

# **Universidad Europea De Valencia**

Facultad De Ciencias De La Salud



## **TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**

### **Protocolo de intervención con uso de probióticos en pacientes con cáncer colorrectal: una aproximación narrativa**

**Autor:** Sergio Amador Cano

**Tutor:** Luis Cabañas Alite

Curso 2023 – 2024

## Índice

1. Resumen, abstract, palabras clave y keywords.....	2
2. Introducción.....	4
2.1. Cáncer y neoplasias colorrectales.....	4
2.1.1. Conceptos básicos.....	4
2.1.2. Fisiología del cáncer colorrectal.....	5
2.1.3. Epidemiología del cáncer colorrectal.....	5
2.1.4. Etiología del cáncer colorrectal.....	5
2.1.5. Factores de riesgo del cáncer colorrectal.....	6
2.1.6. Tratamiento.....	7
2.1.6.1. Cirugía.....	7
2.1.6.2. Radioterapia.....	8
2.1.6.3. Quimioterapia.....	9
2.1.6.4. Inmunoterapia.....	10
2.2. Microbiota.....	10
2.2.1. Conceptos generales.....	10
2.2.2. Principales especies.....	11
2.2.3. Efecto fisiológico y metabólico de la microbiota.....	12
2.2.4. Relación de riesgo con el cáncer.....	17
2.2.5. Concepto de probiótico.....	17
2.3. Efectos secundarios y complicaciones del tratamiento del cáncer colorrectal.....	17
2.3.1. Efectos secundarios y complicaciones asociadas a cirugía.....	17
2.3.2. Efectos secundarios y complicaciones asociadas a radioterapia.....	20
2.3.3. Efectos secundarios y complicaciones asociadas a quimioterapia.....	22
3. Justificación.....	24
4. Objetivos.....	26
4.1. Objetivos generales.....	26
4.2. Objetivos específicos.....	26
5. Material y método.....	27
5.1. Búsqueda bibliográfica.....	27
5.2. Criterios de inclusión/exclusión.....	28
6. Resultados.....	30
7. Discusión.....	41
8. Conclusiones.....	48
9. Bibliografía.....	49
10. Anexos.....	55

## 1. RESUMEN

**Introducción:** El cáncer es una enfermedad muy compleja que puede afectar a prácticamente la totalidad de tejidos del cuerpo. Es la segunda causa mundial de muerte por enfermedad no transmisible, y se prevé que su incidencia aumente en los próximos años. Dentro de los múltiples tipos de cáncer que se diagnostican al año, el cáncer colorrectal ocupa la segunda posición. Las terapias antitumorales son procedimientos complicados que impactan muy negativamente en la calidad de vida de aquellos que se someten a ellas, pudiendo tener consecuencias deletéreas que obligan a interrumpir el tratamiento, con las consecuencias que esto implica. Por esto, el desarrollo de terapias con pocos efectos secundarios que ayuden a evitar el cáncer y las complicaciones derivadas de su tratamiento cobra especial importancia. Los probióticos han demostrado en múltiples estudios ser una vía prometedora para lograr este fin.

**Objetivos:** el objetivo de esta revisión es caracterizar algunas de las principales complicaciones asociadas a los principales tratamientos antitumorales y la relación preventiva que pueda haber entre estas y los probióticos, generando una guía preliminar para evitarlas o atenuarlas.

**Material y método:** Para la consecución de este objetivo, se realizó una búsqueda en la base de datos de pubmed. Se identificaron los temas principales de la investigación en lenguaje natural y se trasladaron a descriptores MeSH.

**Resultados:** Se seleccionaron 13 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) donde se estudió la eficacia de diversas intervenciones basadas en el uso de probióticos en la prevención de las principales complicaciones asociadas al tratamiento quirúrgico, quimioterápico y radioterápico del cáncer colorrectal. Se elaboró una tabla de resultados a modo de guía de uso.

**Discusión:** los resultados de todos los estudios observaron una relación preventiva entre las intervenciones basadas en el uso de probióticos y las diferentes complicaciones incluidas en ellos. Aunque algunos resultados no fueron estadísticamente significativos, muchos de los resultados obtenidos sí que hallaron significación estadística

**Conclusiones:** los probióticos se presentan como una herramienta prometedora en la prevención del cáncer colorrectal y las consecuencias de su tratamiento. No obstante, es necesaria más investigación para caracterizar de forma apropiada su efecto beneficioso y diseñar intervenciones óptimas.

**PALABRAS CLAVE** cancer colorrectal, cirugía, quimioterapia, radioterapia, prevención de efectos secundarios, probióticos.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Cancer is a very complex disease that can affect almost all of the body tissues. It is the second leading cause of death worldwide among non-communicable diseases, and its incidence is expected to increase in the coming years. Among the multiple types of cancer diagnosed each year, colorectal cancer ranks second. Anti-tumor therapies are complicated procedures that negatively impact the quality of life of those undergoing them, potentially leading to pernicious consequences that force the interruption of treatment, with all the implications this entails. Therefore, the development of therapies, with few side effects, that help prevent cancer and the complications arising from its treatment are of special importance. Probiotics have been shown in multiple studies to be a promising avenue to achieve this goal.

**Objectives:** The objective of this review is to characterize some of the main complications associated with the primary antitumor treatments and the preventive relationship that may exist between these and probiotics, generating a preliminary guide to avoid or mitigate them.

**Materials and Methods:** To achieve this objective, a search was conducted in the PubMed database. The main research topics were identified in natural language and translated into MeSH descriptors.

**Results:** Thirteen randomized clinical trials (RCTs) were selected, where the efficacy of various interventions based on the use of probiotics in preventing the main complications associated with surgical, chemotherapeutic, and radiotherapeutic treatment of colorectal cancer was studied. A table of results was created as a usage guide.

**Discussion:** The results of all studies observed a preventive relationship between the interventions based on the use of probiotics and the different complications included in them. Although some results were not statistically significant, many of the obtained results did find statistical significance.

**Conclusions:** Probiotics present themselves as a promising tool in the prevention of colorectal cancer and the consequences of its treatment. However, more research is needed to adequately characterize their beneficial effect and design optimal interventions.

**KEYWORDS:** colorectal cancer, surgery, chemotherapy, radiotherapy, side effects prevention, probiotics.

## **2. INTRODUCCIÓN**

### **2.1 Cáncer y neoplasias colorrectales**

#### **2.1.1 Conceptos básicos**

El 71% de las muertes totales en 2016 fueron debidas a enfermedades no transmisibles (ENT), suponiendo un total de 40,5 millones de defunciones. El cáncer pertenece a este grupo de enfermedades, siendo la segunda de ellas que más muertes provoca (1).

