el mayor número de adenocarcinomas fueron la transversal y la descendente, mientras que la porción del ciego que se observa con mayores rugosidades microscópicas, encontramos una menor presencia de lesiones.



**Figura 9.- Formación de adenocarcinomas en los distintos grupos de tratamiento en fase II.** Imágenes representativas de la presencia de adenomas en el colon de ratones pertenecientes a los distintos tratamientos. Los adenomas se encuentran indicados por asteriscos (\*). **C-:** control Negativo; **C+:** control positivo; **5-FU:** 5-Fluorouracilo; **I<sub>2</sub>:** Yodo molecular; **I<sub>2</sub> + 5-FU:** Coadyuvancia.

Se realizó la medición de la longitud del colon para tener mayor precisión sobre los cambios. Nos percatamos que la reducción del tamaño del colon en los ratones es dependiente del tratamiento aplicado, la edad promedio, el peso de cada ratón, presentó variaciones en cada grupo evaluado. Por lo tanto, no observamos homogeneidad en dichos valores.

En la fase final se evaluó el número de lesiones macroscópicas en los segmentos del colon. Observamos claras progresiones histopatológicas hacia adenocarcinomas. Realizamos una cuantificación y una media de las lesiones en relación a cada tratamiento suministrado. La figura 9 muestra que la coadyuvancia de I<sub>2</sub>-5-FU parece reducir la carga tumoral macroscópica, con respecto al grupo C+, seguido de la suplementación con I<sub>2</sub>.



**Figura 10.- Análisis comparativo de grupos de tratamiento en el estudio y el número de adenocarcinomas.** El grupo 5-FU+ I<sub>2</sub> muestra una fuerte diferencia significativa con respecto a los otros grupos de tratamiento (p<0.001). **C-**: control Negativo; **C+**: control positivo; **5-FU**: 5-Fluorouracilo; **I<sub>2</sub>**: Yodo molecular; **I<sub>2</sub> + 5-FU**: Coadyuvancia. \*0.05, \*\*0.01, \*\*\*0.001

## **6.2 Análisis histopatológico del colon**

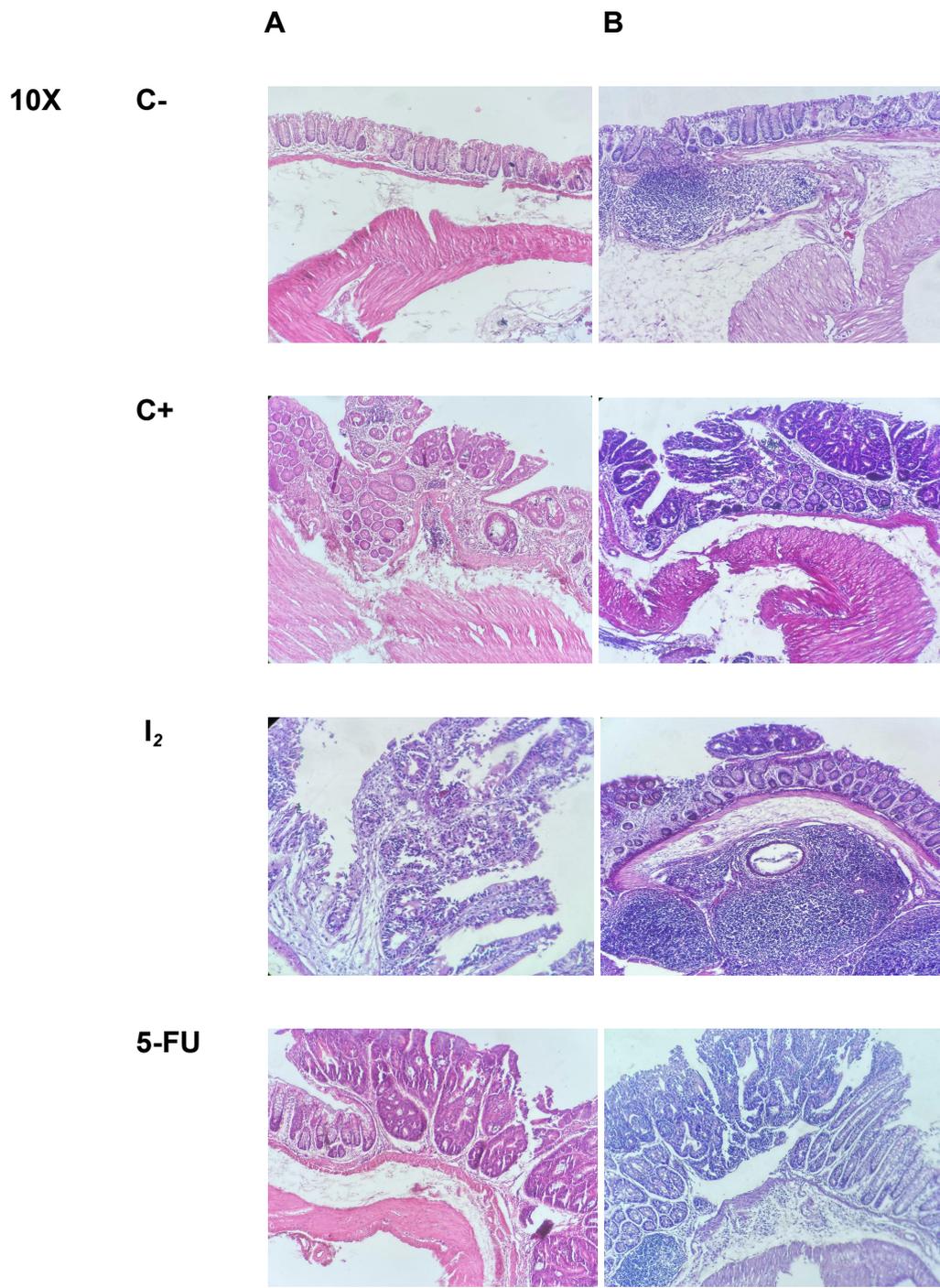
El análisis histopatológico del colon de los ratones fue realizado por grupos y se presenta a continuación.

### **Control Negativo**

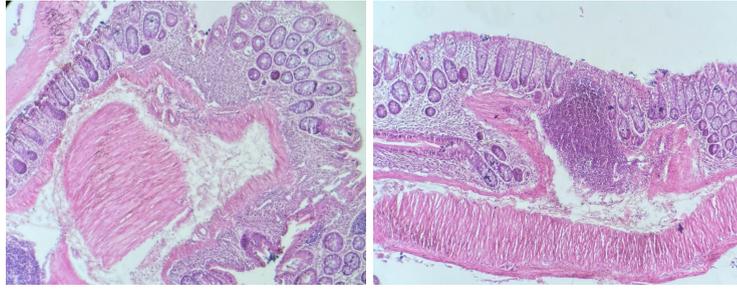
El control negativo sirvió para la definición de las características del tejido sin daño con fines comparativos, de acuerdo a las condiciones basales que presentaron los ratones. Las vellosidades intestinales se observaron sin alteraciones, con estructura digitiforme. El tejido tuvo un aspecto normal, asociado a un colon sano (Figura 10). Hubo presencia de edema a nivel de la lámina propia y en algunos campos se detectaron pocas criptas aberrantes. El tejido linfoide tuvo aspecto normal a nivel de la lámina propia, y en algunos campos observamos linfangiectasia que es el trastorno del sistema linfático dónde existe dificultad del flujo de linfa (Figura 10).

