

# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

---



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

## **INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA**

**“ENSAYO CLINICO ALEATORIO SOBRE EL USO DE  
PROBIOTICOS EN PACIENTES CON CANCER  
CERVICOUTERINO EN ETAPAS CLINICAS IIB  
SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA  
CONCOMITANTE ”**

### **TESIS DE POSGRADO**

**Q U E P R E S E N T A**

**DR. BALTAZAR ALBERTO SOTO DAVALOS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN**

### **CIRUGIA ONCOLOGICA**

**TUTOR DE TESIS:**

**DRA. LUCELY CETINA PEREZ.  
ONCOLOGO MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE TUMORES  
GINECOLOGICOS**

**MÉXICO D.F.**

**AGOSTO 2007.**





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.

## INDICE

Introducción

Objetivo e Hipótesis

Material y Métodos

Resultados

Discusión

Conclusiones

Bibliografía

Palabras clave: Cáncer cervico-uterino. Calprotectina. Toxicidad

## INTRODUCCION

El cáncer cervicouterino (Ca.CU.) es una de las principales causas de muerte por cáncer en los países en vías de desarrollo. En México, es responsable de aproximadamente 25% de las muertes por cáncer en mujeres<sup>1</sup>.

Como todas las neoplasias malignas, el CaCU es multifactorial, involucra alteraciones genéticas, y adquiridas. Sigue un patrón de progresión relativamente ordenado. Se caracteriza primeramente por su diseminación locorregional a los órganos pélvicos y ganglios linfáticos regionales y posteriormente a distancia.

La elección del tratamiento depende de factores como el estadio clínico, el tamaño tumoral, la presencia de ganglios pélvicos infiltrados por tumor, la histología, así como las condiciones y preferencia del paciente.

En general, los carcinomas microinvasivos (estadio Ia1), se tratan con cirugía obteniendo un índice de curación hasta del 100%. Los tumores en estadios clínicos tempranos (Ia2 a Ib2), se tratan habitualmente con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica con curación hasta en 90% de los casos. Las pacientes con estadios clínicos tempranos pero de mayor volumen o extensión tumoral como los estadios clínicos Ib2 y IIa (tumor limitado al cervix mayor de 4 cm. y tumor con extensión al tercio superior de la vagina, respectivamente), son tratadas mediante histerectomía radical y linfadenectomía pélvica ó RT radical con resultados equivalentes, sin embargo la supervivencia a 5 años de estos pacientes puede ser tan baja como del 60% hasta 90%. El tratamiento de las pacientes con enfermedad avanzada IIB – IVa tradicionalmente ha consistido en RT como modalidad única, siendo el pronóstico mucho menos alentador con sobrevida a 5 años del 70% a 15%. Para los pacientes con enfermedad metastásica a distancia (IV b), o recurrentes, persistentes de la enfermedad, la mediana de sobrevida es de 8 meses.

### QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA CONCOMITANTE

La modalidad de Quimioterapia – Radioterapia (QT – RT) concomitante se ha estado experimentando en los últimos años en los pacientes con cáncer localmente avanzado. El principal fundamento de este abordaje terapéutico es el sinergismo existente entre la RT y la QT a través de varios posibles mecanismos: incremento de las lesiones letales del DNA, proviniendo la sincronización de las células hacia fases más sensibles a la radiación y reduciendo la fracción de las células hipóxicas radioresistentes. Si además la QT se administra a dosis mayores que las necesarias para la radiosensibilización actúa contra las metástasis subclínicas.<sup>2</sup>

Desde los años ochenta se han publicado varios estudios fase I y II de quimioterapia concomitante con radiación, siendo los agentes más usados cisplatino, 5-fluorouracilo y mitomicina C. Aunque los resultados de estos estudios han sugerido un efecto favorable sobre la supervivencia, no existían datos sólidos demostrando tal superioridad. Sin embargo, recientemente se han publicado 8 estudios aleatorizados de quimioradioterapia concomitante versus radioterapia sola.<sup>3-10</sup> Dos de esos estudios fueron llevados a cabo en estadios clínicos tempranos, uno como tratamiento adyuvante y el otro como tratamiento definitivo en estadios IB2.<sup>6,7</sup> Siete de los ocho estudios consistentemente demostraron superioridad del tratamiento combinado en términos de

período libre de enfermedad y supervivencia, además de la notable reducción no sólo en las recurrencias pélvicas sino también de las sistémicas.

El Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI) emitió una alerta en febrero de 1999 basado en 5 estudios clínicos aleatorizados, que llevaron al panel de expertos a recomendar el uso de quimioterapia concomitante en todas las pacientes (cuya condición médica lo permita) con tumores localmente avanzados (del IB2 al IVA). Queda a consideración sin embargo, el esquema de quimioterapia a utilizar. Los resultados de los estudios sugieren que el cisplatino semanal es menos tóxico e igualmente efectivo que los regímenes que utilizan 5-FU junto con el platino por lo que este esquema sería el más recomendable.

#### TOXICIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA CONCOMITANTE

Si bien la QT-RT concomitante es el tratamiento estándar actualmente en cáncer de cérvix localmente avanzado, esta ventaja en la supervivencia se obtiene a expensas de efectos tóxicos durante y después del tratamiento. Es muy difícil aún generar conclusiones al respecto puesto que en los estudios utilizan diferentes regímenes de Quimioterapia. La Leucopenia es la principal toxicidad encontrada por el tratamiento combinado y se reporta del 4-47%.<sup>6-11</sup> La anemia y la trombocitopenia no son comunes, y la fiebre y neutropenia son poco frecuentes. La toxicidad gastrointestinal comprende principalmente la náusea y el vómito, especialmente con el uso del cisplatino, y se reporta de 9% - 12% de los pacientes <sup>6-15</sup>. La diarrea puede ser un problema después de administrar 5 fluorouracilo y/o cisplatino en 8-10%<sup>6-10-15</sup> La toxicidad renal no ha sido una razón para detener estos estudios.

En estudios realizados en el Instituto Nacional de Cáncer en México<sup>16-17</sup> la toxicidad aguda de la Quimio-Radioterapia concomitante son los siguientes: produce náusea y vómito grado 1-2 (90-100%) y sólo el 10% grado 3-4, diarrea grado 1-2 (50-80%) y sólo de 2-17% grado 3-4, cistitis grado 1-2 (40-83%) y no se reportó grado 3-4, radioepitelitis grado 1-2 (17%) y grado 3-4 en 17% reportado únicamente con carboplatino; leucopenia grado 1-2(60 a 66%) y 12-33% grado 3 -4 reportado en el estudio en el cual se utilizó carboplatino; neutropenia grado 1-2(50-60%) y 5% de neutropenia grado 3-4, plaquetopenia grado 1-2 (17%), reportado únicamente en pacientes tratadas con carboplatino<sup>16-17</sup>.

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

Actualmente un estudio pequeño piloto con radioterapia hiper-fraccionada en combinación con cisplatino y 5 fluorouracilo, reportó 10% de toxicidad tardía gastrointestinal que consistió en sangrado rectal, fístula entero-cutánea, y obstrucción del intestino delgado en este estudio se reportó fibrosis vesical en 4%<sup>11-13</sup> Algunos autores reportan a 3 y 4 años después de terminar la radioterapia convencional externa y braquiterapia (sin quimioterapia) proctitis grado 2 y grado 4 en 30 y 15%, respectivamente y la dosis de radioterapia parametrial según lo reportado en algunos estudios es un factor pronóstico independiente importante para mayor toxicidad.<sup>18</sup> En el Instituto Nacional de Cáncerología en estudios previos con radioterapia convencional y braquiterapia se ha reportado proctitis g2-g3 en 30%.<sup>19</sup>

## FISIOPATOGENIA DE LA TOXICIDAD A LA RADIOTERAPIA

### 1.-TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

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

Aunque la toxicidad gastrointestinal puede ocurrir muchos años después de la radioterapia, muchos pacientes desarrollarán síntomas los dos primeros años después del tratamiento, el síndrome de mala absorción y el síndrome de obstrucción intestinal son las complicaciones más frecuentemente presentadas y ocurre en un 2% a 3% de las pacientes<sup>21-22</sup>. En un análisis de 1784 pacientes tratadas con radioterapia en pacientes con E.C. IB2, la obstrucción del intestino delgado se presentó en 3.9%, 4.3%, y 5.3%, a 5, 10 y 20 años respectivamente. Las pacientes que fueron a laparotomía previa tuvieron mayor riesgo de desarrollar esta complicación<sup>23</sup> y la edad no afecto en la incidencia su incidencia.<sup>24</sup>

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

Los cambios morfológicos encontrados específicamente en proctitis consisten en:<sup>25</sup>

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

Es importante señalar que se identificado la producción de algunas interleucinas en pacientes con proctitis, tales como la IL2, IL6, e IL8.<sup>26</sup>

Existen otras formas de medir la disfunción intestinal ocasionada por el tratamiento. Se ha utilizado examen de ácidos biliares en las heces, se puede medir la absorción de la vitamina B12 en el íleo terminal, el examen de lactosa manitol revela el grado de inflamación y disfunción el examen de H<sub>2</sub> con glucosa indica sobrecrecimiento bacteriano e infección.<sup>22, 24</sup>

Por otro lado actualmente existen otras prueba para identificar inflamación gastrointestinal. Recientemente se ha medido la CALPROTECTINA como predictor de inflamación colorectal, son leucocitos derivados de proteínas. Numerosas proteínas derivadas de leucocitos demuestran resultados promisorios como biomarcadores de respuesta inflamatoria colorectal, incluyendo proteína eosinofílica cationica, elastasa de leucocitos, esterasa de leucocitos, mieloperoxidasa, isoenzimas, lactoferrina, lipocalin neutrofílica humana<sup>27</sup>, entre otros. Comparando estos marcadores, con la calprotectina,

esta puede ofrecer algunas ventajas basadas en sus características biológicas. La calprotectina es un polipéptido trimérico no glicosilado de 36.5 kD que representa cerca del 60% de las proteínas citosólicas encontradas en neutrófilos y macrófagos. La liberación extracelular eficiente de la calprotectina existente natural es promovida por localización extraliposomal. Adicionalmente la calprotectina es estable, por 7 días, lo cual es parcialmente explicado por su propiedad inherente antimicrobiana. Estudios tempranos han demostrado que la calprotectina fecal ha demostrado ser un marcador que se eleva en pacientes con enfermedades inflamatorias gastrointestinales. En un estudio realizado se valoró los niveles de calprotectina fecal para predecir inflamación colorectal en pacientes con diarrea crónica referidos por colonoscopia en una muestra de 110 sujetos concluyó que los niveles de calprotectina se asocia a inflamación colorectal con una P muy significativa (P=0.0001).<sup>28-31</sup>.

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

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

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

- 1.- Estimulación el centro del vómito localizado en la formación reticular lateral de la médula y el área postrema en el piso del cuarto ventrículo.
- 2.- Existen algunos neurotransmisores implicados tales como la serotonina (5-hidroxitriptamina).
- 3.- Numerosas sustancias conocidas causan emesis, incluyendo dopamina, morfina e histamina.

## 2.- TOXICIDAD UROLOGICA.

El tracto genitourinario (vejiga, uretra y uréter), responden a la radioterapia y produce diferentes síndromes<sup>34</sup>

La toxicidad tardía vesical parece ser el resultado de daño celular endotelial.<sup>35-36</sup> El riesgo de desarrollar severas complicaciones tales como hematuria, estenosis ureteral, y fístula vesicovaginal existe en pacientes sometidos a radioterapia. El riesgo relativo a 20 años de desarrollar toxicidad urinaria grado 3 y 4 es de 6.2%. Una tercera parte de los pacientes desarrollan toxicidad moderada un año después de la radioterapia. Otro estudio demuestra un periodo de latencia de hasta 18 meses<sup>21</sup>. En cuatro estudios, dos prospectivos y dos retrospectivos, las complicaciones urinarias moderadas a severa varían de 7% a 9%<sup>7,10,21,37</sup>.