Según la OMS, el cáncer es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo (2), si bien desde un punto de vista fisiopatológico se puede considerar una neoformación maligna derivada de tejidos, determinándose este carácter de malignidad cuando es capaz de generar lesiones secundarias en tejidos diferentes de su origen (3). Este grupo de enfermedades tienen en común el ser de origen genético. En concreto se deben a la mutación de genes relacionados con la proliferación y apoptosis celular, así como varias rutas metabólicas relacionadas con el mantenimiento de los tejidos, estos son los llamados protooncogenes y los genes supresores de tumores.

Como resultado de la mutación de estos genes, se produce un crecimiento celular descontrolado, rotura de tejidos, invasión de células cancerosas a otros tejidos y, en última instancia, metástasis. Los protooncogenes y genes supresores de tumores codifican moléculas como factores de transcripción, factores de crecimiento, citoquinas, hormonas y sus respectivos receptores. Estas moléculas son las encargadas de la regulación del ciclo celular. Los cambios en estas pueden eliminar, reducir o aumentar el efecto de estas sobre las rutas metabólicas en las que participen (4).

Estas mutaciones constituyen la etiología del cáncer. Por esta razón, el identificar las mutaciones y las sustancias codificadas por estos genes mutantes es esencial para su prevención y tratamiento. Como se ha indicado anteriormente, algunas de estas mutaciones suponen cambios en la codificación de moléculas importantes en los procesos de supervivencia celular y derivarían en la principal característica del cáncer indicada anteriormente, como es su crecimiento incontrolado (4).

#### **2.1.2 Fisiología del cáncer colorrectal**

Ciego, colon (subdividido en colon ascendente, transverso, descendente y sigmoides), recto y canal anal son las partes de las que consta el intestino grueso, cuya longitud aproximada es de 1,5 metros. Este a su vez constituye el final del tubo digestivo, que se divide en boca, esófago, estómago, intestino delgado e intestino grueso. Se llama cáncer colorrectal a aquellos tumores situados en el colon y el recto, pudiendo estar en cualquiera de las dos zonas mencionadas debido a la gran cantidad de características que comparten (5).

La mayoría de los cánceres colorrectales van precedidos de un sobrecrecimiento del revestimiento interno del colon y el recto llamado pólipo. La aparición de un pólipo no implica necesariamente que este se vuelva cancerígeno, esto solo ocurre en algunos casos (6).

A nivel celular, el intestino delgado se compone de 4 capas, estas son, ordenadas del lumen hacia fuera:

- Capa mucosa: capa que interacciona con la luz intestinal. Formada por una sola capa de células epiteliales. Hay una gran diversidad dentro de las células epiteliales, muchas se especializan en secretar diversas sustancias, como enzimas, hormonas y moco, este último tapiza todo el epitelio formando una capa protectora. Sobre este moco y epitelio se encuentra la mayor parte de la microbiota (6).
- Capa submucosa, compuesta por tejido conectivo que alberga vasos sanguíneos y linfáticos (6).
- Capa muscular: formada por 2 capas de músculo liso, la interna circular y la externa longitudinal, ambas son las responsables del peristaltismo (6).
- Capa serosa: membrana formada por una capa de tejido conectivo y otra de células serosas. Las células serosas secretan sustancias lubricantes para las estructuras internas (6)

Las funciones que realiza el intestino grueso que se ven afectadas de alguna forma por la patología tumoral son fundamentalmente 3.

1. Motilidad: llevada a cabo por la capa muscular, propulsa los restos de la digestión hacia el recto y el canal anal (7).
2. Absorción de agua y electrolitos: este proceso se lleva a cabo sobre todo en los primeros tramos del intestino grueso (7).
3. Producción y absorción de vitaminas: gracias a su situación favorable para la proliferación de microorganismos, en el colon se encuentra la mayoría de la microbiota. Por procesos los procesos de fermentación que esta lleva a cabo se generan, entre otros compuestos, diversas vitaminas (7).

### **2.1.3 Epidemiología del cáncer colorrectal**

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más diagnosticado en el mundo (6, 7) y la segunda causa de muerte por cáncer en EEUU (6). Su incidencia ha tendido a aumentar en países de rentas bajas y medias y se ha estabilizado en países de rentas altas en los últimos años. No

obstante, la incidencia de esta enfermedad en población adulta joven (20-49 años) ha aumentado en las últimas décadas en países de rentas elevadas (7,8).

Respecto a la incidencia en España. Se prevé que para el presente año 2024 se den 284 664 nuevos casos de cáncer no melanoma, cifra que supera a los 27 9260 de 2023 Respecto al cáncer colorrectal se prevén 44 294 casos nuevos este año frente a los 42 721 del año 2023 (8).

#### **2.1.4 Factores de riesgo**

Como se ha dicho en apartados anteriores el cáncer podría ser causado por la concatenación de diversas mutaciones en genes relacionados con la proliferación y la apoptosis.

Hay multitud de factores de riesgo de estas mutaciones, que se dan tanto a nivel genético como epigenético, sin embargo, existen circunstancias que no son en sí mismas mutagénicas pero aumentan el riesgo de un cáncer colorrectal y son prevenibles, como es la obesidad o exceso de masa grasa derivado de los efectos para la inflamación sistémica de bajo grado o la presencia de una microbiota considerada proinflamatoria, derivada de malos hábitos dietéticos o el exceso de consumo de algunos componentes dietéticos. De todos estos factores de riesgo versará el siguiente apartado.

##### 1. Factores de riesgo genéticos

Se ha demostrado la posibilidad de padecer cáncer colorrectal es el doble en que aquellas personas con un familiar de primer nivel de parentesco que lo ha desarrollado entre los 50-70 años. Aumentando las posibilidades al triple si lo desarrolló antes de los 50. (9)

Los pacientes con antecedentes familiares positivos suponen entre el 15 y el 20% de los casos.

Entre el 5 y el 10% de los pacientes totales de esta patología presenta un síndrome de cáncer colorrectal hereditario, siendo los dos más prevalentes el síndrome de Lynch y la poliposis adenomatosa familiar (9).

##### 2. Factores de riesgo ambientales

Son variados y modificables en su mayoría, rigiéndose en gran medida por una relación dosis respuesta. A continuación, se presentan los factores más significativos para el desarrollo de neoplasias colorrectales:

- El tabaquismo.

En el metaanálisis de S. Liang (10) et al se encontró una incidencia de cáncer colorrectal un 17% superior y una mortalidad un 40% superior respecto a los no fumadores.

Así mismo según la cantidad de cigarrillos diarios fumados, fumar 20 cigarrillos diarios se a correlacionado con un aumento de un 17,5% el riesgo de padecer cáncer y un 40,7% el riesgo de mortalidad. Así mismo, 40 cigarrillos diarios aumentan las posibilidades en un 38% y el riesgo de mortalidad en un 98%. En lo referente al tiempo que se ha sido fumador, el haberlo sido por 20 años se correlacionó con un aumento de un 9,8 % de la incidencia de cáncer y de un 19,7% para los que llevaban 40 años. (10)

- El alcohol.