### **Control positivo**

Fue empleado para definir las alteraciones histológicas producto del tratamiento con AOM y DSS. En este grupo observamos una progresión del tejido sano a adenocarcinoma con transición del carcinoma de bien diferenciado a moderadamente diferenciado, con una marcada hiperplasia celular con progresión a neoplasia. Identificamos distorsión de la arquitectura glandular con un marcado edema epitelial y de la lámina propia (Figura 10). En los análisis a 20X y 40X hubo pleomorfismo glandular con núcleos hipercromáticos y pérdida de polaridad, características típicas de un adenocarcinoma. En la figura 11 mostramos la transición epitelial de la dermis (células escamosas) y del epitelio cilíndrico simple del intestino. Este tejido tuvo un aspecto escamoso metaplásico con glándulas apocrinas en la región perianal. También presentó hipercromatismo, con pérdida de polaridad, concluyendo en un carcinoma de la mucosa rectal.



I<sub>2</sub>+5FU



**FIGURA 11. Histologías representativas con objetivo 10X.** Imágenes representativas de cortes histológicos teñidos con hematoxilina-eosina. Segmentadas en panel A y B representando mismo tratamiento ejemplificando diferentes murinos y alteraciones histológicas complementarias al diagnóstico.

### **Grupo administrado con yodo molecular**

Los resultados del tratamiento como monoterapia observados con un aumento de 10X mostraron marcados procesos de edema en distintas capas del tejido. Hubo una variación en los resultados de los análisis, sin embargo hay comunes denominadores: presencia de lámina propia muy edematizada con linfangiectasia (dilatación de vasos linfáticos), sólo en un murino se observaron células malignas dentro de estos vasos (Fig 11), edema marcado en el epitelio cilíndrico, erosión superficial de la mucosa, criptas aberrantes y epitelio glandular reactivo. Identificamos una acentuada migración de células inflamatorias y células plasmocitarias. Algunas criptas de Lieberkühn y glándulas tuvieron displasia y desorden de las células epiteliales con pérdida de polaridad e hiperchromatismo (Fig 10). Las células caliciformes que conforman las glándulas tuvieron mayor tamaño y abundante producción de moco por efecto del proceso inflamatorio. Otros campos microscópicos mostraron una progresión de lesiones precursoras de cáncer, las cuales definimos como zonas de transición de hiperplasia a adenocarcinoma. Las características principales de este grupo fueron células caliciformes con distorsión morfológica celular, distorsión glandular reactiva a la inflamación y pleomorfismo glandular.

En las imágenes tomadas con objetivos de 20X y 40X, se identificaron adenomas de tipo tubular con displasia moderada a severa y adenoma mixto (tubular y veloso) con displasia severa y severa de alto grado lo que indica lesiones precursoras de malignidad.

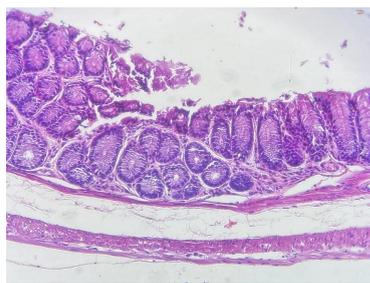
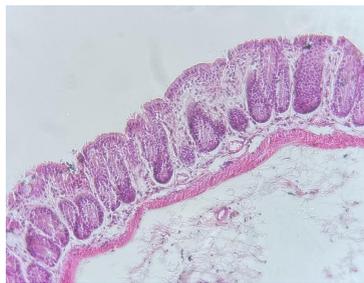
En las secciones prominentes hubo presencia de múltiples adenocarcinomas bien diferenciados de tipo veloso, así como adenocarcinomas de bien a moderadamente diferenciado (Tipo II), con infiltrado de células inflamatorias linfoplasmáticas. Los núcleos del epitelio tuvieron pérdida de polaridad e hiperchromatismo. Se observaron con cromatina laxa por efecto del ciclo celular acelerado, sufriendo progresivamente un proceso apoptótico. Todos los procesos se mantienen en la capa de la submucosa con límite muscular de la mucosa (Figura 12).

20X

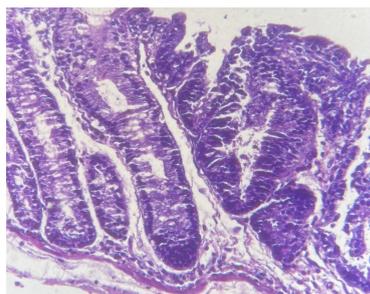
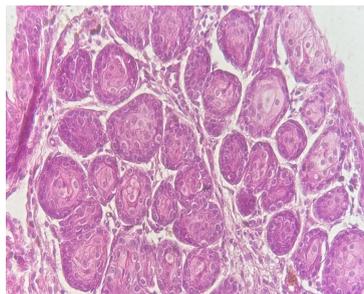
A

B

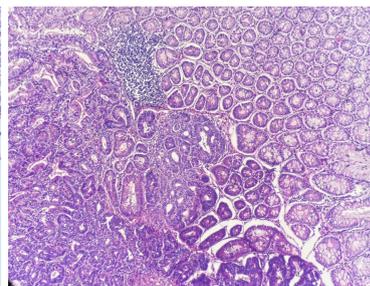
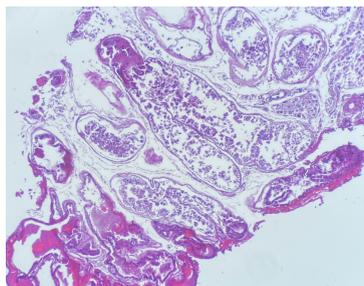
C-



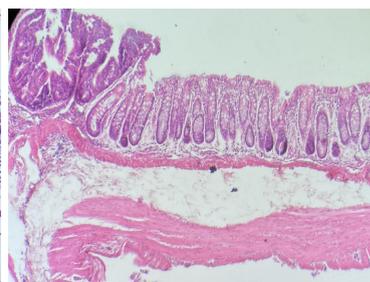
C+



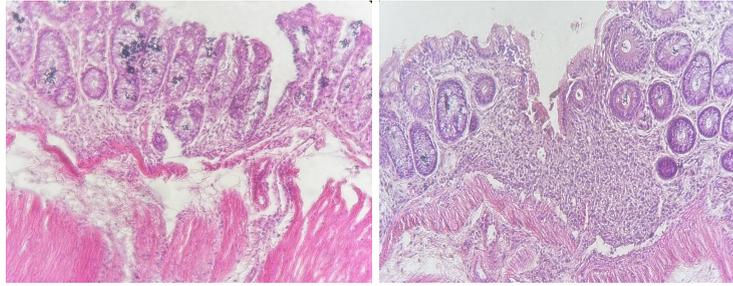
I<sub>2</sub>



5-FU



I<sub>2</sub>+5-FU



**FIGURA 12. Histologías representativas con objetivo 20X.** Imágenes representativas de cortes histológicos teñidos con Hematoxilina-Eosina. Análisis de diferentes campos del colon.

### **Grupo administrado con 5-FU**

Este tratamiento es de los más utilizados en modelos animales. La capa de la mucosa, submucosa y lámina propia mostraron amplio edema. Hubo una marcada distorsión glandular, tanto en el espacio, como en la luz, con núcleos pleomórficos y células caliciformes dilatadas con presencia de moco. También observamos actividad mucosecretora en la luz del intestino.