Varias modalidades de tratamiento se han empleado para aliviar estos síntomas urinarios. La disuria se ha manejado con fenazopiridina<sup>29</sup>. La frecuencia urinaria se ha tratado con antiespasmódicos tales como oxibutina, propantelina, imipramina,<sup>21,38</sup>. Para las estenosis uretrales la incisión endoscópica o reparación quirúrgica abierta se ha efectuado<sup>21</sup> La hemorragia es tratada con cistoscopia y cauterización selectiva

seguida de irrigación con varios agentes tales como aluminio, nitrato de plata, formalina diluida y domoso<sup>39-41</sup> El oxígeno hiperbárico es otra opción de tratamiento para la cistitis hemorrágica.<sup>29,42,43</sup> Algunos pacientes pueden requerir de derivación urinaria, y las fistulas vesicovaginales pueden ser corregidas quirúrgicamente con técnicas variadas<sup>29</sup>

### 3.- OTROS EFECTOS TOXICOS SECUNDARIOS A RADIOTERAPIA

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

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

Otros estudios ha demostrado que en pacientes que reciben radioterapia radical presentan fracturas en 2.1% a 5 años, cáncer de endometrio en 2.7%, y cáncer vaginal.<sup>45-46</sup>

También se ha documentado que aumenta el proceso de aterosclerosis relacionado con la edad.<sup>47</sup>

Los sitios más sensibles para desarrollar cáncer asociado con la radiación son los sitios expuestos tales como mama, tiroides, y médula ósea.<sup>48</sup>

### 4.- EFECTO DE LA TOXICIDAD SOBRE LA CALIDAD DE VIDA.

En 1995 Bruner y Wasserman enfatizaron la importancia de la calidad de vida (buen estado de salud mental, físico y social) en pacientes que sobreviven al cáncer.<sup>49</sup> El resultado de 118 pacientes tratadas con cáncer cervical quienes completaron un cuestionario acerca de calidad de vida comparada con 236 pacientes controles. Las pacientes tratadas con radioterapia por cáncer cervical avanzado no alcanzan la misma calidad de vida dos años después del tratamiento comparado con el grupo control.<sup>50</sup> En un estudio de 83 pacientes en estadios clínicos IB tratadas con cirugía, radioterapia o la combinación de ambas alcanzaron un estado premórbido del 40%, y disminuyó su nivel de actividad. Su estado psicológico así como sus problemas físicos se correlacionó con su estado de actividad sexual.<sup>51</sup>

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

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

Esta situación surge por que en la práctica se ha observado que la enfermedad además de provocar estragos físicos importantes en la persona produce un deterioro en el área psicológica y social que le impide realizar sus actividades cotidianas. Empero, la calidad de vida es algo subjetivo que depende de la historia de la paciente, su contexto y la capacidad de adaptarse a su nueva forma de vida al enfrentar la enfermedad; por lo que



es difícil desarrollar un instrumento que pueda medir cuantitativamente y de una manera estandarizada la calidad de vida.

El QLQ-C30<sup>52-56</sup> tiene la característica de asesorar el impacto que la enfermedad y su tratamiento causa en el funcionamiento de la paciente en las áreas tanto física como psicológica y social. Por ello el cuestionario está compuesto de 30 puntos incorporados en nueve escalas:

Cinco escalas en cuanto al funcionamiento:

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

Tres escalas que determinan los síntomas:

1. Fatiga.- puntos 10, 12, 18
2. Náusea y vómito.- puntos 14 y 15
3. Dolor.- puntos 9 y 19
4. Disnea.- punto 8
5. Problemas de sueño.- punto 11
6. Pérdida de apetito.- punto 13
7. Constipación.- punto 16
8. Diarrea.- punto 17
9. Impacto económico.- punto 28
- 10.

Y una escala Global de Salud y Calidad de Vida.

El método utilizado fue el administrarse antes y durante el tratamiento a 346 pacientes con diagnóstico de cáncer (la mayoría de cérvix), con QT o RT indicado, participando instituciones de 13 ciudades<sup>52</sup>; de los 346 pacientes el 88%, es decir, 305 lo completaron y los otros 41 se perdieron en el seguimiento, 12 murieron y los demás se encontraban demasiado enfermos para seguir.

El tiempo en el que el cuestionario se contesta por completo es de 12 minutos y la mayoría de los pacientes no necesitó ayuda para contestarlo.

La consistencia interna de las escalas del cuestionario está respaldada por el Coeficiente alfa de Cronbach's<sup>53</sup> estimado en una magnitud mayor o igual a .70 antes o durante el tratamiento.

## PROBIOTICOS

### GENERALIDADES

Existen algunas sustancias que podrían disminuir los efectos tóxicos del tratamiento del cáncer cervicouterino, los probióticos. Estas, son sustancias y organismos que contribuyen al balance de la microflora gastrointestinal, los cuales tienen importantes efectos benéficos de salud incluyendo la disminución de frecuencia y duración de diarrea ocasionadas por los antibióticos, por infecciones, y quimioterapia. Por otro lado alivian la constipación y el colon irritable; estimulan la inmunidad celular y humoral; disminuyen metabolitos desfavorables como el amonio y enzimas precancerosas en el colon; ejercen importantes efectos benéficos en el metabolismo mineral, particularmente

en la densidad y estabilidad ósea; así como la reducción de las concentraciones de colesterol y triglicéridos en plasma<sup>57</sup>.

Entre los criterios que se han utilizado para el uso de los probióticos se ha tomado en cuenta la compatibilidad de las especies, y otro criterio de selección es la habilidad para sobrevivir en el tránsito gastrointestinal, así como la posibilidad de sobrevivir a la adherencia de las células epiteliales intestinales<sup>58</sup>. Las bacterias ácido-lácticas son los microorganismos probióticos más utilizados en el tracto gastrointestinal de los humanos y tradicionalmente han sido clasificadas en base a las propiedades fenotípicas, morfológicas, modo de fermentación de glucosa, crecimiento por diferentes temperaturas, configuración del ácido láctico, y fermentación de varios carbohidratos. Habitan habitualmente en la cavidad oral, en el tracto gastrointestinal y la vagina, que son ecosistemas en los cuales pudieran tener un efecto benéfico.

Según Reuter y Leucher<sup>59</sup> los han clasificados en lactobacilos homofermentativos los cuales son típicos en los humanos y se subclasifican en tres grupos: 1) los Lactobacilos acidófilos, *L. gasseri*, *L. crispatus* y *L. johnsonii*; 2) Lactobacilos salivarius; y 3) Lactobacilos casei. Por otro lado identificaron los lactobacilos heterofermentativos como parte de la población microbiológica habitual del tracto gastrointestinal humano entre los cuales incluyen a los lactobacilos reuteri y en menor grado los lactobacilos oris, y lactobacilos vaginales.

Los lactobacilos forman parte de la flora de la mucosa gastrointestinal y los bacilos más comunes son: a) el *Lactobacillus plantarum*, *L. rhamnosus*, y el *L. paracasei*; los cuales son aislados en 52%, 26% y 17%, respectivamente. Específicamente el *L. plantarum* 299v inhibe los *L. Enterobacteriaceae* y por ende disminuye los efectos de los bacilos gramnegativos anaerobios en la mucosa gastrointestinal los cuales son considerados nocivos por la producción de ciertas endotoxinas que crean violentas reacciones inflamatorias y procesos infecciosos, se han considerado también como las responsables de la producción de algunas sustancias carcinogénicas. Por otro lado en estudios experimentales en ratas se ha observado que el *L. plantarum*: 1) disminuye la translocación intestinal bacteriana 2) compite con el *Enterobacteriaceae* en la mucosa intestinal, 3) mejora la condición de la mucosa gastrointestinal, 4) mejora la condición y el daño hepático, 5) mejora el estado inmunológico de la mucosa, así como 6) disminuye los procesos inflamatorios.<sup>60</sup>

Algunos investigadores han propuesto algunos criterios de elegibilidad para utilizar los probióticos ya que un grupo puede ser resistentes al jugo gástrico y a los ácidos biliares (*Lactobacillus* y *Bifidobacterium*), otros se adhieren a las células epiteliales del intestino (*L. rhamnosus*), y particularmente algunos tienen habilidad para colonizar el tracto gastrointestinal, producir algunas sustancias antimicrobiológicas y modular la respuesta inmune<sup>61</sup>, de tal forma que los criterios para seleccionar los probióticos son los siguientes:

- 1.- Fenotipo y genotipo estables, incluyendo plásmidos estables.
- 2.- Patrones de utilización de proteínas y carbohidratos.
- 3.- Patrones de resistencia ante los jugos gástricos y metabolismo biliar.
- 4.- Propiedades de adhesión a las células epiteliales intestinales.
- 5.- Producción de sustancias antimicrobianas.
- 6.- Patrones de resistencia a los antibióticos.

- 7.- Habilidad para inhibir algunos patógenos del intestino.
- 8.- Inmunogenicidad.

La habilidad de adhesión a la mucosa gastrointestinal es uno de los criterios de selección más importantes para el uso de los probióticos porque la adhesión a la mucosa gastrointestinal es considerada uno de los prerrequisitos de colonización. Un sustrato, derivado de enterocitos Caco-2 en cultivos celulares y moco intestinal es actualmente utilizado, sin embargo esto representa únicamente una parte de la mucosa gastrointestinal, por otro lado en cuanto respecta a la secreción del moco HT29-MTX en cultivos celulares también es utilizado y ambos proporcionan información muy valiosa con respecto a la adherencia intestinal y la colonización. Otros criterios de selección a considerar son la producción de ciertas sustancias microbiológicas, las cuales inhiben algunos metabolitos en fase de crecimiento, como ácidos orgánicos, peróxido de hidrógeno, entre otros.<sup>62</sup>

Por otro lado, es importante considerar a los prebióticos los cuales estimulan selectivamente el crecimiento y la actividad de especies específicas (bacterias) en el intestino, usualmente las bifidobacterias y lactobacillus, que tienen importantes beneficios de salud, prácticamente están constituidos por cortos canales de carbohidratos (SCCs) que son no digeribles por enzimas humanas y que tienen cierta resistencia llamada SCCs. Algunas veces son referidos como oligosacaridos no digeribles (NDOs). Sin embargo los NDOs no son oligosacardios estrictamente.

Algunos de los SCCs disponibles para el consumo por los humanos se muestran en la tabla 1. Ellos son mejor definidos como carbohidratos con cierto grado de dipolimerización (DP) de dos ó más aminoácidos, diluidos en 80% de etanol y no son susceptibles a la digestión de las enzimas pancreáticas. Por otro lado la fermentabilidad de los prebióticos depende y difiere de la estructura de los oligosacaridos<sup>63</sup>.

Tabla 1  
Prebióticos disponibles para el consumo de los humanos

|                         |
|-------------------------|
| Fructooligosaccharide   |
| Isomaltooligosaccharide |
| Oligomate               |
| Palitnose               |
| Polydestrose            |
| Pyrrodextrin            |
| Raftiline               |
| Soybean oligosaccharide |
| Xylooligosaccharide     |

La sobrevivencia de las bifidobacterias y de los lactobacillus cuando pasa por el intestino es del 20 al 40% del peso seleccionado y sus principales obstáculos como se mencionó previamente es el ácido gástricos y las sales biliares. Aunque se ha documentado que el efecto máximo de los prebióticos puede alcanzarse si la adherencia a las células de la mucosa intestinal pese a esto se ha observado que pasan a las heces, de tal forma que se indica la ingesta continua de los prebióticos para obtener mejor efecto<sup>64</sup>.

Ciertamente se ha administrado ciertas sustancias exógenas que pueden incrementar el efecto de los prebióticos endógenos y exógenos. La leche humana contiene ciertas sustancias, que estimulan el crecimiento de las bifidobacterias in vitro, y en el intestino delgado de los niños; sin embargo no es bien conocida esta función en el colón. Aunque, la lactulosa y ciertos compuestos que contienen fructosa, llamados prebióticos, no son digeribles en el intestino delgado pero pasan al ciego sin cambios, donde ellos son selectivamente utilizados por los prebióticos.

Es importante mencionar que aunque las bifidobacterias pueden pasar a lo largo del intestino, no la colonizan y por tanto se les ha atribuido importantes efectos terapéuticos.