Respecto al alcohol, su consumo moderado (2-3 UBE/día) se asoció con un aumento del riesgo del 21% y el consumo elevado (>4 UBE/día) con un 81% más de riesgo (11).

- El sobrepeso/obesidad.

Se ha encontrado una relación directamente proporcional entre el incremento de peso y la aparición de cáncer colorrectal. Siendo el principal causante de esta relación la inflamación sistémica de bajo grado asociada al exceso de peso (10).

- Consumo de carne roja y procesada.

El riesgo de neoplasia colorrectal aumenta en un 16% por cada 100 g diarios consumidos (10).

### 3. Enfermedades

- Diabetes Mellitus.

Esta enfermedad puede incluirse también como factor genético, en caso de la diabetes tipo 1, y como enfermedad influida por el ambiente, ya que los hábitos de vida y sus consecuencias, sobre todo la alimentación y la obesidad, están estrechamente relacionados con la resistencia a la insulina y la aparición de diabetes tipo 2.

Se ha visto una asociación positiva entre la diabetes y el cáncer colorrectal. NO solo su prevalencia es mayor entre los sujetos que padecen esta enfermedad respecto a sujetos sanos, sino que también se correlaciona con una menor tasa de supervivencia (12)

## **2.1.5 Tratamiento**

### 2.1.5.1 Tratamiento quirúrgico

La oncología quirúrgica es una de las principales formas del tratamiento del cáncer, siendo en muchos casos la piedra angular del tratamiento con fines curativos en tumores sólidos. Esta ha experimentado grandes avances en los últimos años gracias a, por ejemplo, la incorporación de nuevas técnicas de imagen intraoperatorias y el éxito de las cirugías mínimamente invasivas (cirugía laparoscópica) frente a la cirugía abierta tradicional (13).

El avance de otras terapias, mayormente de la quimioterapia y la radioterapia también ha mejorado las perspectivas del tratamiento quirúrgico debido a su uso neoadyuvante. El uso de quimioterapia y radioterapia antes de la cirugía reduce el tamaño del tumor y, en consecuencia, la extensión de tejido que ha de reseccionarse para su control locorregional. Un ejemplo de esto es que, en cáncer de recto, el uso de radioterapia prequirúrgica se asocia a una reducción de recidiva local y una mayor supervivencia (13).

Actualmente el uso de la cirugía en el cáncer no es solo con fines curativos, también es una importante herramienta de diagnóstico (Ej.: biopsia) y determinación del alcance de la enfermedad. También pueden practicarse cirugías con fines paliativos y por necesidades derivadas de complicaciones de la enfermedad o su tratamiento (Ej. Ostomía para nutrición enteral) (13).

#### 2.1.5.2 La radioterapia

La radioterapia es el uso de radiaciones ionizantes administradas en dosis concretas medidas de forma precisa y en una zona bien delimitada, evitando lo máximo el daño al tejido circundante, con el objetivo de destruir las células tumorales. El mecanismo por el que esta terapia elimina las células neoplásicas es la inducción de daño en el ADN celular mediante la rotura de su doble cadena, esto conduce a la depleción celular durante la fase de mitosis (13).

A la hora de prescribir un tratamiento de radioterapia se tendrán en cuenta diversos criterios:

1. Diagnóstico tisular: malignidad y características moleculares.
2. Estadificación.
3. Objetivo de la terapia: puede ser curativo o paliativo.
4. Consideración y orden de la terapia multimodal.
5. Selección de dosis óptima, modalidad, lugar y volumen.
6. Evaluación de la tolerancia al tratamiento.

Hay una amplia variedad de fuentes a elegir a la hora de aplicar radioterapia. Algunos ejemplos son; rayos X, rayos gamma, electrones y partículas B (electrones procedentes de la desintegración de material radioactivo), protones y neutrones. Cada fuente de radiación tiene una potencia y capacidad de penetración distinta, es trabajo de servicios de radiología oncológica elegir la más indicada según la idiosincrasia de cada caso (13).

La irradiación no es el único método por el que se puede administrar la quimioterapia, otro método de administración es la braquiterapia (BT). Esta consiste en la colocación temporal o permanente de una o varias fuentes radioactivas cerca de la zona afectada. Esta técnica se

basa en que la dosis de radiación absorbida disminuye rápidamente al alejarse la fuente de la BT (13).

La radioterapia puede administrarse de forma única o con otros tratamientos, ya sea de forma neoadyuvante, concurrente o adyuvante. Destaca su uso concurrente con la quimioterapia, ya que en algunos casos se genera un efecto de sinergia positiva contra la enfermedad, si bien hace más probable algunos síntomas secundarios. (13).

### 2.1.5.3 La quimioterapia

La quimioterapia es el tratamiento del cáncer por medio de fármacos citotóxicos. Es un tipo de terapia sistémica (no localizada, generalmente, salvo casos muy especiales) por lo que afectará a células de todo el cuerpo, siendo notorio su efecto sobre todo en las células de recambio rápido (13).

Estos agentes antineoplásicos tienen un margen de dosis estrecho, pequeños cambios en la dosis pueden implicar una toxicidad inaceptable. Multitud de parámetros que influyen en la eficacia y la toxicidad de los tratamientos quimioterápicos, como son la edad, el estado funcional, la medicación concurrente, la función renal y hepática, el estado nutricional, la farmacodinámica y farmacocinética interindividual, otras comorbilidades y el orden en que los distintos fármacos se aplican (en caso de que sean más de uno). Todo esto ha de tenerse en cuenta antes de pautar el tratamiento (13).

En el cálculo final de la dosis se tendrán en cuenta factores como el peso, la altura, el tamaño de vial del fármaco disponible, la tolerabilidad al tratamiento, el objetivo de este y el área de superficie corporal. Este último se considera el mejor parámetro a la hora de calcular la dosis para un paciente. Hay también algunos fármacos de dosis fija. Hay varias fórmulas para calcular la dosis, muchas de ellas basadas en el área de superficie corporal (fórmulas de Dubois y Dubois o de Gehan y George), también se ha de tener en cuenta también la dosis máxima recomendada (13)

La quimioterapia tiene una importante función tanto neoadyuvante como adyuvante, además de concurrente con otros tratamientos. Un ejemplo de quimioterapia adyuvante posquirúrgica es el FOLFOX (ácido folínico, 5-fluorouracilo y oxaliplatino), que ha demostrado en múltiples estudios que reduce la posibilidad de recidiva (14).