El epitelio superficial se encontró atrófico y en algunas zonas en estado regenerativo, lo que se asocia a complicación de la absorción de nutrientes provocada por un proceso inflamatorio crónico. También identificamos ulceración en la mucosa y pareamiento glandular (cohesión entre sí de dos glándulas) es un rasgo distintivo de tejido con tendencia a adenocarcinoma y se acompaña con pleomorfismo nuclear, hiper cromatismo y pérdida de polaridad.

Se observó una marcada hiperplasia del tejido linfoide, en forma de nódulo. En ocasiones estos nódulos tan sobreestimulados pueden llegar a obstruir la luz intestinal, en este caso estimulados por el tratamiento y la colitis crónica. Se ha descrito que la hiperplasia marcada en tejido linfoide a nivel de lámina propia, puede ser una lesión precursora de linfoma (Lin C SH et al. 2013) sin embargo en este modelo murino no se reporta que los propios iniciadores químicos produzcan

linfomas. Hay una marcada migración de linfocitos mononucleares hacia la mucosa con destrucción del epitelio tal cual lo observamos en la figura 12.

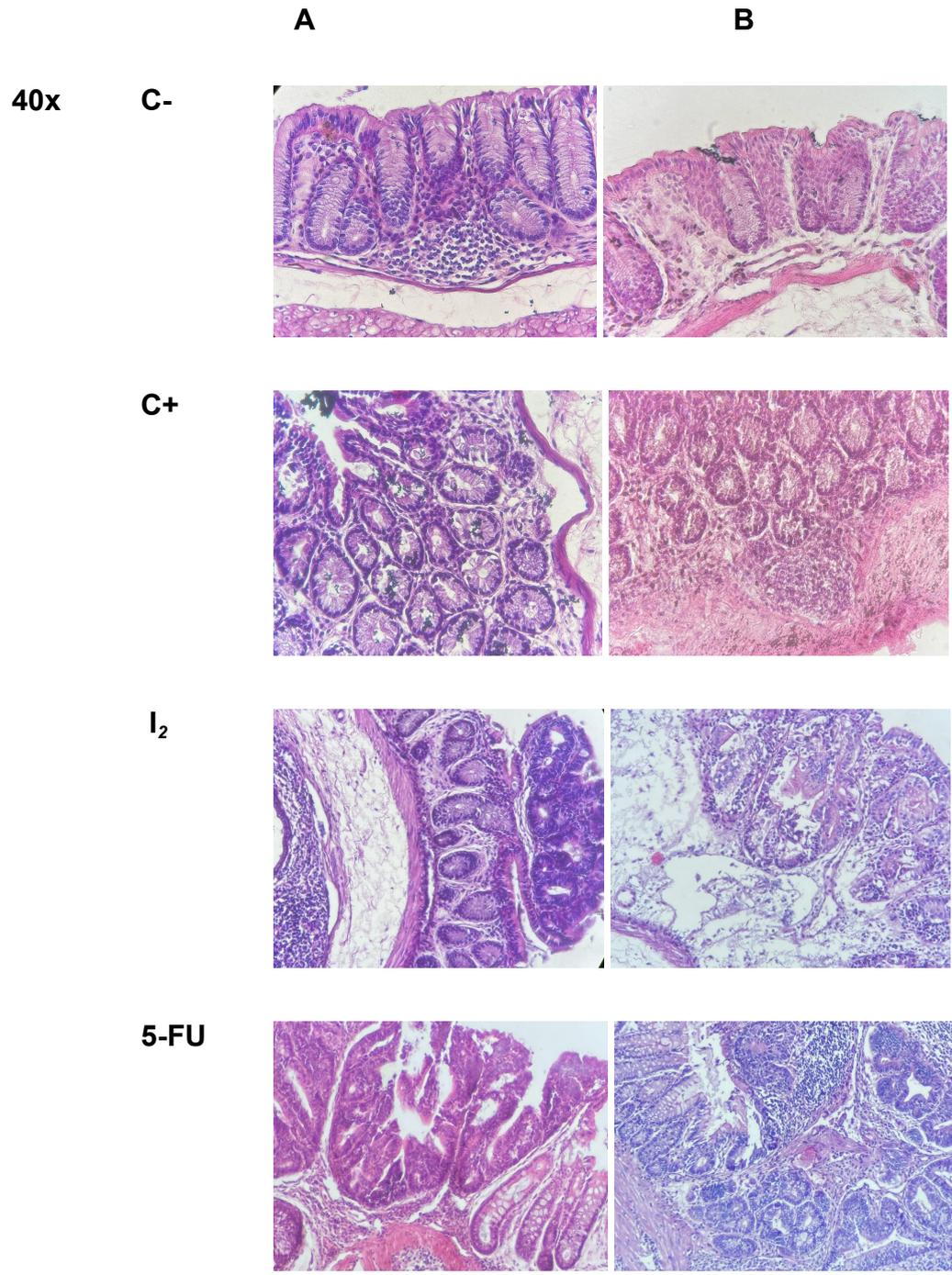
La transición de la mucosa normal a adenocarcinoma fue frecuente (figura 11). Se observaron las criptas elongadas asociadas al proceso inflamatorio crónico con ensanchamiento de la lámina propia. Hubo una erosión epitelial afectando las estructuras de la mucosa y perdiendo la continuidad del epitelio, un proceso claro de la formación de adenomas intramucosos.

Se identificó la formación de algunos adenomas tubulares (lesiones precursoras) en la mucosa, con lesiones ensanchadas y atipia nuclear. Observamos pareamiento glandular, que dan origen a la formación de adenomas. La presencia de adenocarcinomas glandulares y moderadamente diferenciados transicionales, se distingue por un pleomorfismo nuclear, pérdida de polaridad, rodeado por celularidad inflamatoria que infiltra toda la pared intestinal (todas las capas) Figura 12.

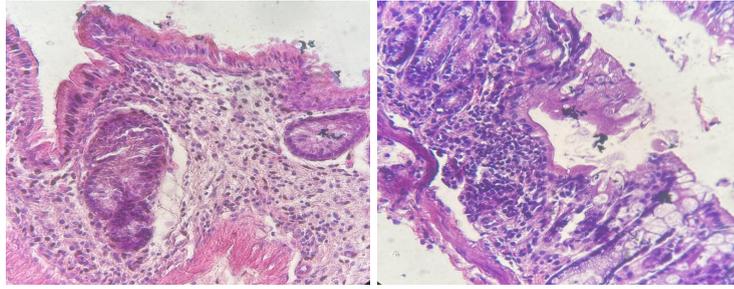
### **Grupo administrado con I<sub>2</sub>+5-FU**

La coadyuvancia de los tratamientos busca potenciar los efectos del fármaco primario. Al igual que en los anteriores grupos, hubo presencia de edema a nivel de la submucosa y edema severo en la lámina propia, producto del proceso inflamatorio. Al examinar el tejido, encontramos excavaciones epiteliales, asociadas a células muertas por el proceso inflamatorio crónico y la erosión epitelial (Figura 12).