Otros usos de los probióticos es en el caso de enfermedades diarréicas de origen infeccioso,<sup>65-79</sup> en el síndrome de colon irritable,<sup>80-81</sup> en la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>82-87</sup> e inclusive se les ha dado un papel inmunomodulador gastrointestinal<sup>88-89</sup> y protector en el cáncer de colon.<sup>90-92</sup>

#### USO DE PROBIOTICOS EN PACIENTES TRATADOS CON RADIOTERAPIA

La diarrea es un efecto adverso constante de la irradiación a la pelvis, que disminuye la calidad de vida de los pacientes con cáncer tratados con esta modalidad. Un estudio comparó a 95 pacientes con radioterapia sola ala pelvis contra 95 pacientes con radioterapia y probióticos, demostró que la radioterapia y los probióticos disminuyen la diarrea en (30.5%), mientras que en el grupo de pacientes que únicamente recibió radioterapia presentaron este efecto tóxico en 51%<sup>93</sup>.

Existe un estudio aleatorizado doble ciego que evalúa la eficacia de los antibiophilus en la disminución de la diarrea en pacientes que reciben radioterapia por enfermedades malignas en pelvis y abdomen, incluyó 206 pacientes, demostrando efectividad de los probióticos<sup>94</sup>.

Dado que los probióticos han demostrado efecto inmunológico sistémico, local, disminuye las infecciones locales, antiinflamatorio en el tracto gastrointestinal y genitourinario, es probable que los probióticos puedan disminuir los efectos tóxicos de la quimioterapia y radioterapia concomitante en pacientes con cáncer cervicouterino, y por ende mejorar la calidad de vida en estas pacientes.

El mecanismo de acción de la toxicidad de la quimioterapia y radioterapia concomitante es múltiple, dependiendo del tejido blanco, específicamente a nivel de mucosas existen 4 fases:

- a) Fase I: inflamatoria vascular; en la cual después de la administración de la radioterapia, algunas citoquinas son liberadas del epitelio y del tejido conectivo adyacente tales son el factor de necrosis tumoral alfa que causa daño directo al tejido en su fase inicial, la interleucina 6 y 1 que causa una respuesta inflamatoria incrementadas e incrementa la vascularidad subepitelial, lo cual se exagera con la quimioterapia concomitante
- b) Fase II: Epitelial; la radiación produce un efecto negativo sobre la proliferación celular y por lo cual tiene un gran impacto en la división celular del epitelio del aparato gastrointestinal lo cual se incrementa en

las células del campo de radiación y se manifiesta con un marcado eritema, aumento de vascularidad, y disminución del grosor epitelial.

- c) Fase III: Ulcerativa; cuando el tejido llega a ser atrófico, la renovación celular es prácticamente nula y, deja por lo tanto un trauma funcional (extrínseco) y ulceración, que es magnificada por algunas citocinas (factor intrínseco). Esta, es la fase más sintomática, debido a los factores previamente mencionados y a la colonización bacteriana secundaria, generalmente mixta, pero más frecuentemente por gram negativos.
- d) Fase IV: Reparación; Cuando la radioterapia es concluida el tejido de reparación vuelve a la normalidad con la proliferación epitelial, diferenciación y renovación de de glóbulos blancos y el control local de la flora bacteriana. Sin embargo algunos factores como el tabaco, el alcohol pueden afectar esta fase.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La quimioradioterapia es el tratamiento de elección del cáncer cervicouterino presentando hasta el doble de toxicidad que con la radioterapia sola reportándose el 10 al 15% de toxicidad gastrointestinal y un 5% de toxicidad genitourinaria con hasta un 50% de toxicidad hematológica.

Los probióticos podrían disminuir los efectos tóxicos del tratamiento del cáncer debido a que restaura la flora bacteriana normal en el intestino, disminuye la colonización de microorganismos patógenos, remueve algunos elementos tóxicos, disminuye la inflamación, produce elementos nutricionales, y estimula el sistema inmunológico, estas características innovadoras y fundamentales pueden disminuir la toxicidad del tratamiento convencional del cáncer cervicouterino.

## HIPOTESIS

Hipótesis Nula: Los probióticos **disminuyen** los efectos tóxicos del tratamiento del cáncer cérvico uterino con quimio-radioterapia.

Hipótesis Alternativa: Los prebióticos **no disminuyen** los efectos tóxicos del tratamiento del cáncer cérvicouterino con quimio-radioterapia.

## JUSTIFICACION

El cáncer de cérvix es el más frecuente y la principal causa de muerte en México. Actualmente el tratamiento estándar en estadios clínicos localmente avanzados consiste en quimioterapia y radioterapia concomitante, y la toxicidad del tratamiento es importante a nivel inmunológico, gastrointestinal, genitourinario y local, como se mencionó previamente, repercutiendo indudablemente en la calidad de vida de las pacientes durante el tratamiento, que ocasiona el abandono del tratamiento e influyendo en la curación y supervivencia de las pacientes.

**OBJETIVO.** Evaluar la eficacia de los probióticos ó bebida láctea fermentada en la disminución de la toxicidad hematológica, genitourinaria, gastrointestinal y local, producidos por la radioterapia y quimioterapia concomitante en pacientes con carcinoma cervicouterino en estadio clínico IIB.



## **MATERIAL Y METODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio aleatorizado, doble ciego, con dos brazos experimentales que consisten en:

1.) Brazo A: Consiste en el tratamiento estándar de quimioterapia y radioterapia concomitante en pacientes con cáncer cervicouterino, estadios clínicos IIB y braquiterapia, más la administración de bebida láctea fermentada vía oral diariamente, por tres dosis al día, desde la semana menos dos, antes de iniciar QT-RT concomitante, hasta el día 90 después de la braquiterapia, (en caso de dos tiempos de braquiterapia, será después del segundo tiempo).

2.) Brazo B: Consiste en administrar quimioterapia y radioterapia concomitante en pacientes con cáncer cervicouterino, estadios clínicos IIB y braquiterapia, más la administración de placebo vía oral diariamente, por tres aplicaciones al día, desde la semana menos dos, antes de iniciar la quimiorradioterapia concomitante hasta el día 90 después de la braquiterapia, (en caso de dos tiempos de braquiterapia, será después del segundo tiempo).

A ambos grupos se les estandarizó dieta desde el inicio hasta el final del estudio, y se realizaron cuestionarios de toxicidad.

### **POBLACION DEL ESTUDIO**

Se incluyeron pacientes con cáncer cervicouterino en etapas clínicas IIB, sometidas a tratamiento de quimioterapia y radioterapia concomitante, en el Instituto Nacional de Cancerología, asignadas aleatoriamente al grupo A (con probióticos), y grupo B (con placebo) en bloque, por la casa matriz, estudio doble ciego.

#### **1.-Procedimiento de entrada al estudio**

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes explicando el tratamiento, los procedimientos del estudio, y las posibles complicaciones secundarias.

#### **2.-Criterios de entrada para el estudio**

##### **A) Criterios de inclusión**

1. Confirmación histológica de cáncer cervicouterino estadificado como IIB.

2. Histología epidermoide, adenoescamoso, adenocarcinoma y carcinoma de células vidriosas
3. Sin tratamiento previo
4. Tener enfermedad medible
5. Edad entre 18 y 70 años
6. Estado funcional de 0-2 de acuerdo a los criterios de la OMS (ver anexo 3)
7. Función hematológica, renal y hepática normales, de acuerdo a:

Hematológica

Hb igual o mayor de 10 g/L (los pacientes podrán transfundirse previo al tratamiento

y ser incluidos una vez que alcancen 10gr de Hb.

Leucocitos mayores o igual a 4,000/mm<sup>3</sup>

Plaquetas igual o mayores a 100,000/mm<sup>3</sup>

Hepática:

Bilirrubina total menor de 1.5 veces el valor normal

Transaminasas menores de 1.5 veces el valor normal

Renal:

Creatinina menor o igual a 1.2

8. Rx de tórax norma
9. Consentimiento informado

## **B) Criterios de exclusión**

1. Pacientes con carcinoma de células pequeñas u otras histologías raras (sarcomas, linfomas)
2. Pacientes con estadios clínicos IBI, IIIa, IIIb, IVa y IVb.
3. Pacientes con ganglios paraaórticos menores o igual a 1 cm.
4. Pacientes con enfermedad no medible
5. Infecciones o enfermedades graves que impidan el uso de quimioterapia
6. Tratamiento concomitante con otra droga experimental
7. Embarazo o lactancia
8. Enfermedades mentales
9. Pacientes con reacciones de hipersensibilidad a los lactobacilos previamente documentado.
10. Pacientes diabéticos ó hiperglucemia superior a 145.
11. Malignidad previa o concomitante excepto carcinoma de piel no melanoma
12. Condiciones sociales, familiares o geográficas que sugieran un pobre apego al estudio.

## **C) Criterios de eliminación de pacientes**

Un paciente será eliminado del estudio por las siguientes razones:

- evidencia de progresión de la enfermedad durante el tratamiento
- si el investigador considera que el paciente se beneficiaría más de otra terapia.
- si el paciente lo solicita
- por toxicidad inaceptable
- por embarazo
- paciente que no tolere la vía láctea fermentada, lo cual se evaluará en las dos semanas previas a iniciar el tratamiento oncológico.

#### **D) Violación de los criterios de entrada**

Los criterios deben ser seguidos puntualmente. Si sucediera que un paciente se incluyera de manera inapropiada se descontinuara del estudio.

#### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

En la revisión en la literatura no se encontró un estudio previo específicamente en cáncer de cérvix con esta nueva modalidad de tratamiento y probióticos, decidimos realizar un estudio piloto, por lo que pretendemos estudiar 20 pacientes por brazo, con cáncer cervicouterino estadio clínico IIb, asignadas aleatoriamente al grupo A y grupo B, en bloque, doble ciego, efectuando diferentes mediciones, estandarizando la dieta, y tratando de demostrar eficacia.

#### **Asignación del tratamiento**

Después de la asignación de la muestra, nuestra población de estudio (pacientes con cáncer cervicouterino en Estadios Clínicos IIB), fueron asignados a uno u otro de los grupos cohorte (brazo 1 ó brazo 2) en forma aleatoria, en bloque, realizado por la casa matriz de México, ya que el estudio fue doble ciego. A cada paciente le correspondió un sobre cerrado el cual contenía un número impar o par. El número impar correspondió al Brazo A (QTRT concomitante + probióticos) y el número par correspondió al Brazo B (QTRT concomitante más placebo). Por la naturaleza del tratamiento es un estudio doble ciego, en el cual ni el investigador, ni la paciente conocerá el grupo del tratamiento.

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

Los cuestionarios de la dieta se llevarán a cabo en el servicio de Nutriología, y los cuestionarios de calidad de vida, y toxicidad por el servicio de Oncología Médica.

## **Selección de dosis y forma de administración del tratamiento**

### **Probióticos**

Se administró una bebida láctea fermentada, vía oral diariamente tres veces al día antes y/o después de los alimentos de las pacientes. A ambos grupos de pacientes se les administró el tratamiento (probióticos o placebo), 2 semanas antes de iniciar la quimioterapia y radioterapia concomitante a dosis tres veces al día en ambos grupos hasta el día 90 después de Braquiterapia que finaliza el estudio. Y al brazo 2 se administró quimo-radioterapia concomitante y placebo iniciando en la semana menos 2, hasta el día 90.

Cada envase de 80 ml contiene  $8 \times 10^9$  bacilos viables. Se ha demostrado que la cantidad de  $8 \times 10^9$  lactobacilos es suficiente para inducir cambios en la flora intestinal y se ha documentado que ocurre en un lapso de 8 a 28 días.

### **Quimioterapia**

Se utilizó el tratamiento estándar que actualmente consiste en quimioterapia y radioterapia concomitante con cisplatino a dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> / S.C.

La quimioterapia se administró a los pacientes de forma externa (no hospitalizados) de manera semanal por 6 semanas.

La forma de administración consiste en lo siguiente:

Zofran 8 mgs antes de iniciar la Quimioterapia

Dexametasona 1 amp de 8 mgs antes de iniciar la Quimioterapia

Solución fisiológica 1000cc durante 1 hora

Sol fisiológica de 500 cc y DOSIS/ m<sup>2</sup>/SC de Cisplatino + 125 ml. De manitol durante 30 min.

Sol fisiológica 1000cc durante 1 hora.