Además de la terapia citotóxica convencional, el avance en el conocimiento de las características moleculares de las células tumorales ha permitido identificar diversas características moleculares que se han convertido en dianas terapéuticas para el cáncer, esta es la terapia molecular dirigida. Aunque en este trabajo se va a tratar como una parte más novedosa dentro de la quimioterapia, en los últimos años ha avanzado tanto como para constituirse como una entidad propia, hasta el punto de escindirse como grupo propio de

fármacos. Un ejemplo son los fármacos que tienen como objetivo los receptores de tirosina cinasa, que intervienen en la regulación de la comunicación intercelular, la división, maduración, el metabolismo y la muerte celular (13).

#### 2.1.5.4 La inmunoterapia

La inmunoterapia consiste en aprovechar el sistema inmune del paciente para eliminar las células neoplásicas. Gracias a los descubrimientos sobre los mecanismos del sistema inmune para reconocer y eliminar patógenos, el estudio de cómo tanto el sistema innato como adaptativo pueden modularse para eliminar células tumorales y los adelantos en la síntesis de anticuerpos monoclonales han hecho avanzar mucho esta rama de la terapia antineoplásica, que ha pasado considerarse parte de la quimioterapia a ser una entidad propia y el cuarto pilar en el tratamiento del cáncer (13).

Hay multitud de tipos de inmunoterapia, no siendo todas utilizadas en el cáncer colorrectal (13).

- Basada en citosinas, pequeñas proteínas que desempeñan un papel esencial en la comunicación celular. Tienen un importante papel modulador de la respuesta inmune. Ejemplos de citosinas usadas en tratamientos antitumorales son el interferón alfa y la interleucina-2.
- Basadas en anticuerpos, señalizando células tumorales para que sean atacadas por el sistema inmune. Son los anticuerpos antiCTLA-4 y anti PD-1, que modulan la acción de las células T sobre las células cancerígenas.
- Terapias basadas en anticuerpos, dirigidas a las moléculas de la superficie de las células tumorales y a las células inmunitarias.
- Terapias celulares, como las vacunas de células dendríticas.
- Terapias con células T y natural killers.
- Vectores virales de transferencia de genes, virus ayudan a señalar células tumorales para luego ser identificadas por el sistema inmune.

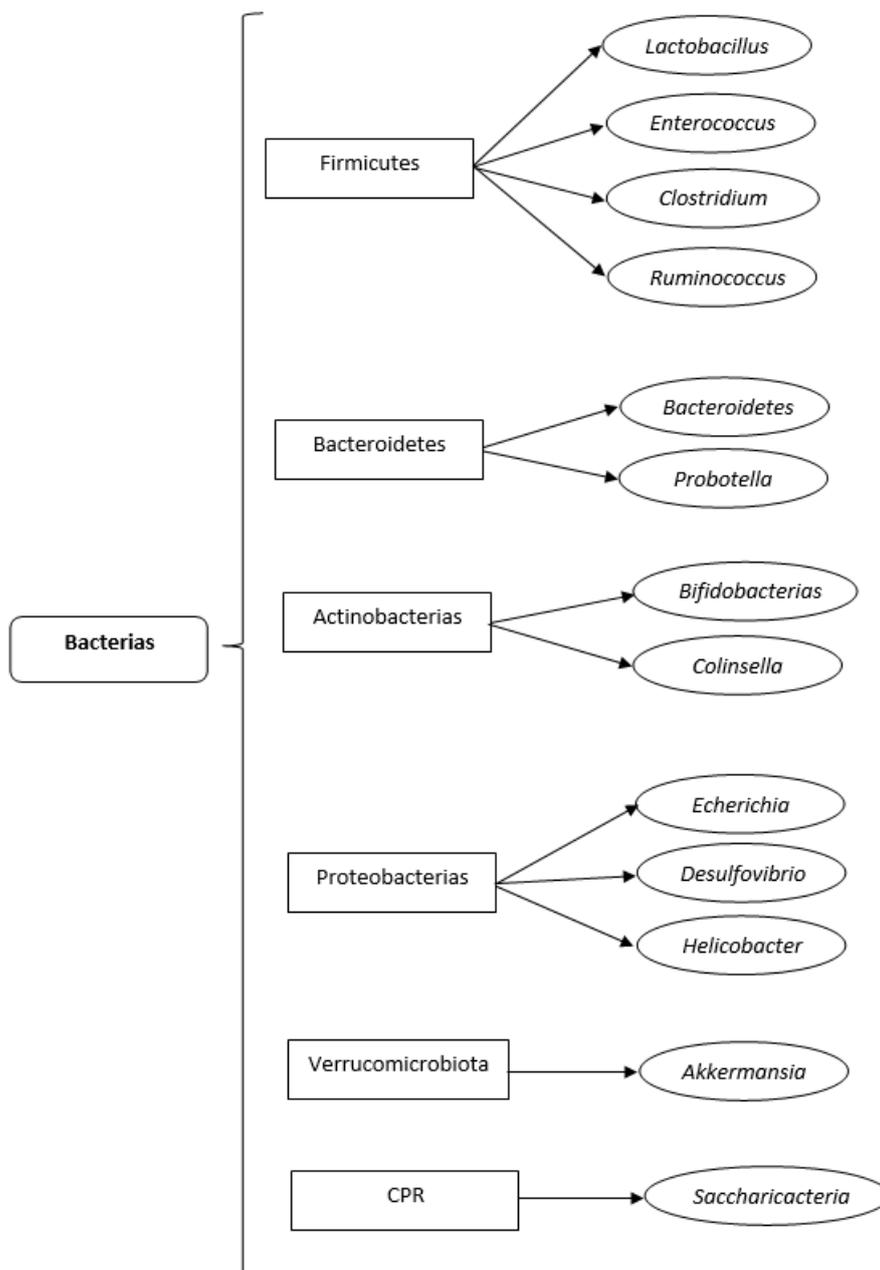
## **2.2 Microbiota**

### **2.2.1 Conceptos generales**

La microbiota intestinal humana está constituida por aproximadamente cien billones de microorganismos que, a su vez, abarca una variedad de entre 500 y 1000 especies

de bacterias, en su mayoría pertenecientes a los filos firmicutes y bacteroidetes (15). Aunque las bacterias representan más del 90% del total de microorganismos de la microbiota, esta también incluye hongos, protozoos, archeas, parásitos y virus (16). Es de microorganismos presentes en nuestro tracto digestivo, estando la mayor concentración en el intestino grueso. La relación del ser humano con estos microorganismos es una relación de simbiosis, aportando por el lado del humano un medio cerrado con las condiciones de humedad y alimentos que los microorganismos necesitan mientras que la microbiota aporta numerosos beneficios (17), algunos de los cuales serán descritos más adelante en este trabajo.