El conglomerado glandular mostró atipia, núcleos con pérdida de polaridad y criptas aberrantes. Se detectó hiperplasia en las células epiteliales de algunas glándulas. Observamos la presencia de un proceso inflamatorio crónico de células caliciformes productoras de moco y criptas elongadas, llegando casi hasta la capa muscular de la mucosa. La elongación de las criptas es indicación de un proceso inflamatorio y reduce la absorción de nutrientes. Detectamos displasia de leve a moderada. Identificamos adenomas tubulares (precursores), adenomas con conglomerados glandulares y adenomas vellosos con formación digitiforme (Figura. 11 y Figura 12). Todas estas alteraciones se observaron en menor cantidad con respecto a los grupos anteriores.



I<sub>2</sub>+5FU



---

**FIGURA 13. Histolgías del colon a 40X.** Representando Panel A y B se escogieron dos imágenes representativas de cada grupo que representan los cambios histológicos más relevantes en la capa de la mucosa principalmente.

## 7.- DISCUSIÓN

El I<sub>2</sub> en coadyuvancia con la quimioterapia ejerce efectos antioxidantes y antiinflamatorios en el desarrollo tumoral (Alfaro Y, 2013). En este trabajo generamos un modelo efectivo de cáncer de colorrectal y mostramos una significativa adyuvancia antineoplásica entre el I<sub>2</sub> y 5-FU sugiere un mejor pronóstico, aunque no previno los efectos secundarios.

El primer parámetro fisiológico analizado fue el peso corporal. Todos los grupos experimentales (C+, I<sub>2</sub>, 5-FU, 5-FU/ I<sub>2</sub>) tuvieron una pérdida sustancial de peso con respecto al estado basal (C-). La pérdida de peso es consecuencia de los daños intestinales provocados por los repetidos ciclos de DSS y las aplicaciones del tratamiento quimioterapéutico. La influencia que tienen las quimioterapias sobre las células del organismo es indiscriminada, no sólo afecta a las células tumorales, si no también a los tejidos normales (Zhang, 2018). La toxicidad intestinal es uno de los síntomas más comunes que tienen los pacientes al recibir la quimioterapia de 5-FU (Potten, 1991), que induce daños en la microbiota, alteraciones de la estructura intestinal, diarrea, vómito, hemorragias, entre otras (Korenaga, 2002), acortamiento de la altura de las vellosidades y criptas colónicas, mala absorción de nutrientes, translocación bacteriana, pérdida de peso corporal, caquexia y sangrado intestinal (Zhang, 2018). Nuestros datos concuerdan con los observados en estudios similares de inducción tumoral con AOM/DSS (Figueroa G., 2016; Parang,2016).

El yodo molecular disminuyó la pérdida de peso corporal (entre un 10-15%), similar a lo que se ha reportado en la literatura (18-20%, respecto al control). Esta pérdida de peso o caquexia, es definida como un síndrome multifactorial que genera alteraciones músculo-esqueléticas y en el metabolismo del paciente a consecuencia de la propia enfermedad, sangrado intestinal y número de tumores (Mendieta, 2019), lo cual está fuertemente asociado a la progresión del cáncer (Winje IM, 2018)(Parang,2016; Figueroa G., 2016).

La diarrea es uno de los efectos secundarios más prevalentes ocasionados por el 5-FU (Zhang, 2018), pero en nuestro modelo sólo se presentó posterior a las aplicaciones de DSS. Los resultados no mostraron cambios significativos entre los grupos por lo que concluimos que el yodo molecular no previno estos efectos secundarios.

Respecto a la contabilización macroscópica del número de adenomas, se observa una disminución significativa de la prevalencia de estas lesiones en el grupo en coadyuvancia. Observamos una reducción en el número de adenomas, que se puede asociar al efecto antioxidante y promotor de la apoptosis del yodo molecular. Dicho efecto puede ser más eficiente que el ácido ascórbico (hasta 100 veces más), el KI, la vitamina E y glutatión (Tseng y Latham 1984) (Alfaro Y, 2013).

El análisis histopatológico aportó evidencia de los efectos de cada uno de los tratamientos. El grupo control nos permitió tener una base comparativa con respecto al estado basal en que se encuentran los ratones. Los tejidos mostraron un estado de “normalidad” en el epitelio, la estructura anatómica se observó organizada, con presencia de tejido linfático, y fue muy distinta con respecto a los demás grupos. En el grupo C- se presentó un ligero edema de la lámina propia, común en algunos procesos como colitis infecciosa, bacteriana, parasitaria o isquémica de larga duración, lesiones inducidas por el medio ambiente (Interna Szczeklika, 2022). Nuestras observaciones histopatológicas coinciden con reportes sobre la descripción de la actividad inflamatoria que se manifiesta a través del daño del epitelio causado tanto por neutrófilos como eosinófilos, en formas como criptitis, microabscesos crípticos, erosión y ulceración de la mucosa, así como cambios epiteliales degenerativos (Carrasco-Avino G.,2019).

El cáncer de colon con fines de análisis patológicos de acuerdo a la Asociación de Directores de Patología Anatómica y Quirúrgica (ADPAQ, 2017) generalmente se divide en tres grados: bien diferenciado (bajo grado, cuando sus características son parecidas al epitelio normal), moderadamente diferenciado (grado intermedio), poco diferenciado (alto grado, constituido por células pequeñas con escaso citoplasma y con características apenas similares al epitelio normal) , distinguiéndose por el grado de preservación de la estructura del tejido. El consenso Europeo en la histopatología

de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (F. Magro, C *et al.* 2013) concluyen que el diagnóstico microscópico se basa en una extensa distorsión arquitectural criptal, un infiltrado inflamatorio difuso transmucoso con plasmocitosis basal, eventualmente asociado a un componente activo con criptitis y microabscesos crípticos (Carrasco-Avino G.,2019) El proceso inflamatorio del sistema linfático se presenta secundario a la sobrestimulación del tejido linfoide asociado con el tubo digestivo por estímulos nocivos a la mucosa, como es el caso de la EII, en donde se ha propuesto que aparece como consecuencia de una regulación a la alta del sistema inmune asociada con trastornos inmunológicos (Lin C SH *et al.* 2013). Para algunos autores se considera un estadio transicional y un factor de riesgo para la aparición de linfomas intestinales y extraintestinales, aunque estos últimos son poco frecuentes (Lin C SH *et al.* 2013; Monsanto P. *et al.* 2012).

Los grupos C+, I<sub>2</sub> y 5-FU de cáncer inducido con AOM y DSS presentaron los efectos esperados. En dichos tejidos se observaron zonas de transición de un epitelio normal a adenomas y carcinomas. Se identificaron focos de criptas aberrantes correspondientes a criptas aisladas o grupos pequeños de criptas con aberturas anormales hacia la luz intestinal y que se caracterizaron por alteraciones, tanto en la forma y el tamaño de la cripta (arquitectura) como en la morfología nuclear de las células que constituyen el epitelio de revestimiento de las criptas. Lo anterior se conoce como atipia celular (Stigliano V., 2014). La presencia de criptas aberrantes circundadas por edema epitelial mostraron un proceso inflamatorio (Carrasco-Avino G.,2019). El pareamiento glandular lo definimos como la cohesión entre sí de dos glándulas, pueden ser de tipo infiltrante. Histológicamente, son redondas con núcleos compactados; es un rasgo distintivo de tejido con tendencia a adenocarcinoma y se acompaña con pleomorfismo nuclear, hiper cromatismo y pérdida de polaridad. La elongación de las criptas puede indicar un proceso inflamatorio y variar en la absorción de nutrientes (Carrasco-Avino G.,2019; Nagini S. 2012) y tratamiento del murino.