### **Radioterapia**

### **Definición del volumen tumoral**

El volumen tumoral incluye el tumor primario y los nódulos linfáticos, incluyendo la iliaca externa, por encima de la misma y los nódulos hipogástricos (Pérez y Brady 1998). El margen del campo superior es el borde de la quinta vertebra lumbar y el margen inferior es el borde inferior del foramen obturador, lo cual demarca el piso inferior de la pelvis verdadera. Los bordes laterales incluyen los nódulos pélvicos usualmente 1 cm afuera del hueso de la pared pélvica. El borde anterior es 3 cms anterior al margen del cuerpo de la quinta vértebra lumbar y el borde posterior es en la línea media de S2. En caso de que el tumor se extienda fuera de éstos márgenes, los campos pueden extenderse a un margen de seguridad de 1- 2 cms.

### **Localización**

La palpación del tumor primario por vía rectal y vaginal es de crucial importancia para definir el borde inferior y el volumen tumoral. Marcadores radiopacos son usados para definir la localización, dado que la tomografía no es evaluable.

### **Dosis de radioterapia externa**

1.- La Radioterapia externa se aplicó en los cuatro campos estándar (AP, PA y dos laterales) en una técnica de caja y una fuerza de energía < 6 MeV. Para una fuerza de energía  $\geq 6$  MeV, se aplicarán dos campos paralelos (AP y PA). La radiación se aplicará a dosis total de 50.4 Gy en 28 fracciones: 1.8 Gys/día por 5 días a la semana por 6 semanas. El tiempo, la dosis y el fraccionamiento son factores muy importantes y durante el tratamiento se corrigieron de acuerdo a las tablas (Orton y Ellis 1973, 1974).

2.- Se usó acelerador lineal y mediante la técnica isocéntrica.

3.- En la técnica de caja, los campos anterior y posterior, tuvieron como límites los siguientes: Superior; entre L4-L5; inferior; agujeros obturadores o si hay extensión tumoral. Laterales: 1.5 cm por fuera de la línea inominada.

4.- Los campos laterales pélvicos los márgenes superiores e inferiores son similares a los de campos anterior y posterior. El límite anterior se coloca en la parte posterior del pubis y el posterior a ala altura de S3, y debe incluir al menos 1-2 cm. De pared anterior del recto.

5.- En caso de incremento a parametrio (s), el campo debe cubrir dicha extensión parametrial, teniendo cuidado de que el límite externo sea el mismo que para los campos pélvicos, mientras que el superior se colocará a nivel del promontorio, el interno en puntos A, que

corresponden a 2 cms., lateral al orificio externo cervical y el inferior se coloca en agujeros obturadores o 1.-2 cms, arriba de los mismos.

### **Braquiterapia**

La braquiterapia se hizo con aplicaciones intracavitarios de tipo Fletcher Suit Delclos o similares. Debe siempre incluir la sonda uterina y los colpostatos vaginales.

1.- Las técnicas para la inserción intracavitaria son consideradas como un procedimiento de cirugía menor.

2.- Las inserciones intracavitarias se hicieron con analgesia / anestesia para que permita una adecuada inserción y empaquetamiento vaginal.

4.- Sólo se realizó una aplicación con Cesio 137, en caso de baja tasa de dosis (LDR). En un tiempo de 1-5 semanas después de finalizar la radioterapia externa.

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

### **Ajuste de dosis**

La dosis de la quimioterapia/ radioterapia y probióticos vs sin probióticos, no se modificó para ningún grupo de cohorte, sin embargo la QT/RT y los prebióticos vs no probióticos, se retrasó una semana con cualquier toxicidad hematológica o no hematológica grados 3 y 4, excepto náusea, vómito y alopecia. En cualquier caso que la toxicidad no resolvió en una semana, la aplicación se podrá retrasar hasta dos semanas. Si la toxicidad de estos grados persiste se suspenderán las dosis subsecuentes y el paciente solo recibirá la radioterapia. A los pacientes de ambos brazos que presentaron náusea y vómitos grado 3 ó 4, se les administró tratamiento antiemético a base de bloqueadores de receptores de serotonina, neuroquininas dependiendo del paciente. En caso de diarrea g3, se aplicó tratamiento conservador.

### **Evaluación de toxicidad:**

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

Evaluamos la toxicidad semanalmente durante la quimiorradioterapia concomitante, desde la semana 1 a la semana 6, lo cual se repitió después del primer tiempo de braquiterapia, segundo tiempo en caso de requerirlo, en el día 30, 60 y 90.

### **Evaluación de dieta y Estado Nutricional**

En la visita basal al servicio de Nutrición se evaluó el estado de nutrición de la paciente, mediante indicadores clínicos, dietéticos, antropométricos y bioquímicos (en base a los estudios realizados en la selección de la paciente). Se realizó una entrevista donde se aplicaron diversos cuestionarios para obtener información general, clínica y nutricional.

Se estandarizó la dieta tomando en cuenta la ingestión de macronutrientes, midiendo la frecuencia de alimentos y llevando un diario de alimentos de 7 días los cuales se inició en la semana menos 2 al iniciar los probióticos hasta el día 90 al finalizar el estudio, con el fin de determinar el consumo de macronutrientes incluyendo la fibra. Dichos cálculos se llevaron a cabo tomando en cuenta la lista de equivalentes elaborada por Pérez Lizaur et al<sup>95</sup>.

A los sujetos en estudio se les proporcionó una lista con el tipo de alimentos permitidos y prohibidos (anexo 1), dentro de este plan de alimentación, incluye una lista de frutas y verduras con bajo contenido de fibra a elegir de acuerdo con las raciones establecidas en el plan de alimentación y una lista de la cantidad de fruta o verduras por porción (anexo 2).

Se aplicarán cuestionarios para determinar si el consumo de algún alimento en particular, produce algún trastorno gastrointestinal.

En el caso del indicador antropométrico, se tomaron mediciones como peso, talla, con una básculas con estadímetro y se determinó a partir de estas mediciones, el índice de masa corporal<sup>96</sup> (IMC) que nos permite determinar masa corporal total.

Fórmula IMC:  $\frac{\text{peso (kg)}}{\text{Talla}^2(\text{m}^2)}$

Interpretación del IMC:

|                           |                        |
|---------------------------|------------------------|
| 20-24.9 Kg/m <sup>2</sup> | Peso habitual o normal |
| 25-29.9 kg/m <sup>2</sup> | Sobrepeso              |
| 30-34.9 Kg/m <sup>2</sup> | Obesidad I grado       |
| 35-39.9Kg/m <sup>2</sup>  | Obesidad II grado      |
| > 40 Kg/m <sup>2</sup>    | Obesidad Mórbida       |

A partir de estas mediciones se obtuvo el porcentaje de peso ideal que será interpretado de la siguiente manera<sup>96</sup>.

|              |               |
|--------------|---------------|
| 90-100%      | Peso normal   |
| 110.1-119.9% | Sobrepeso     |
| 120-124.9%   | Obesidad I    |
| 125-139.9%   | Obesidad II   |
| >= 140%      | Obesidad III. |

Se realizaron medias de la circunferencia de la cintura, y de la cadera para poder establecer el tipo de distribución corporal.

Indice de cintura cadera (ICC):  $ICC = \frac{\text{Circunferencia de cintura (cm)}}{\text{Circunferencia de cadera (cm)}}$

Valores normales (Casillas y Vargas, 1993)

Mujeres entre 0.71 - 0.84

Hombres entre 0.78 - 0.93

Interpretación: Los índices mayores equivalen a distribución de grasa del tipo androide, y los menores a distribución de grasa del tipo ginecoide.

La determinación de la masa grasa total, se realizó mediante la medición de pliegues cutáneos<sup>96</sup> que permiten estimar la cantidad de grasa total, de acuerdo con la complejidad del sujeto determinada por la medición de la anchura de codo<sup>97</sup>. Se usaron tablas de referencia elaboradas por Frisancho<sup>98</sup> et al, para la determinación del pliegue cutáneo bicipital (PCB) y el pliegue cutáneo tricípital (PCT).



La determinación del área muscular de brazo se calculó a partir de la medición de la circunferencia de brazo (CB) en cm y el pliegue cutáneo tricipital mediante el empleo de la siguiente fórmula,

que será comparada con las tablas de referencia de Frisancho et al <sup>98</sup>.

Fórmula del área muscular del brazo (AMB):

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

4ii

$$AMB = \frac{(CB - PCT)^2}{4ii} - 6 \text{ (hombres)}$$

4ii

El porcentaje de grasa corporal total se determinó mediante la fórmula de Durnin – Womersley<sup>99</sup>.

En cuanto a los indicadores bioquímicos que determinan el estado de nutrición, utilizó la concentración de albúmina sérica<sup>100</sup> y la cuenta de linfocitos.<sup>101</sup>

Clasificación de la albúmina sérica:

< 2.1 g/dl Depleción severa

2.1 a 2.7 g/dl Depleción moderada

2.8 a 3.5 g/dl depleción leve

### **Efectos adversos**

Todos los efectos adversos se consignaron y comunicaron a las autoridades regulatorias institucionales. Así mismo, la omisión de ciclos, anormalidades de laboratorio, grado de toxicidad o discontinuación del paciente para el estudio.

### **Efectos adversos serios por la Quimioterapia y Radioterapia concomitante**

Para efectos del estudio se definió como efecto adverso serio a alguno de los siguientes:

- muerte
- hospitalización por otras causas.
- hospitalización debido a toxicidad

- efecto que ponga en riesgo la vida
- daño crónico o secuela
- alteraciones congénitas
- grave o significativa (no incluida en puntos previos) de acuerdo al criterio del investigador

### **Efectos adversos serios por los probióticos**

Los efectos adversos asociados al uso de las bebidas lácteas fermentadas pueden ser leves o graves. Los leves se caracterizan por cuadros de náusea y vómito, dolor, distensión abdominal y/o diarrea. Los graves son los propios de una infección. Se han reportado casos de endocarditis bacteriana y urosepsis, neumonía y/o peritonitis. La incidencia de estos casos es extremadamente baja. La presencia de algún efecto adverso se documenta en forma apropiada.

### **Pruebas de Laboratorio**

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

- biometría hemática completa con diferencial
- Velocidad de sedimentación globular
- química sanguínea completa: bilirrubinas, fosfatasa alcalina, TGO, TGP, BUN, Glucosa, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, A/G.

y en la semana -2, 0, 6, 8 después de la braquiterapia, (en caso de administrarse 2 tiempos de braquiterapia, se realizarán nuevamente los estudios), y en el día 30, 60, y 90.

- biometría hemática completa con diferencial
- Velocidad de sedimentación globular
- química sanguínea completa: bilirrubinas, fosfatasa alcalina, TGO, TGP, BUN, Glucosa, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, Ig A/G.
- Proteína C reactiva
- Examen general de orina
- Coproparasitológico (CPS)
- Coprocultivo y urocultivo
- Calprotectina fecal
- TNF alfa, IL1, IL2, IL6, IL8.

### **Durante la quimioterapia**

- registro de transfusiones
- biometría hemática semanal y química sanguínea
- registro de toxicidad semanal (ver anexo)
- Registro de calidad de vida semanalmente durante la quimioterapia y radioterapia concomitante.

## Definición de Variables y escalas de Medición

### Variables generales

- 1) Edad
- 2) Sexo
- 3) Cáncer de cérvix
- 4) Estadio Clínico IIb

Escalas que medirán la toxicidad de acuerdo a los criterios de la CTC (Common Toxicity Criteria)

- 1) síntomas generales: cansancio, astenia, fatiga, peso.
- 2) Estado general del paciente: Escala de Karnofsky
- 3) Dolor óseo
- 4) náusea y vómito
- 5) anorexia
- 6) mucositis
- 7) diarrea
- 8) colitis
- 9) constipación,
- 10) proctitis aguda
- 11) cistitis aguda
- 12) hematuria,
- 13) proteinuria
- 14) vaginitis
- 15) hematológico: leucocitos, neutrófilos, plaquetas y linfocitos
- 16) creatinina
- 17) bilirrubina, transaminasas
- 18) factores moleculares proinflamatorios desencadenantes de la toxicidad; TNF alfa, IL1, IL2, IL6, e IL8.
- 19) calprotectina fecal
- 20) Respuesta inmunológica: proteínas totales, IgA, IgG, Prot. C Reactiva, EGO, Coprocultivo, urocultivo, citológico de orina y heces.
- 21) Calidad de vida: Instrumento utilizado QLQ- C30
  
- 22) Respuesta al tratamiento
  - a) Respuesta completa: desaparición objetiva de la enfermedad en 100%, hallazgos clínicos, de laboratorios y radiológicamente normales.
  - b) Respuesta parcial: reducción de la enfermedad medible, en períodos mayor a un mes pero aun persiste el tumor
  - c) Persistencia y progresión de la enfermedad
  - d) Sobrevida libre de enfermedad
  - e) Sobrevida global.