### 2.2.2 Principales especies



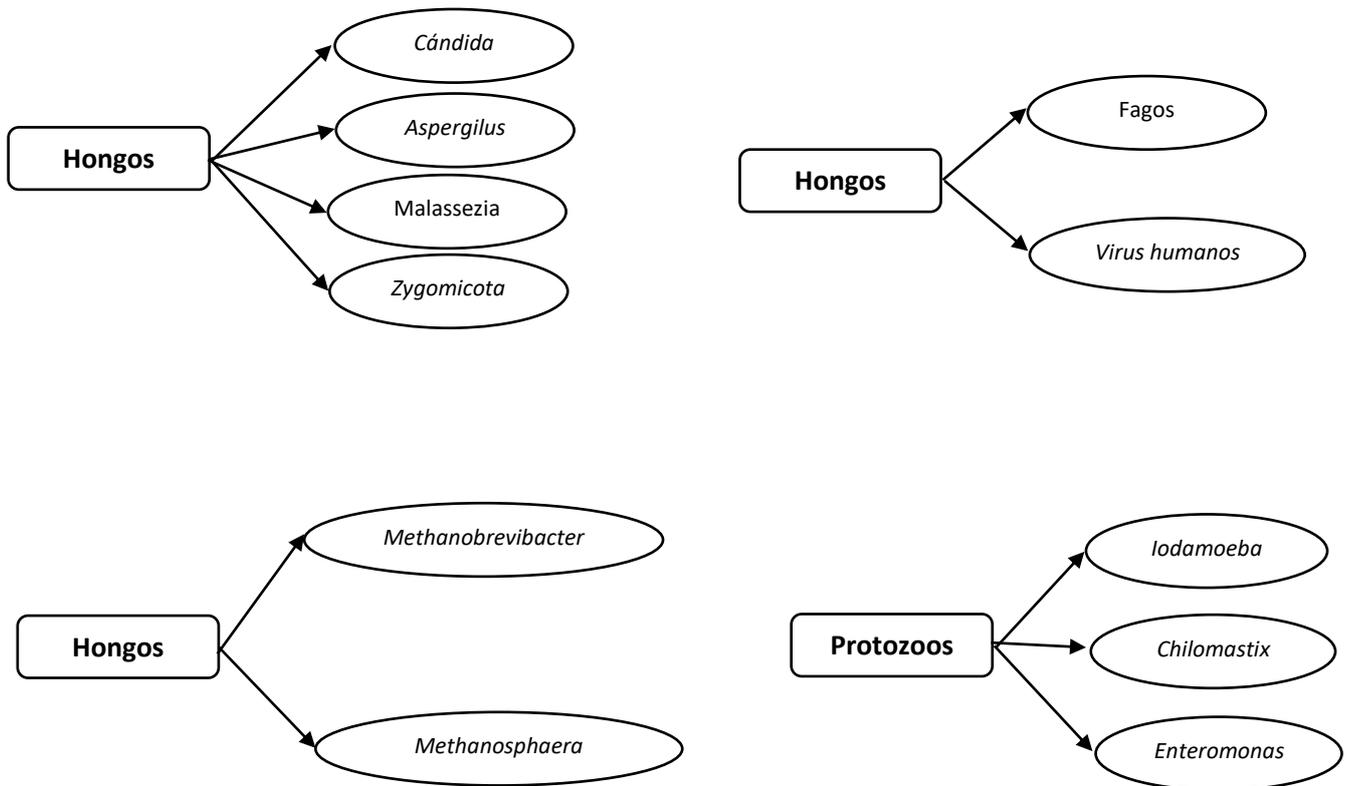


Figura 1 Especies representativas componentes de la microbiota. Fuente: fabricación propia a partir de la bibliografía.

Como se ha dicho anteriormente, el 90% de la microbiota está compuesta por bacterias. Los filos predominantes *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, como también se ha reseñado previamente, aunque también destacan la presencia de los filos *Actinobacteria* y *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Verucomicrobia* y *Cyanobacteria*. Los géneros predominantes son *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Streptococcus*. (21, 22).

### 2.2.3 Efecto fisiológico y metabólico de la microbiota

La microbiota desempeña multitud de funciones, interviene en el metabolismo de varios nutrientes, en el mantenimiento de la mucosa intestinal, modula la respuesta inflamatoria e inmune, reduce el estrés oxidativo. También constituyen una barrera que evita que nos colonicen microorganismos patógenos (17).

Según las funciones que desempeñan las distintas especies que componen la microbiota, estas pueden clasificarse en especies probióticas, que tienen efectos beneficiosos, patógenos

oportunistas, que solo son nocivos bajo ciertas condiciones de disbiosis y especies patógenas, que pueden ser nocivas en cualquier momento (18).

Funciones metabólicas y protectores beneficiosas de la microbiota intestinal.

A continuación, se procederá a definir de manera breve algunas de las funciones beneficiosas de la microbiota, poniendo énfasis especial en aquellas relacionadas con el desarrollo y tratamiento del cáncer colorrectal.

La microbiota desempeña un papel vital en la regulación del metabolismo, la protección de la barrera intestinal y la modulación del sistema inmunológico.

La barrera intestinal es la primera barrera defensiva contra patógenos externos en el tracto gastrointestinal. Está compuesta de células epiteliales y una capa de grosor variable compuesta de mucinas que envuelve y protege a esas células del epitelio, el moco (19). La integridad de esta barrera está estrechamente relacionada con el desarrollo de diversas enfermedades, entre ella el cancer colorrectal. Esta integridad esta a su vez estrechamente relacionada con la microbiota que coloniza la barrera. En el intestino grueso se encuentran el 70% de las bacterias que constituyen la microbiota, por lo que se deduce que, debido a la intensa colonización, esta relación microbiota-barrera intestinal es aún más estrecha aquí (20).