La displasia epitelial observada sugiere la existencia de una combinación variable de fenómenos microscópicos, indicativos de un desorden del proceso mitótico (Aguirre Echebarria, 2008). La clasificación de la displasia actual, se divide en dos categorías, bajo y alto grado (Salas Caudevilla, 2007) con el propósito de intentar evaluar el riesgo y orientar en enfoque terapéutico. Sin embargo, presentar displasia no es sinónimo de malignización segura de la lesión. Las causas para que progrese a una neoplasia invasiva son multifactoriales, y en ello radica la importancia de un diagnóstico a tiempo y acertado (Echebarría A. 2008).

Histológicamente se puede realizar una caracterización de los adenocarcinomas basándonos en su estructura e identificación de la porción anatómica para determinar periodos de seguimiento adecuados que minimicen el riesgo de CCR avanzado (Gil, P. 2015). Cuando los adenomas se presentan pediculados (tallo delgado) tienen más probabilidades de benignidad y de que el tratamiento presente mejores resultados, mientras que los adenomas vellosos y de base ancha o sésiles están más asociados a carcinoma colorrectal y lesiones intraepiteliales de grado alto (incluye carcinoma in situ) (Tiwari AK. , 2006). Cuando existe la progresión a adenomas tubulares, estos corresponden a neoplasias intraepiteliales de bajo grado.

En un enfoque clínico, se consideran pacientes de alto riesgo los que tienen 3 o más adenomas, y al menos uno de ellos de tamaño igual o mayor de 1 cm de diámetro, de tipo vellosos y con displasia de alto grado. El grupo de bajo riesgo lo constituyen los pacientes con 1-2 adenomas, de pequeño tamaño, tipo tubular y con displasia de bajo grado. (Salas Caudevilla, 2007)

Ambos grupos de monoterapia revelan en las histologías las formaciones de adenomas tubulares, adenomas mixtos, adenomas vellosos digitiformes y conglomerados glandulares indicativos de lesiones precursoras de malignidad, mientras que en la coadyuvancia existen algunos precursores de estas estructuras pero el proceso inflamatorio se nota poco desarrollado.

Todos los modelos con tratamiento de AOM y DSS presentaron esta condición y el yodo molecular disminuyó notoriamente la displasia a nivel de la mucosa y la lámina propia. Si bien en el grupo 5-FU + I<sub>2</sub> hubo tejido edematizado, la arquitectura y la polaridad celular se mantuvieron en bajo grado.

Finalmente, en relación con otras neoplasias, el I<sub>2</sub> previene hasta en un 70% la incidencia tumoral y retrasa la progresión tisular en el cáncer de mama (Arroyo H. 2007). Los suplementos I<sub>2</sub> se consideran seguros para el tratamiento de patologías como la enfermedad fibroquística, cáncer cervicouterino e hiperplasia prostática (Rosner H., 2009; Bigoni O., 2018). El I<sub>2</sub> ha demostrado ser de gran utilidad cuando es administrado en coadyuvancia para reducir la sintomatología y el número de tumores, mejorando el pronóstico en muchos pacientes. Es necesario realizar más experimentos para determinar de manera más precisa y con más marcadores el potencial efecto del yodo molecular. Sin embargo en el presente trabajo se observan datos que sugieren una mejor evolución, importante reducción del número total de adenocarcinomas intestinales.

## **8.- CONCLUSIÓN**

El suplemento de I<sub>2</sub> en coadyuvancia con el 5-FU disminuyó significativamente la formación de adenocarcinomas (20%, 40% ??) pero no fue capaz de aminorar la pérdida de peso y los efectos secundarios del tratamiento; esto quizás por la severidad de los efectos del modelo.

En el exámen histopatológico el I<sub>2</sub> mostró una notable reducción del tejido neoplásico, disminuyendo de una neoplasia de tipo II moderadamente diferenciado a una displasia epitelial como lesión precursora. No se observan lesiones de cáncer en los murinos tratados en coadyuvancia, por lo que concluimos que el efecto antioxidante y apoptótico del yodo molecular directamente con la quimioterapia potencia los efectos de esta, generando efectos benéficos sobre el tejido.

El tratamiento en coadyuvancia de I<sub>2</sub> con 5-FU no modificó el tamaño del colon, ni causó diferencias entre los efectos secundarios del tratamiento como diarrea o sangrado rectal.

## **9.- PERSPECTIVAS**

El efecto antineoplásico de I<sub>2</sub>- 5-FU mostró la eficacia adyuvante de los dos componentes lo permite proponer el estudio con concentraciones menores de 5-FU, que permita mantener la respuesta antitumoral y permita evidenciar los efectos benéficos antioxidantes del yodo.

Además se propone realizar un análisis de la suplementación de yodo molecular, con las diversas combinaciones de coadyuvancias y monoterapias, con el fin de describir la efectividad que representa el antioxidante sobre cada tratamiento.

Con lo anterior pretendemos contribuir a generar evidencia que apoye el desarrollo de nuevos tratamientos coadyuvantes, que disminuyan la quimioresistencia y sobre todo los efectos secundarios que se generan al paciente para mantener la efectividad de las terapias convencionales. En última instancia, este tipo de enfoques podrán llevar a la disminución de las dosis y ciclos a los que los pacientes se ven sometidos, ofreciendo una perspectiva más optimizada y amigable de la terapia.

## LITERATURA CITADA

- Aceves C, Anguiano B. (2009) Is iodine an antioxidant and Antiproliferative agent for the mammary and prostate glands? In: Preedy VR, Burrow GN, Watson RR, editors. Comprehensive Handbook of Iodine. Oxford: Academic Press, Elsevier.
- Aceves C, Anguiano B, Delgado G.(2013) The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues. Thyroid.
- Aceves C, Mendieta I, Anguiano B, Delgado-González E. Molecular Iodine Has Extrathyroidal Effects as an Antioxidant, Differentiator, and Immunomodulator. Int J Mol Sci. 2021 Jan 27;22(3):1228. doi: 10.3390/ijms22031228. PMID: 33513754; PMCID: PMC7865438.
- ADPAQ (2017) .Asociación de Directores de Patología Anatómica y Quirúrgica. Sociedad Americana Contra El Cáncer. Last Medical Review: February 27, 2017 Last Revised: February 27, 2017. Barker N, van Es JH, Kuipers J, Kujal
- Afanador, C. H., Palacio, K. A., Isaza, L. F., Ahumada, E., Ocampo, C. M., & Muñetón, C. M. (2022). Molecular characterization of colorectal cancer patients. Caracterización molecular de pacientes con cáncer colorrectal. Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud, 42(Sp. 1), 154–171. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5957>
- Alfaro Y, Delgado G, Cárabez A, Anguiano B, Aceves C. ( 2013) Iodine and doxorubicin, a good combination for mammary cancer treatment: antineoplastic adjuvancy, chemoresistance inhibition, and cardioprotection. Mol Cancer.
- Aguirre Echebarría, P., & Aguirre Urizar, J.M.. (2008). Displasia epitelial: Concepto y significación. Avances en Odontoestomatología, 24(1), 81-88. Recuperado en 26 de junio de 2023, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-12852008000100008&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852008000100008&lng=es&tlng=es).
- Blanco J, Bullón M. Cuadernos de genética. España: Marban, 1987.  
2. Cavenee WK, White RL. The genetic basis of cancer. Sci.