## Escalas que medirán estado nutricional

### Masa corporal total

- 1) Peso
- 2) Talla
- 3) Circunferencia de cintura
- 4) Circunferencia de cadera
- 5) Anchura de codo

### Masa grasa corporal

- 1) Pliegue cutáneo bicipital
- 2) Pliegue cutáneo tricipital

### Laboratorios

- 1) Albúmina
- 2) Linfocitos

## **Criterios para considerar analizables a los pacientes**

Todos los pacientes que recibieron por lo menos una aplicación semanal de bebida láctea fermentada y quimioterapia se evaluaron para respuesta. El análisis se realizó de acuerdo a la intención de tratamiento independientemente del número de aplicaciones de quimioterapia y bebida láctea fermentada o de que completaran o no todas las aplicaciones de quimioterapia.

## **Análisis de Datos**

Todos los pacientes que recibieron por lo menos 4 aplicaciones semanales de quimioterapia y bebida láctea fermentada se evaluaron para toxicidad. El análisis se realizó de acuerdo a los criterios de la CTC.

## RESULTADOS

De Mayo del 2005 a Marzo del 2007 se reclutaron 21 pacientes para el grupo A (probióticos) y 22 pacientes para el grupo B (placebo). Sin embargo uno de los pacientes de este último grupo no acudió a las citas señaladas por lo que se decidió retirar del estudio.

El karnofsky del grupo A fue de  $95 \pm 5$  (90-100) y el del grupo B fue de  $91 \pm 6$  (80-100). El peso en el grupo A fue de  $68 \text{ kg} \pm 11.66$  (45-91 kg) y en el grupo B fue de  $71.86 \pm 12.64$  (50-103kg).

### CALPROTECTINA

#### SEMANA MENOS 2

Las mediciones basales de los pacientes fueron: hemoglobina de  $13.62 \text{ gr/dl} \pm 1.80$  (9 a  $15.8 \text{ gr/dl}$ ) para el grupo A y de  $13.06 \text{ gr/dl} \pm 2.47$  (8 a  $17.1 \text{ gr/dl}$ ) para el grupo B.

Con respecto a la calprotectina basal, el grupo A tuvo una medición de  $55.26 \mu\text{g} \pm 103.05$  (0.74 a  $355 \mu\text{g}$ ), para el grupo B fue de  $122.79 \mu\text{g} \pm 254.19$  (7.76 a  $958.73 \mu\text{g}$ ). mediante la prueba t student para muestras independientes encontrando que no hay diferencia significativa entre grupos ( $p=0.2747$ ).

#### SEMANA 0

La calprotectina del grupo A tuvo una medición de  $59.54 \mu\text{g} \pm 90.37$  (1.35 a  $347.38 \mu\text{g}$ ), para el grupo B fue de  $70.09 \mu\text{g} \pm 90.104$  (9.34 a  $310.86 \mu\text{g}$ )

#### SEMANA 3

En la semana 3, la calprotectina del grupo A tuvo una medición de  $156.77 \mu\text{g} \pm 218.13$  (3.59 a  $659.63 \mu\text{g}$ ), para el grupo B fue de  $202.62 \mu\text{g} \pm 256.67$  (10.19 a  $861.896 \mu\text{g}$ ) presentando una elevación con respecto a las semanas previas.

#### SEMANA 6

Durante la semana 3, La calprotectina medida del grupo A tuvo una medición de  $123.42 \mu\text{g} \pm 130.72$  (0.22 a  $438.22 \mu\text{g}$ ), para el grupo B fue de  $273.44 \mu\text{g} \pm 134.77$  (25.9 a  $460.77 \mu\text{g}$ ).

#### BRAQUITERAPIA. PRIMER TIEMPO

Durante la aplicación del primer tiempo de braquiterapia se realizaron las mismas mediciones obteniendo para el grupo A una calprotectina de  $69.63 \mu\text{g} \pm 110.62$  (6.65 a  $363.64 \mu\text{g}$ ) y para el grupo B de  $158.54 \mu\text{g} \pm 275.48$  (9.75 a  $961.42 \mu\text{g}$ ).

#### BRAQUITERAPIA. SEGUNDO TIEMPO

En el segundo tiempo de braquiterapia se encontró una calprotectina de  $306.34 \mu\text{g} \pm 429.94$  (1.95 a  $736.28 \mu\text{g}$ ) para el grupo A, y para el grupo B fue de  $101.84 \mu\text{g} \pm 131.48$  (8.5 a  $407.23 \mu\text{g}$ ).

#### DIA 30

En el día 30 se tomaron nuevamente los parámetros en los 2 grupos de estudio encontrando calprotectina de  $42.42\mu\text{g}\pm 87.30$  (2.28 a 389.24  $\mu\text{g}$ ) para el grupo A, y para el grupo B de  $47.88\mu\text{g}\pm 62.99$  (8.55 a 225.59 $\mu\text{g}$ ).

#### DIA 60

Para el día 60 se encontró en el grupo calprotectina  $24.74\mu\text{g}\pm 29.96$  (0.3 a 101.27  $\mu\text{g}$ ), y para el grupo B fue de  $28.24\mu\text{g}\pm 33.36$  (8.97 a 157.518 $\mu\text{g}$ ).

#### DIA 90

En la última medición del día 90 la calprotectina midió  $90.28\mu\text{g}\pm 179.86$  (1.13 a 676.54  $\mu\text{g}$ ), y para el grupo B fue de  $44.34\mu\text{g}\pm 76.59$  (8.78 a 321.891 $\mu\text{g}$ ).

### **TOXICIDAD**

#### SEMANA 1

En la fórmula blanca la toxicidad de leucocitos fue de 9.52 vs. 4.76%, neutrófilos de 9.52 vs. 0% y linfocitos de 57.15 vs. 61.89% de los grupos A y B respectivamente.

La toxicidad gastrointestinal y genitourinaria se presentó diarrea en 23.81% en ambos grupos, proctitis en 9.52 vs. 4.76% y disuria en 0 vs. 4.76% de los grupos A y B respectivamente.

#### SEMANA 2

La fórmula blanca en la semana 2 la toxicidad de leucocitos fue de 14.28 vs. 23.81%, neutrófilos 4.76 vs. 14.79%, Linfocitos 71.43 vs. 66.66% en los grupos A y B respectivamente.

Diarrea en 42.86 vs. 38.09%, siendo grado 4 en un paciente del grupo A. proctitis 33.33 vs. 23.81% y disuria en 14% en ambos grupos.

#### SEMANA 6

En la medición de la semana 6, la fórmula blanca presentó toxicidad para grupos A y B de 52.79 vs. 57.14 en leucocitos, neutrófilos 38.09 vs. 52.38% y linfocitos 80.95 en ambos grupos.

Diarrea 38.1 vs. 33.33%, proctitis 62 vs. 52.38% y Disuria 38.09 vs. 47.62% para los grupos A y B respectivamente.

#### BRAQUITERAPIA 1

Posterior a la primera aplicación de braquiterapia la toxicidad para los leucocitos y neutrófilos fue de 0 vs. 15% para los grupos A y B respectivamente, así como de 15 vs. 35% para linfocitos, 20 vs. 10% para proctitis y 20 vs. 30% para disuria, No se presentó ningún caso de diarrea en esta etapa del estudio.

## BRAQUITERAPIA 2

En los pacientes llevados a la segunda aplicación de braquiterapia ninguno presento toxicidad en la cuenta leucocitaria total o en los neutrófilos. Aunque en el rubro de los linfocitos se presento toxicidad en 26.6 vs. 14.2% de los grupos respectivos, diarrea de 6.6 vs. 0%, proctitis de 26.5 vs. 14.29%, disuria de 19.9 vs. 7.14%.

## DIA 30

La formula blanca presento en los grupos A y B respectivamente: leucocitos 18.52 vs. 10%, neutrófilos 4.76 vs. 5%, Linfocitos 47.62 vs. 85%, sin embargo en el primer grupo 4.76% de la toxicidad fue grado 3 sin haber este grado de toxicidad en el grupo B. Diarrea de 4.76 vs. 5%, proctitis 19.05 vs. 15%, Disuria 14.29% vs. 0%.

## DIA 60

En el día 60 las mediciones de la serie blanca presenta 14.29 vs. 15% para los leucocitos, 9.52 vs. 5% para los neutrófilos, 71.42 vs. 65%. Diarrea 4.76 vs. 0%, proctitis 4.76 vs. 0%, disuria 9.52 vs. 0%.

## DIA 90

La ultima medición para toxicidad fue en el día 90 encontrando: 10 % vs. 15% en leucocitos, 5 vs. 5.26% en neutrófilos, 80 vs. 75% en linfocitos. Diarrea de 5 vs. 0%, Disuria de 10 vs. 0% y 0% de proctitis.

## DISCUSION

La radioterapia forma una parte importante en el tratamiento multidisciplinario del cáncer, y el cáncer de cérvix no es la excepción. Desde la notificación por el Instituto Nacional de Cáncer de los estados unidos (NCI) en Febrero de 1999 sobre el uso de la modalidad combinada de quimio-radioterapia como tratamiento estándar en el cáncer de cérvix localmente avanzado,<sup>102,103</sup> la mejoría en la supervivencia ha sido corroborada por varios estudios, sin embargo, esto expensas de mayor toxicidad.<sup>104</sup> Se han ensayado diferentes modalidades de radioterapia con fines de disminuir la toxicidad.<sup>105</sup>

Sin embargo las lesiones radioinducidas a órganos pélvicos en caso del cáncer cérvico uterino como la vejiga y el recto conlleva morbilidad que compromete la calidad de vida posterior al tratamiento combinado.

En el tratamiento de la proctitis post radioterapia se han usado una gran cantidad de medidas con diferentes resultados. Hasta el momento el uso de la cámara de oxígeno hiperbárico es el que aparentemente ha dado mejores resultados según el estudio de Cochrane.<sup>106</sup> Otras medidas de tratamiento como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), metronidazol, sucralfato, la ingesta de ácidos grasos de cadena corta, los 5-aminosalicilatos y formalina han presentado resultados variables.<sup>107-108</sup> Inclusive en los casos de hemorragia activa el Argón-Plasma o la cirugía son la opción adecuada.<sup>109</sup>

La idea de tratamiento nutricional dirigido a enfermedades inflamatorias no es nueva, ya que el uso de nutrientes con fines terapéuticos y no solo de alimentación es algo ya establecido desde hace algunos años. Tal es el caso del uso de la inmunonutrición o el “nutraceutical” terminos acuñados para distinguir el uso de ciertos nutrientes con fines de inmunomodulación o prevención de enfermedades.<sup>110</sup>

El uso de los probióticos ha sido aceptado para una gran cantidad de enfermedades inflamatorias intestinales sobre todo de origen infeccioso.<sup>111</sup>

El estudio en ratas de Demirer y cols,<sup>112</sup> corroboró el efecto inmunomodulador y radioprotector de los probióticos, sin embargo hasta el momento en la literatura solo existen algunos estudios limitados que abordan el uso de esta sustancia con ese fin.<sup>93,94,113,114,115,116</sup> A pesar de que los efectos adversos son raros con la ingestión de los prebióticos, existen complicaciones aparentemente relacionadas con su uso que aun no han sido esclarecidas.<sup>117-118</sup>

El cáncer Cervico-uterino es una entidad neoplásica propia de los países del tercer mundo, donde el África subsahariana, Latinoamérica y Asia tienen una incidencia que varía entre 30 a 45 por cada 100 mil habs.<sup>119-120</sup>

En el Instituto Nacional de Cancerología de México (INCan), el Ca CU representa la segunda neoplasia más frecuente, sin embargo en la actualidad constituye aun la primera causa de muerte en la mujer mexicana.<sup>1</sup> El costo implicado en el tratamiento de esta enfermedad es alto, tomando en cuenta que más de la mitad de las mujeres llegan en un estadio localmente avanzado y requerirán alguna modalidad de tratamiento combinado.<sup>121</sup> Lo que ha llevado a modificar las políticas de salud estableciendo medidas y programas como el seguro popular recientemente instaurado en el INCan.