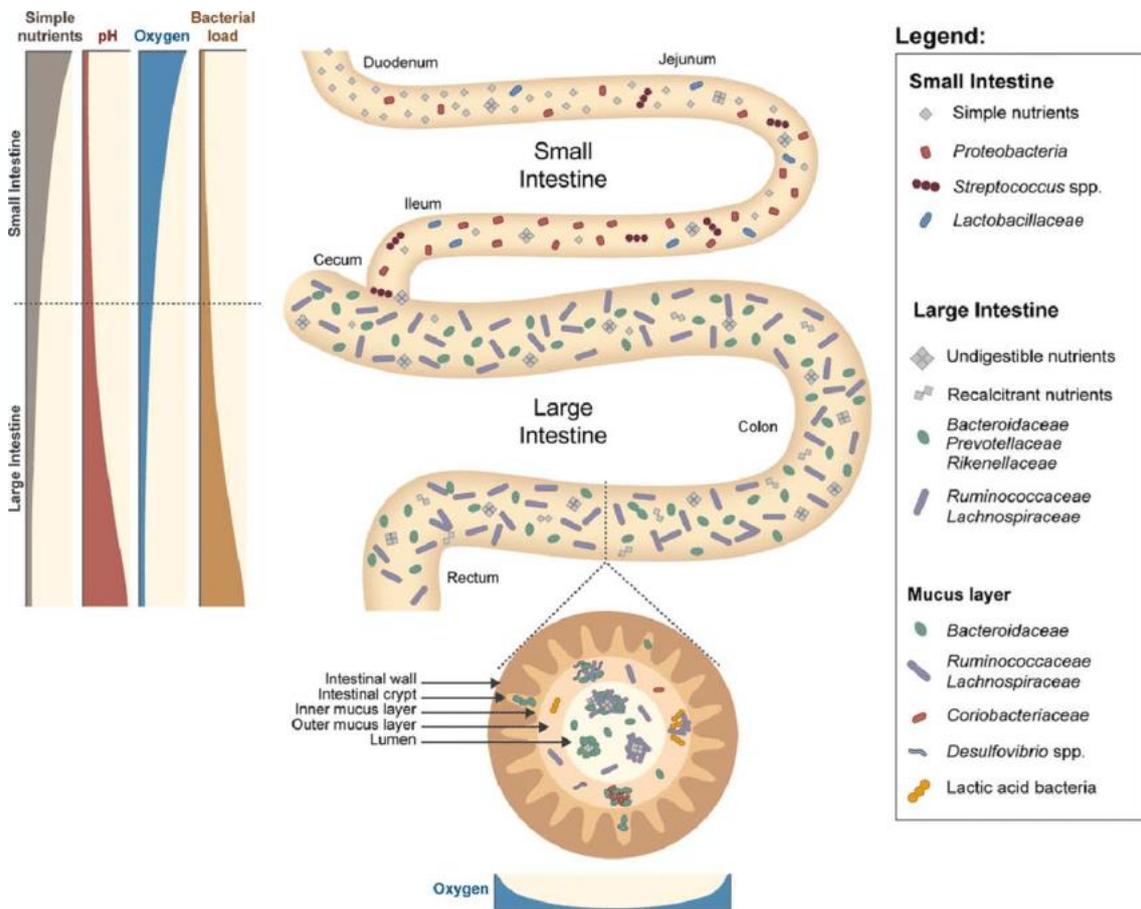


Figura 2. Distribución de microorganismos y sustancias en diversos tramos intestinales (21)

Uno de los mecanismos por los que la microbiota ayuda a mantener la integridad de la barrera intestinal es la fabricación de ácidos grasos de cadena corta. Estos ácidos grasos se generan cuando las bacterias fermentan carbohidratos no digeribles como celulosa y almidón resistente (20, 21). Los principales ácidos grasos de cadena corta que forman por la fermentación de estos compuestos son el acetato, el butirato y el propionato. De estos, el butirato constituye la principal fuente de energía de las células epiteliales del colon (21). El butirato también tiene función antiinflamatoria, reduce el efecto de ciertos metabolitos nocivos y promueve la proliferación y reparación de las células intestinales. Se ha visto que estos ácidos grasos también inducen la apoptosis de las células tumorales (22).

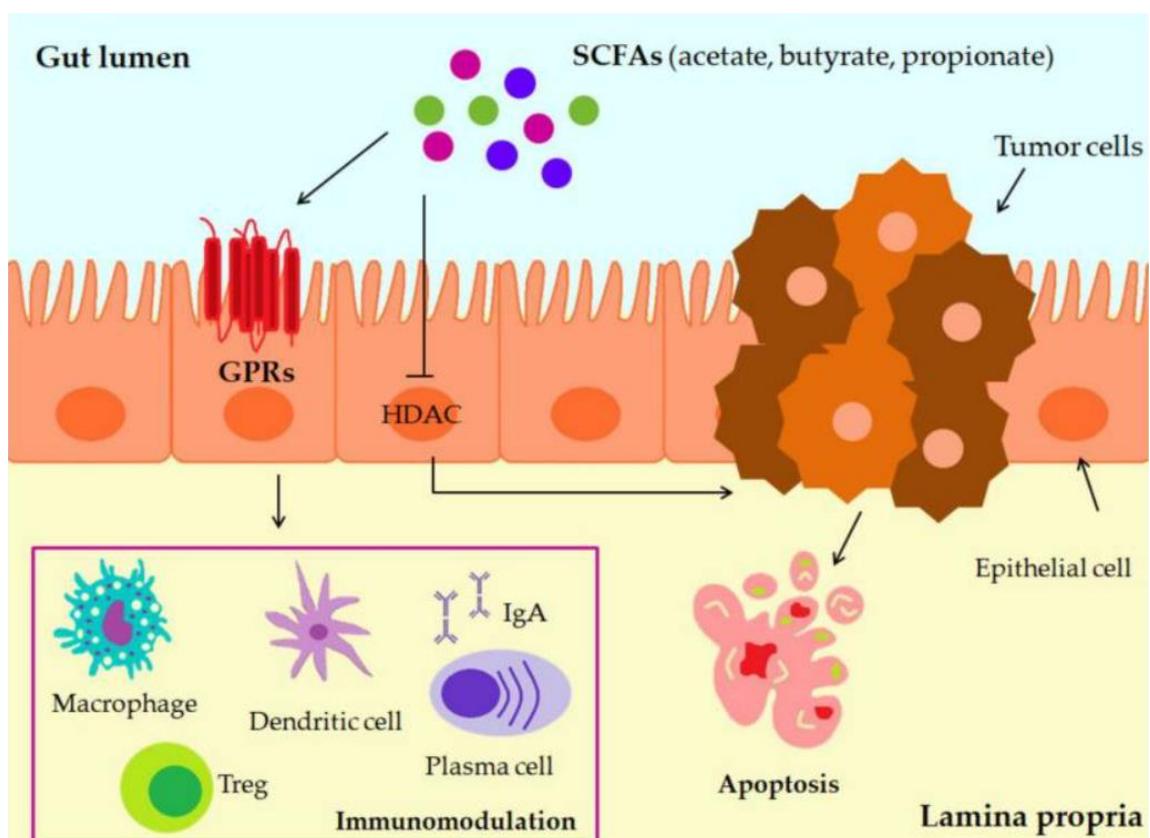


Figura 3. Efectos de los ácidos grasos de cadena corta en las células tumorales de cáncer colorrectal. Inmunomodulación y apoptosis (15).

Ciertas bacterias, sobre todo las bacterias lácticas relacionadas con los alimentos y bifidobacterias son capaces de sintetizar vitaminas de novo, como vitaminas del grupo B y vitamina K (23). Esta última se relaciona con el aprovechamiento de las proteínas para la biosíntesis de tejidos, lo que incluye a las células epiteliales.

El ácido linoleico conjugado (CLA), que es fabricado por ciertas bacterias a partir del ácido linoleico, ha demostrado tener un papel antiinflamatorio y promotor de la apoptosis en células cancerígenas colorrectales (35).