- Bullard Dunn K.M., & Rothenberger D.A. (2015). Colon, recto y ano. Brunicardi F, & Andersen D.K., & Billiar T.R., & Dunn D.L., & Hunter J.G., & Matthews J.B., & Pollock R.E.(Eds.), Principios de cirugía, 10e. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1513&sectionid=98629923>
- Brocardo MG, Borowiec JA, Henderson BR.(2011) Adenomatous polyposis coli protein regulates the cellular response to DNA replication stress. Int J Biochem Cell
- Castellanos M., Piñol F., Macería L., (2022) A Test for Early Diagnosis of Premalignant Colonic Lesions Rev Cubana Med Gen Integr vol.38 no.3 Ciudad de La Habana jul.-set. 2022 Epub 01-Sep-2022
- Cao, R., Yang, F., Ma, S. C., Liu, L., Zhao, Y., Li, Y., Wu, D. H., Wang, T., Lu, W. J., Cai, W. J., Zhu, H. B., Guo, X. J., Lu, Y. W., Kuang, J. J., Huan, W. J., Tang, W. M., Huang, K., Huang, J., Yao, J., & Dong, Z. Y. (2020). Development and interpretation of a pathomics-based model for the prediction of microsatellite instability in Colorectal Cancer. Theranostics, 10(24), 11080–11091. <https://doi.org/10.7150/thno.49864>
- Carrasco-Avino G. (2019) Histology of Inflammatory Bowel Disease. REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES. [REV. MED. CLIN. CONDES - 2019; 30(4) 283-298]
- CIMA. 2022. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios.Accord Healthcare S.L.U.World Trade Center, Moll de Barcelona, s/nEdifici Est, 6ª planta 08039 Barcelona.
- Colotta, F., Allavena, P., Sica, A., Garlanda, C., & Mantovani, A. (2009). Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability.Carcinogenesis,30(7),1073–1081.<https://doi.org/10.1093/carcin/bgp127>
- Corrêa M, Gomes da Silva M. Colorectal cancer: lifestyle and dietary factors. Nutricion Hospitalaria. 2005; 4 (2): p.235-241.
- CUN. Clínica Universidad de Navarra. 2023.
- Dallas NA, Xia L, Fan F, Gray MJ, Gaur P, van Buren GII, Samuel S, Kim MP, Lim SJ, Ellis LM. 2009. Chemoresistant colorectal cancer cells, the cancer stem

cell phenotype, and increased sensitivity to insulin-like growth factor-I receptor inhibition. *Cancer Res* 69: 1951–1957

- De Vita VT, Hellman S. 2000 *Cancer: Principles and practices*. 6 ed. Lippincott. Williams & Wilkin, Fearon ER, Vogelstein B. (1990) A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*
- De Robertis, M., Massi, E., Poeta, M. L., Carotti, S., Morini, S., Cecchetelli, L., Signori, E., & Fazio, V. M. (2011). The AOM/DSS murine model for the study of colon carcinogenesis: From pathways to diagnosis and therapy studies. *Journal of carcinogenesis*, 10, 9. <https://doi.org/10.4103/1477-3163.78279>
- Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. 2019. Colorectal cancer. *Lancet* 394: 1467–1480.
- Doubeni CA, Major JM, Laiyemo AO, Schootman M, Zauber AG, Hollenbeck AR, Sinha R, Allison J. 2012. Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 104: 1353–1362.
- Eaden, J. A., Abrams, K. R., & Mayberry, J. F. (2001). The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*, 48(4), 526–535. <https://doi.org/10.1136/gut.48.4.526>
- Fearon, E. R., & Vogelstein, B. (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61(5), 759–767. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90186-i](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90186-i)
- Figeroa G., Garcia V., Coronel J., Urrutia E., León S. ...Plascencia, C. (2016) Anti-inflammatory and Antitumor Activity of a Triple Therapy for a Colitis-Related Colorectal Cancer. *Journal of Cancer* Vol 7. doi: 10.7150/jca.13123
- Foulds L. (1958) *La historia natural del cáncer*. The Institute of Cancer Research, Royal Cancer Hospital London, Inglaterra [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(58\)90039-0](https://doi.org/10.1016/0021-9681(58)90039-0)
- Fujita, S., & Kotake, K. (2014). *Nihon rinsho*. Japanese journal of clinical medicine, 72(1), 102–107.

- Gil Parada FL, Torres Amaya M, Riveros Santoya SV, Castaño Llano R, Ibáñez H, Huertas Quintero MM, et al. Guía de práctica clínica para la tamización de cáncer colorrectal. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2015
- Gómez N. (2009) Genes de susceptibilidad al cáncer colorrectal hereditario: análisis en familias gallegas con poliposis colónica y sospecha de síndrome de Lynch. Universidad de Santiago de Compostela.
- GONZÁLEZ Y., MÓNICA. (2002). Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). *Revista chilena de pediatría*, 73(5), 508-510. <https://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062002000500012>
- Grothey A. (2003). Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity. *Seminars in oncology*, 30(4 Suppl 15), 5–13. [https://doi.org/10.1016/s0093-7754\(03\)00399-3](https://doi.org/10.1016/s0093-7754(03)00399-3)
- Graziano F, Cascinu S, Staccioli MP, Catalano V, Rossi MC, Baldelli AM, et al. (2001) Potential role and chronology of abnormal expression of the Deleted in Colon Cancer (DCC) and the p53 proteins in the development of gastric cancer. *BMC Cancer*.
- Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144:646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Herrera N, Hernandez A; et.al. Caracterización clínica, epidemiológica y endoscópica del cáncer colorrectal en pacientes geriátricos. *Rev Méd Elec*. 2009
- Hoekstra MJ, Westgate SJ, Mueller S. (2017) Povidone-iodine ointment demonstrates in vitro efficacy against biofilm formation. *Int Wound J*.
- Hofseth LJ, Hebert JR, Chanda A, Chen H, Love BL, Pena MM, Murphy EA, Sajish M, Sheth A, Buckhaults PJ, et al. 2020. Early-onset colorectal cancer: initial clues and current views. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*
- Howells LM, Iwuji COO, Irving GRB, Barber S, Walter H, Sidat Z, Griffin-Teall N, Singh R, Foreman N, Patel SR, Morgan B, Steward WP, Gescher A, Thomas AL, Brown K. Curcumin Combined with FOLFOX Chemotherapy Is Safe and Tolerable in Patients with Metastatic Colorectal Cancer in a Randomized Phase IIa Trial. *J Nutr*. 2019 Jul 1;149(7):1133-1139. doi: 10.1093/jn/nxz029. PMID: 31132111; PMCID: PMC6602900.

- Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, Freddie Bray. 2020, Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN* 2021;71:209–249 doi: 10.3322/caac.21660. Available online at [cacancerjournal.com](http://cacancerjournal.com)
- Interna Szczeklika (2022). *Histopatología de las lesiones no neoplásicas en biopsias endoscópicas*. Medicina Interna Basada en la Evidencia 2022/23 es la 4.a edición. Adaptación.
- Jancik S, Drabek J, Radzioch D, Hajduch M. (2010) Clinical relevance of KRAS in human cancers. *J Biomed Biotechnol*.
- Jocelyn H. Bruce-Gregorios, M.D. *Técnicas Histopatológicas*. JMC Press Inc., Quezon City, Filipinas. 1974
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2005). *Histología básica*. 11va Edición. McGraw Hill Interamericana.
- Kather, J. N., Weis, C. A., Bianconi, F., Melchers, S. M., Schad, L. R., Gaiser, T., Marx, A., & Zöllner, F. G. (2016). Multi-class texture analysis in colorectal cancer histology. *Scientific reports*, 6, 27988. <https://doi.org/10.1038/srep27988>
- Kirkland SC. 1988. Clonal origin of columnar, mucous, and endocrine cell lineages in human colorectal epithelium. *Cancer* 61: 1359–1363.
- Li Q., Mair C., Schedle K., Hellmayr I., Windisch W. Effects of varying dietary iodine supplementation levels as iodide or iodate on thyroid status as well as mRNA expression and enzyme activity of antioxidative enzymes in tissues of grower/finisher pigs. *Eur. J. Nutr.* 2013;52:161–168. doi: 10.1007/s00394-011-0298-9.
- Lightdale CJ. *Colonoscopic Polypectomy: Improved and New Methods*. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2019
- Lin C SH, Kuo C et al. 2013, Nodular lymphoid hiperplasia in endoscopic and FDG-PET/CT. *Kaohsiung J MED SCI*.;29(7):396-9
- Liu ET. Genomic technologies and the interrogation of the transcriptome. *Mech Ageing Dev* 2005;126(1):153-159.
- Loree, J. M., Mulder, K. E., Ghosh, S., & Spratlin, J. L. (2014). CAPOX associated with toxicities of higher grade but improved disease-free survival

when compared with FOLFOX in the adjuvant treatment of stage III colon cancer. *Clinical colorectal cancer*, 13(3), 172–177.  
<https://doi.org/10.1016/j.clcc.2014.01.001>

- MacDonald BT, Tamai K, He X. (2009) Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell*
- F. Magro, C. Langner, A. Driessen, A. Ensari, K. Geboes, G.J. Mantzaris, et al. 2013 European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.*, 7 , pp. 827-851  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.06.001>
- Martín de Civetta MT, Civetta JD. *Carcinogénesis. Salud Publica Mex* 2011;53:405-414
- Matthew H, Turner J., Meyerhardt J. (2014) *Cáncer colorrectal. Cáncer colorrectal: epidemiología, histología, diagnóstico y estadificación* . 23-52
- Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Concise update on colorectal cancer epidemiology. *Ann Transl Med.* 2019
- Megías M, Molist P, Pombal MA. (2019). *Atlas de histología vegetal y animal. Técnicas histológicas.* Recuperado (14 julio 2021) de: <http://mmegias.webs.uvigo.es/6-tecnicas/1-introduccion.php>
- Miller RA. Genes against aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012 May;67(5):495-502. doi: 10.1093/gerona/gls082. Epub 2012 Mar 28. PMID: 22459617; PMCID: PMC6279231.
- Mishima, H., Ikenaga, M., Tsujinaka, T., Yasui, M., Kashiwazaki, M., Miyazaki, M., Hirao, M., Fujitani, K., & Nakamori, S. (2006). *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy*, 33(7), 911–914.
- Monsanto P, Lérias C, Almeida N, Lopes S, Cabral JE, Figueiredo P, et al. 2012 Intestinal nodular lymphoid hyperplasia and extraintestinal lymphoma-a rare association. *Acta gastroenterológica, Bélgica.*;75(2):260-2.
- Montgomery EA, Voltaggio L. *Biopsy interpretation of the gastrointestinal tract mucosa. Volume 1, Non-Neoplasia.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- Montalvo C. (2010) *TÉCNICA HISTOLÓGICA.* Facultad de Medicina. UNAM.

- Montes de Oca Megías E, García Jordá EV, Noa Pedroso G, et al. La sigmoidoscopia: una alternativa útil para la pesquisa del cáncer colorrectal. *Rev Cubana Med [Internet]*. 2013
- Nagini S. 2012. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World journal of gastrointestinal oncology*, 4 (7): 156-69.
- Nakanishi Y, Seno H, Fukuoka A, Ueo T, Yamaga Y, Maruno T, Nakanishi N, Kanda K, Komekado H, Kawada M, et al. 2013. Dclk1 distinguishes between tumor and normal stem cells in the intestine. *Nat Genet* 45
- Nava-Villalba M., Nuñez-Anita R.E., Bontempo A., Aceves C. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma is crucial for antitumoral effects of 6-iodolactone. *Mol. Cancer*. 2015;14:168–172. doi: 10.1186/s12943-015-0436-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Nguyen LH, Goel A, Chung DC. 2020. Pathways of colorectal carcinogenesis. *Gastroenterology* 158: 291–302.
- NIH Stem Cell Information Home Page. In Stem Cell Information [World Wide Web site]. Bethesda, MD: National Institutes of Health, U.S. 2021
- OMS. Detección temprana. Control del cáncer. Aplicación de los conocimientos. Guía de la OMS para desarrollar programas eficaces. 2007
- Okayasu I, Hatakeyama S, Yamada M, Ohkusa T, Inagaki Y, Nakaya R. A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic colitis in mice. *Gastroenterology*. 98:694–702. (199)
- O'Brien, M.E., Borthwick A., Rigg A., (2006) Mortality within 30 days of chemotherapy: a clinical governance benchmarking issue for oncology patients. *Br. J. Cancer* 95
- Palacio K. Muñetón C. (2011) Bases moleculares del cáncer colorrectal. *Latreia* Vol. 25 (2): 137 - 148, abril-junio 2012
- Peters, J. M., & Gonzalez, F. J. (2018). The Evolution of Carcinogenesis. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 165(2), 272–276. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy184>

- P, van den Born M, Cozijnsen M, Haegebarth A, Korving J, Begthel H, Peters PJ, et al. 2007. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature* 449
- Quintero L., Morales J. ( 2018) Diagnosis and follow-up of patients with positive hidden blood in fecal heces. *Rev.Med.Electrón.* vol.40 no.3 Matanzas may.-jun. 2018
- Rodríguez-Castelán J, Delgado-González E, Varela-Florian V, Anguiano B, Aceves C. Molecular Iodine Supplement Prevents Streptozotocin-Induced Pancreatic Alterations in Mice. *Nutrients.* 2022 Feb 8;14(3):715. doi: 10.3390/nu14030715. PMID: 35277074; PMCID: PMC8840345.
- Roldan Molina, Luis Fernando et al. Incidence and characterization of colorectal adenomas in the area of influence of a specialized institution. *Rev. colomb. Gastroenterol.* [online]. 2022
- Ross, M. H., Kaye, G. I., & Pawlina, W. (2019). *Histología: Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular.* 8va Edición. Wolters Kluwer.
- Salas Caudevilla, A. 2007., Evaluación de la displasia en las enfermedades digestivas *Gastroenterología y Hepatología.* Vol. 30. Núm. 10. páginas 602-611
- Sedlak, J. C., Yilmaz, Ö. H., & Roper, J. (2023). Metabolism and Colorectal Cancer. *Annual review of pathology,* 18, 467–492. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-041113>
- Serna A. *El cáncer. Epidemiología, etiología, diagnóstico y prevención.* Madrid, España. 2022. Elsevier Science.
- Si Zhanga, Yanan Liua, Daochun Xiangb, Jinyu Yanga, Dong Liua, Xiuhua Rena,\*, Chengliang Zhanga. (2018) Assessment of dose-response relationship of 5-fluorouracil to murine intestinal injury.. *Biomedicine & Pharmacotherapy*
- Siddiqui AD, Piperdi B. (2010) KRAS mutation in colon cancer: a marker of resistance to EGFR-I therapy. *Ann Surg Oncol.*
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Fedewa, S. A., Ahnen, D. J., Meester, R. G. S., Barzi, A., & Jemal, A. (2017). Colorectal cancer statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians,* 67(3), 177–193. <https://doi.org/10.3322/caac.21395>
- Sougiannisa A., VanderVeen B, Enosa R, Velazqueza K. , Badera E, Carsona M., Chatzistamoua I., Murphy E. (2019) Impact of 5 fluorouracil chemotherapy

on gut inflammation, functional parameters, and gut microbiota. *Brain, Behavior, and Immunity*.