Sin embargo la morbilidad asociada a los regímenes de tratamiento requiere también de atención especial.<sup>122,123</sup> Ya que las estrategias de manejo para estas complicaciones requieren del uso de tratamientos que no están disponibles en todos los centros como la



cámara hiperbárica, de manera tal que el establecimiento de medidas de bajo costo y alto impacto terapéutico permitirán tratar estas complicaciones en unidades donde no cuenten con dichos recursos.

La medición del efecto probiótico en la toxicidad no solo se realizó de manera clínica, sino mediante el uso de biomarcadores inflamatorios intestinales. Se usó la calprotectina por ser una proteína termoestable de fácil detección y de significancia clínica.<sup>124</sup>

A diferencia por ejemplo de la lactoferrina que no es tan estable al medio ambiente como la primera. El uso de transferrina, leucotrieno B4, prostaglandina E2, tromboxano B2 y FNT alfa no ha probado ser significativo en los pacientes con algún proceso inflamatorio intestinal secundario a radioterapia.<sup>125-127</sup>

Los niveles de calprotectina no alcanzaron significancia estadística entre sí en las pruebas paramétricas falta realizar el análisis multivariado que permitirá establecer si esta diferencia es o no significativa. Sin embargo los niveles de calprotectina sí presentaron elevación significativa entre las diferentes mediciones, siendo la más significativa al inicio del tratamiento con quimioradioterapia ( Gráfica 1). Lo que corrobora la utilidad de esta prueba no invasiva para detectar los pacientes con toxicidad gastrointestinal por radioterapia. El uso de la calprotectina como marcador biológico de proctitis post radioterapia y su potencial aplicación como herramienta en la evaluación de la severidad de la proctitis radioinducida ya ha sido sugerida por otros estudios como el de Larsen<sup>125</sup> pero con un número más limitado de pacientes, y sin duda esta aplicación es interesante.

En los diferentes parámetros evaluados para toxicidad no se encontró efecto protector probiótico hacia el tratamiento con quimio y radioterapia en el análisis preliminar de los datos; falta realizar también el análisis multivariado para corroborar estos hallazgos. Como era de esperar la toxicidad disminuyó posterior a la fase de tratamiento y al acercarse hacia la medición del día 90. Sin embargo la tendencia en los diferentes rubros de toxicidad fue más ominosa en el grupo control ( sin prebiótico) Gráfica 2,3.

## CONCLUSIONES

- 1) La calprotectina es un marcador biológico sensible en la detección de proctitis post radiación. Que por su termoestabilidad y la detección mediante pruebas no sofisticadas la hace un medio accesible en la evaluación de este grupo de pacientes.
- 2) El uso de probióticos es seguro, ya que no se encontró durante el estudio dato alguno de toxicidad o efecto adverso por su consumo.
- 3) El análisis preliminar no establece diferencias significativas para la reducción en la toxicidad del tratamiento combinado mediante el uso de prebióticos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mohar A, Frias-Mendivil M. Epidemiology of cervical cancer. *Cancer Invest* 2000;18:584-590.
2. Lehman M, Thomas G. Is concurrent chemotherapy and radiotherapy the new standard of care for locally advanced cervical cancer. *Int. J gynecol Cancer* 2001, 11, 87-99
3. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al. A comparison of weekly cisplatin during radiation therapy versus irradiation alone each followed by adjuvant hysterectomy in bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecology Oncology Group. *New Engl J Med* 1999;340:1154-61.
4. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based chemoradiation improves progression-free survival in advanced cervical cancer: results of a randomized Gynecologic Oncology Group study. *New Engl J Med* 1999; 340:1144-53.
5. Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al. A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes. A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17:1339-48.
6. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett R, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18:1606-13.
7. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *New Engl J Med* 1999;340:1137-43.
8. Wong LC, Ngan HYS, Cheung ANY, Cheng DKL, Ng TY, Choy DTK. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:2055-2060.
9. Roberts KB, Urdaneta N, Vera R, Vera A, Gutierrez E, Aguilar Y, Ott S, Medina I, Sempere P, Rockwell S, Sartorelli AC, Fischer DB, Fischer JJ. Interim results of a randomized trial of mitomycin C as an adjunct to radical radiotherapy in the treatment of locally advanced squamous-cell carcinoma of the cervix. *Int J Cancer* 2000; 90 :206-223.
10. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, MacLean G, Souhami L, Stuart G, Tu D. Phase III Trial Comparing Radical Radiotherapy With and Without Cisplatin Chemotherapy in Patients With Advanced Squamous Cell Cancer of the Cervix. *J Clin Oncol* 2002;2:966-972.
11. Maduro Jh, E Pras E., Willemsse P.H.B. y Vries E.G.E. Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2003; 29: 471-488.
12. Wong LC, Choo YC, Choy D, Shan JS, Ma HK. Long-term follow-up of potentiation of radiotherapy by cis-platinum in advanced cervical cancer. *Gynecol oncol* 1989; 35: 159-163.
13. Heaton D, Yordan E, Reddy S et al. Treatment of 29 patients with bulky squamous cell carcinoma of the cervix with simultaneous cisplatin, 5-fluorouracil, and split-course hyperfractionated radiation therapy. *Gynecology Oncol* 1990; 38: 323- 327.

14. Eifel PJ, Winter K, Morris M et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical: an update of RTOG 90-01. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54, Abstract.
15. John M, Flam M, Sikic B, et al. Preliminary results of concurrent radiotherapy and chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a phase I-II prospective intergroup NCOG-RTOG study. *Gynecol Oncol* 1990; 37:1-5.
16. Dueñas Gonzalez A, Cetina Pérez Lucely, Mariscal I, De la Garza, Mohar A. A phase II Study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer: *An Oncol* 2003;14:1278-84.
17. Alfonso Dueñas González A, Lucely Cetina, Benito Sánchez, Ernesto Gómez, Lesbia Rivera, José Hinojosa, Carlos López Granel, Aaron González Enciso, Jaime de la Garza. A phase I Study of Carboplatin Concurrent with Radiation in FIGO Stage IIIB Cervix Uteri Carcinoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol.56, No. 5 pp. 1361-1365, 2003.
18. Eng-Yeng, Hao Lin, Hsuan Chih, CHong Jong, et al. High external parametrial dose can increase the probability of radiation proctitis in patients with uterine cervix cancer. *Gynecologic Oncology* 2000; 79; 406-410
19. Rivero Leopoldo, Hernandez Angélica, Sobrino Sergio, Rosales Ana, Cordova Hugo, Frías Mauricio. Frecuencia de proctopatía postradiación en pacientes con Cáncer cervicouterino. *Revista de Oncología* 2003;5:157-161.
20. Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31;1213-1236
21. -Rodrigus P, De Winter K, Leers WH, Kock HC. Late radiotherapeutic morbidity in patients with carcinoma of the uterine cervix: the application of the Frech Italian glossary. *Radioth Oncol* 1996;40,153-157
22. Bonford C, Kuckler IH, Sheriff SB. Cervix, body of uterus, ovary, vagina, vulva, gestational trophoblastic tumours. In Bombford CK, Kunkler IH, Sheriff SB (eds.), *Walter and Miller's textbook of radiotherapy*. Fifth ed. Churchill Livingstone: New York, 1993:401-422.
23. Eifel PJ, Levenback C, Wharton JT, Oswold Mj. Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO stage IB carcinoma of uterine cervix. *Int J Radiat Biol Phys* 1995;32;1289- 1300.
24. Perez CA, Brady LW. Uterine Cervix. In: Perez CA (ed.), *Principles and practice of radiation oncology*. Third ed. Lippincott-Raven: Philadelphia, PA, 1998;1733-1834.
25. Hovdenak N., Fajardo L., Hauer M. Acute radiation proctitis: a sequential clinicopathologic study during pelvis radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2000; 48; 1111-1117.
26. Indaram A., Visvalingam V, Locke Mitch, et al. Mucosal Cytokine production in radiation – induced proctosigmoiditis compared with inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95; 1221- 1225.
27. M Carson, Raab Y, Sévérius L, Xu S, et al. Human neutrophil lipocalin is a unique marker of neutrophil inflammation in ulcerative colitis and proctitis. *Gut* 2002;50:501-506.

28. Limburg P, Ahlquist D, Sandborn W, Douglas W, et al. Fecal Calprotectin levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhea referred for colonoscopy. *The American Journal of Gastroenterology* 2000;95:2831-2837.
29. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, et al. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1991;27:793-798.
30. Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J, et al. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion* 1997;58:176-180.
31. Carlson M, Rabb Y, Sevéus L, Xu S, et al. Human neutrophil lipocalin is a unique marker of neutrophil inflammation in ulcerative colitis and proctitis. *Gut* 2002;55:501-506.
32. Kneebone A., Mameghan H., Boly T., et al. The effect of oral sucralfate on the acute proctitis associated with prostate radiotherapy: a double-blind, randomized trial. *Int. j. Radiation Oncology Biol Phys* 2001; 51; 628-635.
33. Khan A., Birk J, Anderson J, Georgsson M, et al. A prospective randomized placebo – controlled double – blinded pilot study of misoprostol rectal suppositories in the prevention of acute and chronic radiation proctitis symptoms in prostate cancer patients. *Am Journal of Gastroenterology* 2000: 95; 1963- 1974.
34. Marks LB, Croll PR, Dungen TC, Anscher MA. The response of the urinary bladder, uretra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1257-1280.
35. Antonakopoulos GN, Hicks RM, Hamilton E, Berry RJ. Early and late morphological changes (including carcinoma of the urothelium) induced by irradiation of the rat urinary bladder. *Br J Cancer* 1982;46:403-416
36. Steward FA. Mechanism of bladder damage and repair after treatment with radiation and cytotoxic drugs. *Br J Cancer Suppl* 1986;7:280-291.
37. Anacak Y, Yalman AD, Ozsaran Z, Haaydaroglu A. Late radiation effects to the rectum and bladder in gynecologic cancer patients: the comparison of LENT/SOMA and RTOG/EORT late-effects scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1107-1112
38. Wein AJ. Lower urinary tract function and pharmacologic management of lower urinary tract dysfunction. *Urol Clin North Am* 1987;14:273-296
39. Denton A, Forbes A, Andreyev J, Maher EJ. Non surgical interventions for late radiation proctitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002.
40. Denton A, Clarke NW, Maher EJ. Non surgical interventions for late radiation cystitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis (Cochrane Review). In: *the Cochrane Library*, Issue 3, 2002.
41. Shrom SH, Donaldson Mh, Duckett JW, Wein AJ. Formalin treatment for intractable haemorrhagic cystitis: a review of the literature with 16 additional cases. *Cancer* 1976;38:1785-1789.
42. Abitbol M, Davenport J. Sexual dysfunction after therapy for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974;12:181-189.