El indol y sus derivados, metabolitos de ciertas bacterias probióticas, ayudan a mantener la estabilidad del epitelio, e inhiben el crecimiento de bacterias patógenas (21).

Las bacterias beneficiosas dentro de la microbiota intestinal se localizan en la superficie del tracto intestinal, formando una barrera física que evita la adhesión y proliferación de bacterias dañinas. Este mecanismo de inhibición competitiva reduce la abundancia de bacterias dañinas y de sus metabolitos tóxicos, reduciendo así el daño que podrían causar a la mucosa intestinal. Algunos probióticos producen sustancias antimicrobianas como péptidos antimicrobianos y ácidos orgánicos que pueden matar directamente las bacterias dañinas y evitar que invadan la mucosa intestinal (21). Ciertas especies de la microbiota pueden activar citosinas antitumorales que degradan y eliminan carcinógenos (32). También, la interacción simbiótica entre la microbiota ayuda a mantener correctamente las uniones estrechas intercelulares del epitelio intestinal, esenciales para mantener su capacidad selectiva (37).

En lo referente a la inmunidad, se ha observado que la microbiota está estrechamente relacionada con el desarrollo tanto de la respuesta innata como la adaptativa tanto a nivel local como sistémico (21).

El sistema inmunológico intestinal puede dividirse en 2 partes, parte inductora y parte efectora. Los lugares inductores están constituidos por el tejido linfóide asociado al intestino (GALT), que a su vez es la parte más extensa y completa del sistema inmune, y los ganglios linfáticos mesentéricos que drenan el intestino. Mientras que las principales partes efectoras son el epitelio y la lámina propia. Se ha comprobado que la microbiota es esencial para la maduración de estos mecanismos. En modelos animales se ha comprobado que la ausencia de microbiota provoca un fallo en la maduración del GALT, placas de Peyer entre otros (24).

Como se ha indicado anteriormente, la función de la microbiota y sus metabolitos en la modulación de las respuestas inmunitarias es tanto local como sistémica. Esto ha llevado al surgimiento de investigaciones sobre los efectos del sistema inmunitario del cáncer y la respuesta terapéutica del inhibidor del punto de control inmunitario. El efecto inmunomodulador de la microbiota afecta al reconocimiento por el sistema inmune de las células cancerígenas, lo que puede evitar o propiciar, según haya o no disbiosis, la tumorigénesis y el reconocimiento de las células tumorales por el sistema inmune. Este efecto también está relacionado con la eficacia y aparición de efectos secundarios de varios procesos terapéuticos (25).

Algunos de los principales mecanismos inmunomoduladores por los que actúa la microbiota son la estimulación por parte de esta a las células del epitelio a secretar sustancias antimicrobianas y a la estimulación de las células dendríticas entéricas, las presentadoras de antígenos más potentes, con gran capacidad de reclutamiento de linfocitos T, B y células natural killer, además de ser importantes en la regulación de la autoinmunidad. La gran capacidad de las células dendríticas de presentar antígenos es especialmente importante, ya que pueden presentar antígenos de células apoptóticas cancerígenas, exacerbando la respuesta inmune antitumoral (37, 38)

Se ha observado una relación entre la microbiota y la expresión de microARN (mARN). Los mARN son pequeños ARN endógenos que regulan la expresión genética postranscripcionalmente (26, 27). Esta regulación parece ser bidireccional, regulando la microbiota la expresión de mARN y el mi ARN la expresión genética de la microbiota (26).

La regulación genética del mARN afecta a la proliferación, diferenciación, metabolismo y a la muerte celular. Los mARN desregulados potencialmente afectan la expresión génica en las vías de señalización asociadas al cáncer, lo que lleva al desarrollo y progresión del tumor. Además, los estudios también han demostrado una relación con la resistencia a los medicamentos contra el cáncer (26).

#### Funciones metabólicas perjudiciales de la microbiota

El estado inflamatorio un factor de gran impacto en la tumorigénesis. Se ha demostrado que la disbiosis provoca inflamación a nivel local y sistémico (28). Diversas especies que proliferan en situación de disbiosis generan sustancias que promueven la inflamación. Un ejemplo es el *Bacteroides Frágilis* enterotóxico, esta bacteria genera una toxina que aumenta la expresión de mediadores inflamatorios y se ha asociado con la aparición de lesiones premalignas como pólipos y cáncer colorrectal (28, 29).

Hay multitud de bacterias patógenas que pueden secretar toxinas que generen daño en el ADN o promuevan la inflamación. Un ejemplo de estas sustancias son las dilatoxinas citotóxicas, estas son un grupo de exotoxinas proteicas termolábiles secretadas por más de 30 bacterias patógenas (21).

Las bacterias de la microbiota patógenas y patógenas oportunistas pueden generar multitud de metabolitos genotóxicos que promuevan nuevas mutaciones en las células epiteliales de las zonas del tubo digestivo que colonizan que colonizan (21). Algunos ejemplos destacados son:

- El ácido desoxicólico (DCA), esta sustancia es un derivado de los ácidos biliares secundarios generados por algunas especies de la microbiota patógena. Promueve la aparición de cáncer colorrectal de varias maneras ya que no solo es mutagénico, si no que promueve un aumento de factores de crecimiento que facilitan el desarrollo del cáncer (21, 30).
- El óxido de trimetilamina (TMAO) es un derivado de la trimetilamina que es producida por algunas especies patógenas y que induce la inflamación y el estrés oxidativo (31).
- Los NOC son sustancias químicas que contienen grupos nitrosos, algunos de estos son las N-nitrosaminas y N-nitrosamidas. Estas sustancias tienen un gran potencial carcinogénico, asociándose con la aparición y desarrollo de cáncer en el tracto

gastrointestinal, como el cáncer colorrectal. EL mecanismo principal por el que estas sustancias actúan es la formación de ductos de NOC-ADN (32).

- El H<sub>2</sub>S es una sustancia que generan las bacterias reductoras de sulfato al metabolizar sulfato y otros compuestos azufrados. Esta sustancia reduce los enlaces disulfuro de la mucosa, lo que provoca el debilitamiento de esta barrera protectora y una mayor exposición del epitelio a bacterias y toxinas, esto también provoca un aumento de la inflamación (33). Por otro lado, algunos estudios le atribuyen el efecto contrario, la de prevenir la destrucción de la capa de moco y fomentar su reparación (34). Son necesarios más estudios para dilucidar claramente los efectos de esta sustancia.

En conclusión, la microbiota y todas las especies que la compone pueden ser motor de salud cuando esta esta balanceada y abundan las especies probióticas, o de enfermedad en situación de disbiosis.