- Sosa S. G., 2016. Efectos antitumorales de la 6- Yodolactona en una línea celular de cáncer prostático humano. Campus Juriquilla UNAM, Querétaro. 2016.
- Suetsugu T, Mori R, Futamura M, Fukada M, Tanaka H, Yasufuku I, et al. Mechanism of acquired 5FU resistance and strategy for overcoming 5FU resistance focusing on 5FU metabolism in colon cancer cell lines. *Oncol Rep* [Internet]. 2021 Apr 1
- Standing, S. (Ed.). (2016). *Gray Anatomía Básica*. 2da Edición. Elsevier.
- Stigliano V, Sanchez-Mete L, Martayan A, Diodoro M, Casini B, Sperduti I, et al. (2014). Early-onset colorectal cancer patients without family history are "at very low risk" for lynch syndrome. *Journal of experimental & clinical cancer research* Epub 2014/01/05.
- Tejpar S, Van Cutsem E. (2002)Molecular and genetic defects in colorectal tumorigenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*.
- Tiwari AK, Roy HK, Lynch HT. Lynch syndrome in the 21st century: clinical perspectives. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2015;109(3):151-8
- Vermeulen L, Snippert HJ. 2014. Stem cell dynamics in homeostasis and cancer of the intestine. *Nat Rev Cancer* 14: 468–480.
- Wang, R., Li, J., Zhou, X., Mao, Y., Wang, W., Gao, S., Wang, W., Gao, Y., Chen, K., Yu, S., Wu, X., Wen, L., Ge, H., Fu, W., & Tang, F. (2022). Single-cell genomic and transcriptomic landscapes of primary and metastatic colorectal cancer tumors. *Genome medicine*, 14(1), 93. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01093-z>
- Weinberg R. (1989) Oncogenes, Antioncogenes, and the Molecular Bases of Multistep Carcinogenesis. *Perspectives in Cancer Research*. 49, 3713-3721.
- Wu Y., Li L.J., Chen G.Y., Zhao W., Qiu M.C. Effects of supplementation of different kinds of iodine on the antioxidative ability of retina in iodine deficient rats. *Chin. J. Ophthalmol*. 2003;39:495–498. [PubMed] [Google Scholar]

- Yousefi B, Zarghami N, Samadi N, Majidinia M. (2016) Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands in cancer drug- resistance: opportunity or challenge. *Anti Cancer Agents Med Chem*.
- Yoshihara, M., Hiyama, T., & Tanaka, S. (2007). *Nihon Naika Gakkai zasshi*. The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine, 96(2), 200–206. <https://doi.org/10.2169/naika.96.200>
- Zhang N., Yin Y., Xu S.J., Chen W.S. (2008) 5-fluorouraci: mechanism of resistance and reversal strategies. *Molecules*.
- Zheng H, Lu Z, Wang R, Chen N, Zheng P. Establishing the colitis-associated cancer progression mouse models. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016 Dec;29(4):759-763. doi: 10.1177/0394632016670919. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27694612; PMCID: PMC5806830.

## ANEXO

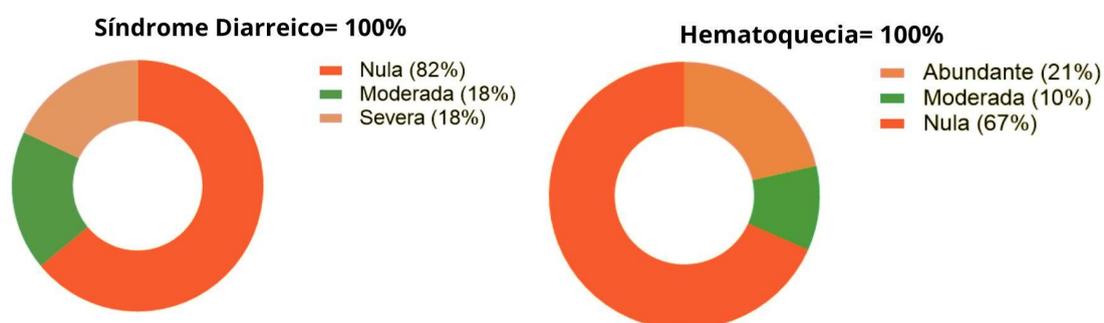


Figura 14.- Valores porcentuales del estado de salud de los murinos.

| Característica  | Colitis aguda   | Colitis crónica  |
|---|---|--|
| <b>Arquitectura criptal</b><br><b>Expansión de la lámina propia</b>                 | Preservada<br>Usualmente superficial, predominantemente neutrófilos ± eosinófilos | A menudo distorsionada<br>Difusa (superficial y profunda), mix de linfocitos y células plasmáticas                 |
| <b>Cúmulos linfoides basales</b><br><b>Plasmocitosis basal</b><br><b>Granulomas</b> | Usualmente ausentes<br>Usualmente ausente<br>Usualmente ausentes                  | A menudo presentes<br>Casi siempre presente<br>Presentes en EC; en CUI están relacionados a destrucción de criptas |
| <b>Criptitis y microabscesos críticos</b>   | Presentes, superficiales  | Presentes, superficiales y profundos   |
| <b>Metaplasia pilórica de células de Paneth</b>                                     | Ausente   | A menudo presente  |
| <b>Fibrosis de lámina propia</b>  | Ausente   | Puede estar presente.  |

EC: Enfermedad de Crohn. CUI: Colitis Ulcerativa Idiopática.  
Tomado y traducido de Odze y cols<sup>3</sup>.

**Tabla 4.- Características microscópicas** de la colitis aguda o colitis crónica.  
Características básicas para análisis histopatológico.

**Tabla 2. Índice de Actividad Histológica**

| Actividad Inflamatoria     | Puntaje | Característica Histopatológica  |
|----------------------------|---------|---|
| Inactiva/quiescente/normal | 0       | Sin infiltración epitelial por neutrófilo   |
| Actividad leve             | 1       | Infiltración de neutrófilos de <50% de las criptas muestreadas o cortes transversales, sin úlceras ni erosiones |
| Actividad moderada         | 2       | Infiltración de neutrófilos de >50% de las criptas muestreadas o cortes transversales, sin úlceras ni erosiones |
| Actividad acentuada        | 3       | Erosiones o úlceras, independiente de otras características.  |

Tomado y traducida de Gupta y cols<sup>6</sup>.

**Tabla 5.- Índice de actividad histológica enfocada características epiteliales y linfocitarias.**