43. Bevers RF, Bakker DJ, Kurth KH. Hyperbaric oxygen treatment for haemorrhagic radiation cystitis. *Lancet* 1995;346:803- 805.
44. Grigsby PW, Russell A, Bruner D, et al. Late injury of cancer therapy on the female reproductive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1281-1299.
45. Kanski a, Sowers M. Pelvic fractures following irradiation of endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:361-367.
46. Tai P, Hammond A, Dyk JV, et al. Pelvic fractures following irradiation of endometrial and vaginal cancer a case series and review of literature. *Radiother Oncol* 2000; 56: 23-28.
47. Fonkalsrud EW, Sanchez M, Zerubavel R, Mahoney A. Serial changes in arterial structure following radiation therapy. *Surg Gyencol Obstet* 1977; 145:395-400
48. Holm LE. Cancer occurring after radiotherapy and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1303-1308.
49. Bruner DW, Wasserman T. The impact on quality of life by radiation late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1353-1355.
50. Klee M, Thranov I, Msachin D. Life after radiotherapy: the psychological and social effects experienced by women treated for advanced stages of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 76:5-13.
51. Cull A, Cowie VJ, Farquharson DI, Livingston JR, Smart GE, Elton RA. Early stage cervical cancer: psychosocial and sexual outcomes of treatment. *Br J Cancer* 1993; 68:1216-1220.
52. Holzner B, Kemmler G, Sperner- Unterweeger B, et al. Quality of life measurement in oncology—a matter of the assessment instrument?. *Eur J Cancer*. 2001; 37(18)2349-56.
53. Kuenstner S, LangelotzC, Budach V, Possinger K, et al. The comparability of quality of life scores. A multitrait multimethod analysis of the EORTC QLQ-C30, SF-36 and FLIC questionnaires. *Eur J Cancer*. 2002 ; 38(3): 339-48.
54. Michelson H, BOLund C, Nilsson B, Brandeberg Y. Health-related quqlity of life measured by the EORTC QLQ-C30—reference values from a large sample of Swedish population. *Acta Oncol*. 2000;39(4):477-84.
55. Fitzsimmons D,Johnson CD, George S, Payne S sandberg AA, et al. Developmentt of a disease specific quality of life (QOL) questionnaire module to supplement the EORTC core cancer QoL questionnaire, the QLQ-C30 in patients with pancreatic cancer. EORTC Satudy Group on Quality of life. *Eur J Cancer*. 1999;35(6):939-41.
- 56.Fayers P, Bottomeley A; EORTC Quality of life Group; Quality of life Unit. Quqallity of life research within the EORTC- the EORTC QLQ-C30. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Eur J cancer*. 2002;38(4):125-33.
57. Barry R. Goldin. Health benefits of probiotics. *Bristish Journal of Nutrition* 1998;80;203-207
58. Dunne C, O'Mahony, Murphy Lisa, Thornton G, et al. In vitro criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *Am J Clin Nutr* 2001;73:386-392.
59. Holzzapfel W, Haberer Petra, Geisen R, Bjorkroth J. et al. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutriion. *Am J Clin Nitr* 2001;73: 365-373.

60. Mollin Goran. Probiotic in foods not containing milk or milk constituents, with special reference to lactobacillus plantarum 299v. *Am J Nutr* 2001;73:380-385.
61. Tuomola E., Crittenden R, Playne M., Ialauri E. SIminen S. Quality assurance criteria for probiotic bacteria. *Am J Nutr* 2001; 73: 393 398.
62. Cummings J, Macfarlane, Englyst. Preciot digestion and fermentation. *Am J Nutr* 2001;73: 415-420.
63. Bezkorovainy Antoly. Probiotics: Determinants of survival and grwth in the gut. *Am J Nutr* 2001;73:399-405.
64. Gorbach SLM Chang TW, Goldin B. Successful treatment of relapsing clostridium difficile colitis with Lactobacillus GG. *Lancet* 1987; 2: 1519.
69. Colombel JF, Cortor A, Neut C, Romond C. Yoghourt with bifidobacterium longum reduces erythromycin induced gastrointestinal effects. *Lancet* 1987;2:43.
65. Biller Ja, Katz AJ, Flores AF, Buie TM, Ghorbach SL. Treatment of recurrent Clostridium dificcile colitis with Lactobacillus GG. *J PediatrGastroenterol Nutr* 1995;21 : 224-226.
66. Saxelin M. Lactobacillus GG. A human probiotcstrain with thorough clinical documentation. *Food Rev. Int* 1997;13:293-313.
67. Siitonene S., Vapaatalo H, SIminen M, et al. Prevention of travelers' diarrhoea. *Ann Med* 1990; 22:57-59.
68. Vresse M, StelgelmannnA, RItcher B, Fenselau S,Laue C., et al. Probiotics compensation for lactase insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2001 ;73 :421-429.
69. Marteam P., de Vrese M., Séller J., Scherezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001;73:430-436.
70. Gotz V, Romankiewics JA, Moss J, Murray HW. Prophylaxys against ampicillim – associaated diarrhea with a lactobacillus preparation. *Am J Hosp Pharm* 1979;36:754-757.
71. Wunderllich PF., Braun L, Fumagali I et al. Double blind report on the efficacy of lactic acid producing Enterococucs SF68 in the prevention of antibiotic associated diarrhoeae and in the treatment of the acute diarrhoea. *J Med Res* 1989;17:333-338.
72. Adam J., Banet A., Banet Ballet C., Essais cliniques controles en doouble insu de I'Ultralevure lyophilisée. *Gazette Medicale de France* 1977 ;84 :2072.
73. Surawicks CM, Elmer GW, Speelman P., et al. Prevention of antibiotic associated diarrhea by Saccharomyces bouoldardi compared with placebo. *Am J Gastroentel* 1989;96:981-988.
74. Mc Frland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. Prevention of beta-lactam associated diarrhea by Saccharomyces bouoldarii compared with placebo. *Am J Gastroenterology* 1995;90:439-448.
75. Raza S, Graham SM, Allen SJ, Sultana S, Cuevas L, et al. Lactobacillus GG promotes recovery from acute nonbloody diarrhea in the Pakistan. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:107-111.
76. Pant AR, Graham SM, Allen SJ, et al. Lactobacillus GG and acute diarrhea in young children in the tropics. *J Trop Pediatr* 1996;42:162-165.
77. Gibson GR, Saavedra JM, Ms Farlane S, Mc Farlane GT. Probiotics and intestinal infection. In: Fuller R, ed *Probiotics 2: applications and practical aspects*. New York: Chapman & Hall, 1997:10-38.
78. Elmer GW, Surawicks CM, Mc Frland LV. Biotherapeutic agents. A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections. *JAMA* 1996;275:870-876.

79. Corthier G. Antibiotic associated diarrhea: treatments by living organisms given by the oral route (probiotics): In Fuller R, ed. 2: applications and practical aspects. New York: Chapman & Hall; 1997:40-64.
80. Gibson GR, Saavedra JM, McFarlane S, McFarlane GT. Probiotics and intestinal infections. In: Fuller R, ed Probiotics 2: applications and practical aspects. New York: Chapman & Hall; 1997:10-38.
81. Alm L. The effect of *Lactobacillus acidophilus* administration upon the survival of salmonella in randomly selected human carriers. *Prog Food Nutr Sci* 1983;7:13-17
82. Tojo M, Oikawa T, Morikawa Y et al. The effects of *Bifidobacterium breve* administration on *Campylobacter* enteritis. *Acta Paediatr Jpn* 1987;29:160-167
83. Midolo PD, Lambert JR, Hull R, Luo F, Grayson ML. In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* NCTC 11637 by organic acids and lactic bacteria. *J appl Bacteriol* 1995;79: 475-479
84. Bazolli F, Zagari RM, Fossi S, et al. In vivo *Helicobacter pylori* clearance failure with *Lactobacillus acidophilus*. *Gastroenterology* 1992;102:A38 (Abstr)
85. Campeiri M, Gionchetti P. Probiotics in inflammatory bowel disease: new insight to pathogenesis or a possible therapeutic alternative? *Gastroenterology* 1999;116:1246-9
86. Halpern GM, Prindiville T, Blanckenburg M, Hait t, et al. Treatment of irritable bowel syndrome with lacteol fort : a randomized, double blind, cross over trial. *Am J Gastroenterology* 1997;112:145 (abstr)
87. Mao Y, Noback S, Kasravi B, et al. The effects of *Lactobacillus* strains and oat fiber on metronidazole induced enterocolitis in rats. *Gastroenterology* 1996;111:334-344.
88. Malin M, Suomalainen H, Saxelin M, Isolauri E. Promotion of IgA immune response in patients with Crohn's disease with special respect to chronic diarrhea a pilot study. *Gastroenterol* 1993;31:129-134
89. Isolauri E, Sutas Y, Kankaapaa P, Arvilommi H. et al. Probiotic: effects on immunity. *Am J Clin Nutr* 2001;73:444-450
90. Rembackem BJ, Snelling AM, Hawkey PM., et al. Non pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis. Randomized trial. *Lancet* 1999;354:635-9
91. Wollowsky I, Rechkemner G, Pool Zobel B. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. *Am J. Clin Nutr* 2001;73:451-454
92. Gregor Reid. Probiotic agent to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr* 2001;73:437-441
93. Delia P, Sansotta G, Donato V, Messina G. Prophylaxis of diarrhoea in patients submitted to radiotherapeutic treatment on pelvis district: personal experience. *Digest Liver Dis* 2002;34:84-86
94. Urbancsek H, Kazar T, Mezes I, Neumann K. Results of a double blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* in patients with radiation induced diarrhea. *European Journal of Gastroenterology & hepatology* 2001;13:391-396.
96. Perez Lizaur AB, Marván Laborde L. Sistema Mexicano de alimentos equivalentes. Fomento de Nutrición y Salud A.C., 1ª edición marzo 2001:8-40
97. Lohman TG, Roche AF, Matorrell R. Anthropometric standardization reference manual. Ed: Human Kinetics Books; 1988:1-3,39-70.
98. Frisancho AR, Flegel PN. Elbow breadth as a measure of frame size for US males and females. *Am J Clin Nutr* 1983;37:311-314.
99. Frisancho AR. New standards of weight and body composition by frame size and height for assessment of nutritional status of adults and the elderly. *Am J Clin Nutr* 1984;40:808-19.



100. Durnin JVGA, Womersley. Body fat assessment from total density and its estimation from skinfold thickness: Measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974;375-385.
101. Russell MD, McAdams MP. Laboratory monitoring of nutritional status En: Matarese LE, Gottschlich MM. *Contemporary nutritional support practice*. Ed. Saunders 1998;47-63
- 102.- Monk BJ, Tewari KS, Koh WJ. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. *J Clin Oncol*. 2007 10;25:2952-65.
- 103.-Barbera L, Paszat L, Thomas G, et al. The rapid uptake of concurrent chemotherapy for cervical cancer patients treated with curative radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:1389 –1394.
- 104.- Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, Williams CJ. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: A systematic review and meta-analysis, *Lancet* 2001;358: 781-6.
- 105.-Novetsky AP, Einstein MH, Goldberg GL, Hailpern SM, Landau E, Fields AL, Mutyala S, Kalnicki S, Garg M. Efficacy and toxicity of concomitant cisplatin with external beam pelvic radiotherapy and two high-dose-rate brachytherapy insertions for the treatment of locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;105:635-40.
- 106.- Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, Smeeth R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 20;(3):CD005005
- 107.- Denton A, Forbes A, Andreyev J, Maher EJ. Non surgical interventions for late radiation proctitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD003455
- 108.- Vyas FL, Mathai V, Selvamani B, John S, Banerjee Jesudason SR. Endoluminal formalin application for haemorrhagic radiation proctitis. *Colorectal Dis*. 2006;8:342-6.
- 109.-Denton AS, Andreyev HJ, Forbes A, Maher EJ. Systematic review for non-surgical interventions for the management of late radiation proctitis. *Br J Cancer*. 2002;87:134-43.
- 110.- Philpott M, Ferguson LR. Immunonutrition and cancer. *Mutat Res*. 2004;551:29-42.
- 111.- Isolauri E, Salminen S, Ouwehand AC. Microbial-gut interactions in health and disease. *Probiotics*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004 ;18:299-313.
- 112.- Demirel S, Aydinoglu S, Aslim B, Kepenekci I, Sengul N, Evrigen O, Gercek D, Andrieu MN, Ulusoy C, Karahuseyinoglu S. Effects of probiotics on radiation-induced intestinal injury in rats. *Nutrition*. 2006 ;22:179-86.
- 113.-Delia P, Sansotta G, Donato V, Frosina P, Messina G, De Renzis C, Famularo G. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea. *World J Gastroenterol*. 2007 ;13:912-15
- 114.- McGough C, Baldwin C, Frost G, Andreyev HJ. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. *Br J Cancer*. 2004 ;90:2278-87.
- 115.- Demirel S, Ulusoy N, Aslim B, Kepenekci I, Ulusoy C, Andrieu M, Erkek B, Aydinoglu S. Protective effects of *Lactobacillus delbrueckii* subsp *bulgaricus* B3 on intestinal enzyme activities after abdominal irradiation in rats. *Nutrition Research*;2007;27:300-5.

- 116.- J. Giralt, J. Perez Regadera, J. Romero, R. Verges, I. de la Fuente, A. Biete, M. Arenas, J. Cobo, F. Guarner. Double-Blind, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Nutritional Trial of the Efficacy of Fermented Milk With the Probiotic *Lactobacillus Casei* Dn-114001 in Preventing Radiation-Induced Diarrhea in Patients With Gynecologic Cancer Treated With Pelvic Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: S129.
- 117.- Ishibashi N, Yamazaki S. Probiotics and safety. *Am J Clin Nutr.* 2001 ;73:465S-470S
- 118.- Vankerckhoven, V., Huys, G., Vancanneyt, M., Vael, C., Klare, I., Romond, M.-B., Entenza, J.M., Moreillon, P., Wind, R.D., Knol, J., Wiertz, E., Pot, B., Vaughan, E.E., Kahlmeter, G., Goossens, H. Biosafety assessment of probiotics used for human consumption: Recommendations from the EU-PROSAFE project, *Trends in Food Science & Technology*, 2007. publicacion electronica.
- 119.- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisan P Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
- 120.- Simcock B, Shafi M. Invasive cancer of the cervix *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* 2007;17:181-7.
- 121.- Candelaria M, Cetina L, Garcia-Arias A, Lopez-Graniel C, de la Garza J, Robles E, Duenas-Gonzalez A. Radiation-sparing managements for cervical cancer: a developing countries perspective. *World J Surg Oncol.* 2006;4:77
- 122.- Kirwan JM, Symonds P, Green JA, et al. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer [review]. *Radiother Oncol* 2003;68:217–226.
- 123.- King M, McConkey C, Latief TN, Hartley A, Fernando I. Improved survival after concurrent weekly cisplatin and radiotherapy for cervical carcinoma with assessment of acute and late side-effects. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:38-45
- 124.- Zali H, Marashi SA, Rezaei-Tavirani M, Toossi P, Rahmati-Roodsari M, Shokrgozar MA. On the mechanism of apoptosis-inducing activity of human calprotectin: zinc sequestration, induction of a signaling pathway, or something else? *Med Hypotheses.* 2007;68:1012-5
- 125.- Larsen A, Hovdenak N, Karlsdottir A, Wentzel-Larsen T, Dahl O, Fagerhol MK. Faecal calprotectin and lactoferrin as markers of acute radiation proctitis: a pilot study of eight stool markers. *Scand J Gastroenterol.* 2004 ;39:1113-8.
- 126.- McGough C, Wedlake L, Hackett C, Norman A, Frost G, Blake P, Tait D, Khoo V, Harrington K, Andreyev HJ. Use of Simple Biological Markers to Monitor Gastrointestinal Toxicity during Pelvic Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007;19:S39.
- 127.- Aadland E, Fagerhol MK. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:823-5



ANEXO 1  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
ENSAYO CLINICO ALEATORIO SOBRE EL USO DE PROBIOTICOS EN  
PACIENTES CON CANCER CERVICOUTERINO EN ETAPAS CLINICAS IIB  
SOMETIDOS A QT Y RT CONCOMITANTE

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

**LIQUIDOS: Atole de harina de arroz o maizena y MEDICAMENTO.**

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

HUEVO: tibios, cocidos ó revueltos

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

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

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

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

GRASA: mantequilla, margarina y aceites vegetales

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

**ALIMENTOS PROHIBIDOS**

LECHE Y LACTEOS: todos.

CARNE: de res con nervio, carnes secas.

FRUTAS: crudas y secas

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

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

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

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

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

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

**RECOMENDACIONES GENERALES**

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

L.N. María Guadalupe Serna Thomé



## ANEXO 2

# INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

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

### LISTA DE EQUIVALENTES DE FRUTAS Y VERDURAS

#### VERDURAS

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

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

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

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

#### FRUTAS

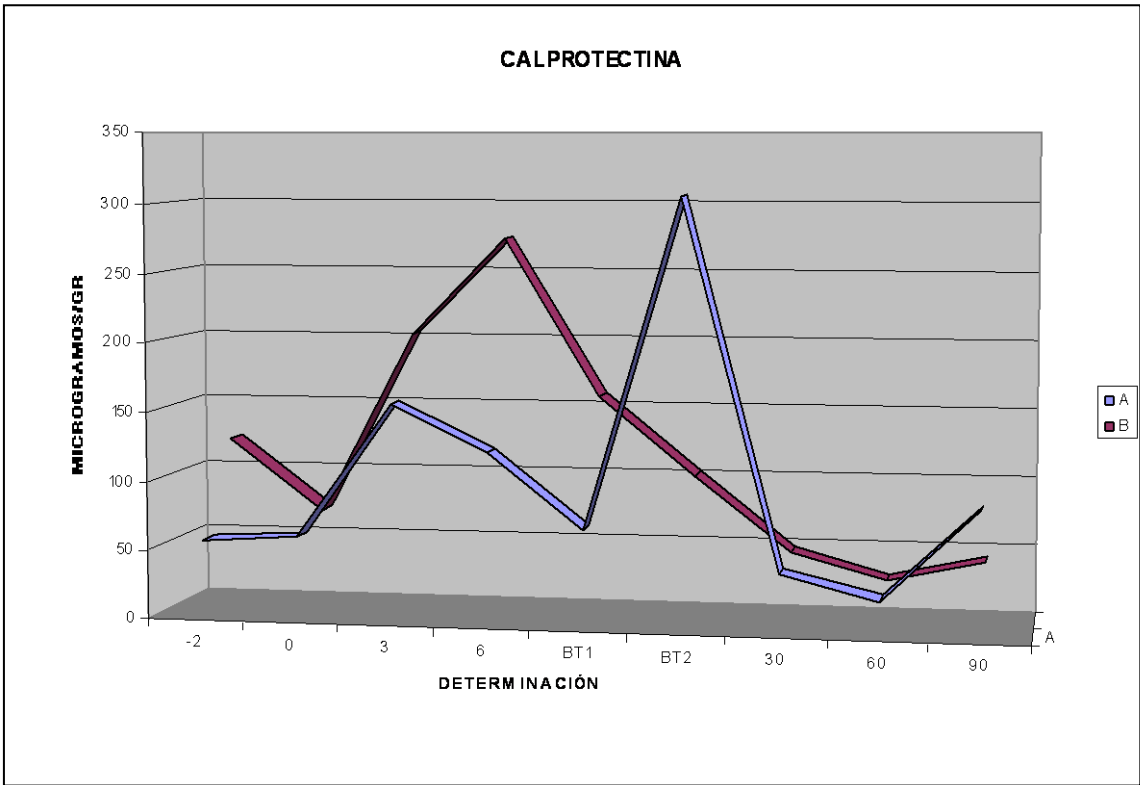
Por cada ración, consumir la cantidad indicada

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

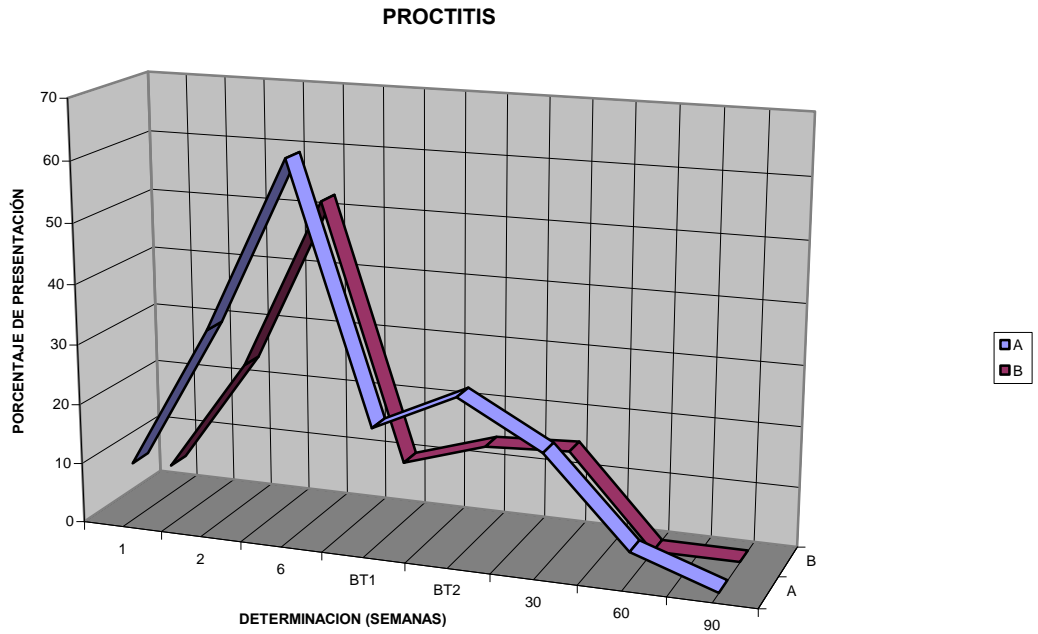
|              |                 |         |        |
|--------------|-----------------|---------|--------|
| Manzana      | ½ pieza mediana | Naranja | ½ taza |
| Manzana puré | media taza      | Piña    | ½ taza |
| Melón        | 1 taza          | Toronja | ½ taza |
| Membrillo    | 1 taza          | Uva     | ½ taza |

**NOTA**

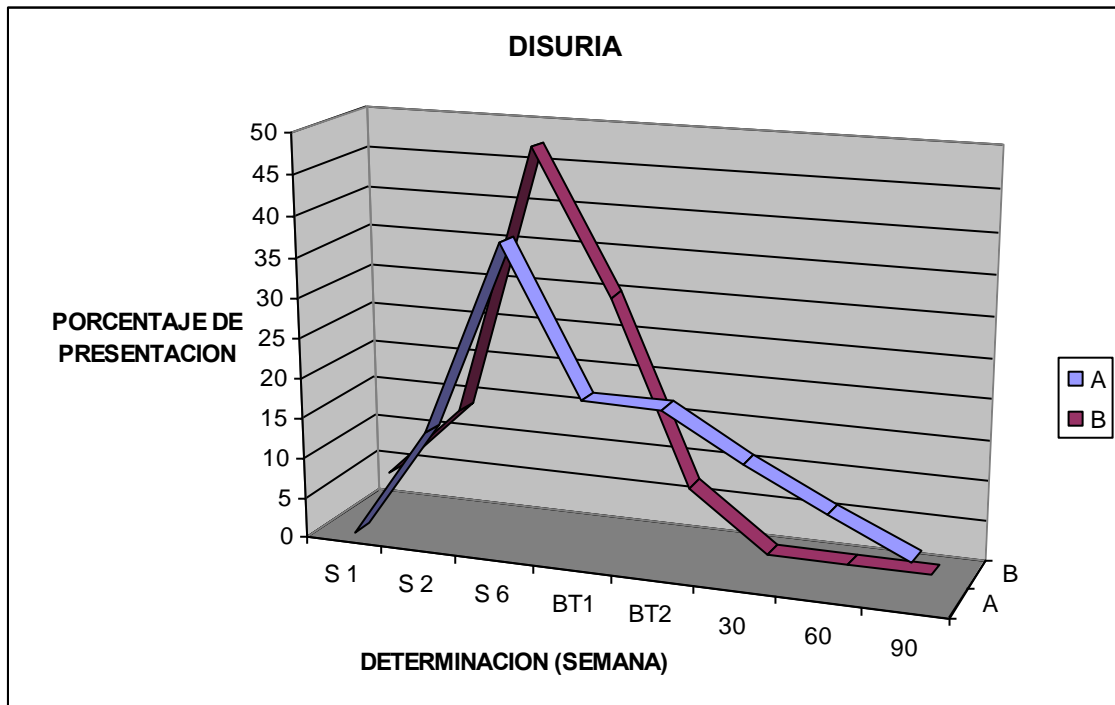
Las verduras y frutas deben ser cocidas sin grasa y en caso de ser diabético, sin azúcar.



GRAFICA 1. Calprotectina



Grafica 2. Proctitis.



Grafica 3. Disuria