## **2.2 El concepto de probiótico**

La palabra probiótico hace referencia a un preparado o producto que contiene cepas de microorganismos viables en cantidad suficiente como para alterar la microflora del huésped (por implantación o colonización) y que produce efectos beneficiosos en este. Esta definición abarca tanto productos que contienen microorganismos (por ejemplo, leches fermentadas) como preparados de microorganismos (por ejemplo, cápsulas o polvos).

## **2.3 efectos secundarios y complicaciones derivadas del tratamiento del cáncer colorrectal.**

### **2.3.1 Efectos secundarios y complicaciones asociados a la cirugía**

#### Fuga anastomótica colorrectal

Se trata de una comunicación entre los compartimentos intra y extraluminal consecuencia a un defecto de la integridad de la pared del intestino en la zona de una anastomosis entre el colon y el recto o entre colon y ano (42)

Una clasificación válida según su gravedad es:

- Grado A: no presenta síntomas clínicos y no requiere de ningún tratamiento extraordinario (42).
- Grado B: en este grado el paciente necesitará de intervenciones terapéutica específicas para tratar la fuga, aunque sin ser necesaria una reintervención quirúrgica. Algunos ejemplos de tratamiento son el uso de antibióticos, la colocación de un drenaje

pélvico o el lavado transanal. Este grado presenta complicaciones como dolor abdominal y pélvico, distensión abdominal y drenaje purulento e infecciones (42).

- Grado C: es el grado de mayor gravedad, requiriendo de una nueva reintervención quirúrgica. Algunos de las consecuencias de este grado de anastomosis son intenso dolor abdominal, fiebre, un mayor nivel de drenaje purulento o peritonitis (42).

#### Infección de herida quirúrgica

Las infecciones de herida quirúrgica son una complicación que aumenta la morbimortalidad de los procedimientos quirúrgicos, así como la estancia hospitalaria y el gasto económico (43). La prevalencia de esta complicación es variada y depende del lugar donde se haya realizado la cirugía, en el caso de la cirugía como tratamiento del cáncer colorrectal esta llega a ser del 26% (43, 44). Estas infecciones se deben a microorganismos patógenos que proliferan en las heridas generadas en la cirugía, estas infecciones pueden provenir de microorganismos que ya se encontraban en el medio donde se practicó la cirugía (colon en el caso que nos ocupa) o provenientes del exterior (43).

Según la localización de la infección, estas se clasifican en (45):

- **Superficial:** piel y tejido subcutáneo.
- **Profunda:** capas musculares y fascias.
- **De órgano-espacio:** infección en cualquier órgano o espacio distinto al lugar de incisión.

#### Síndrome de la resección anterior baja (LARS)

Este síndrome afecta hasta a un 60% de los pacientes de cáncer rectal sometidos a una cirugía de resección anterior baja (48). Este síndrome se define como la función intestinal alterada consecuencia de una resección rectal que afecta negativamente a la calidad de vida del paciente (47). Las consecuencias que abarca este síndrome son múltiples, siendo las más reseñables: (47,48)

- Incontinencia de gases y heces
- Urgencia
- Alta frecuencia de deposiciones
- Estreñimiento
- Efectos sobre la calidad de vida relacionados con la salud.

### Íleo postoperatorio/paralítico

Complicación muy común tras una cirugía abdominal que se resuelve por si sola 2 o 3 días tras la intervención, aunque puede llegar a durar más, pasando a llamarse íleo paralítico. Esta complicación se define como una hipomotilidad en el tracto gastrointestinal en ausencia de obstrucción intestinal mecánica (52,53).

Algunos de los síntomas asociados al íleo son (52,53):

- Distensión abdominal.
- Náuseas y vómitos.
- Flatulencia.

Además de que la alimentación oral estará muy limitada o directamente no recomendada hasta que el íleo se resuelva, pudiendo redundar en una mayor estancia hospitalaria y un enlentecimiento de la cicatrización de heridas (53).

### Estreñimiento

Esta es una alteración con una definición difusa y basada en sus síntomas. Según los criterios ROMA III el estreñimiento (o constipación en Latinoamérica) es una disminución del ritmo defecatorio menor a 3 veces por semana que se acompaña de diversas molestias defecatorias (54).

Esta condición no solo es causada por motivos quirúrgicos, de hecho, es bastante común en la población, con un promedio de prevalencia del 14,8% (54,55)

Ahondando en su definición dada por los criterios ROMA III, el estreñimiento se diagnostica si se dan al menos 2 de los siguientes síntomas por un periodo mínimo de 3 meses y habiendo empezado a aparecer 6 meses antes del diagnóstico (54,55).

- Deposiciones duras en >25% de las defecaciones
- Esfuerzo defecatorio en >25% de las defecaciones
- Sensación de evacuación incompleta en >25% de las defecaciones
- Sensación de obstrucción anorrectal y/o bloqueo en >25% de las defecaciones.
- Maniobras digitales para facilitar la defecación en >25% de las defecaciones
- < 3 evacuaciones por semana.
- Rara vez presencia de deposiciones sueltas sin el uso de laxantes
- Criterios insuficientes para la presencia de síndrome de intestino irritable.

El estreñimiento según su fisiopatología se divide puede ser primaria o idiopática debida a una alteración intrínseca de la función colónica y/o anorrectal, o como secundaria, como es el caso de la provocada por cáncer colorrectal y las intervenciones quirúrgicas (56).

El estreñimiento puede ser de tránsito lento (ritmo de paso de las heces por el colon disminuido), tránsito normal o por una obstrucción o disfunción del suelo pélvico o esfínteres.

El tratamiento farmacológico y dietético (dieta rica en fibra) son los tratamientos de elección para esta complicación.

### **2.3.2 Efectos secundarios y complicaciones asociados a la radioterapia**

#### Mucositis

La mucositis es una complicación común tanto en los tratamientos radioterápicos como quimioterápicos, aumentando su prevalencia si ambos se dan de manera concomitante (59).

Esta complicación se define como la expresión de una lesión inflamatoria y/o ulcerativa en la mucosa del tracto oral y/o gastrointestinal pudiendo comprender desde la boca hasta el ano (59).

La mucositis oral no será tratada, en este trabajo centrándonos en la gastrointestinal, especialmente en la zona colorrectal. A pesar de esto, por nombrar brevemente algunos síntomas derivados de la mucositis oral, esta causa dolor, anorexia, deshidratación, disfagia, disgeusia y malestar generalizado. Si se agrava el cuadro, puede llegar a generar disfagia permanente, acentuarse la disgeusia o aparecer caries (60).

Los principales síntomas a los que la mucositis gastrointestinal induce son diarrea, dolor abdominal, sangrado, fatiga, desnutrición, deshidratación, desequilibrio electrolítico e infecciones, pudiendo esta última desembocar en complicaciones potencialmente mortales (61). Algunos de estos síntomas pueden considerarse complicaciones secundarias a tratamientos oncológicos con entidad propia.

Estos síntomas no solo reducen la calidad de vida de los pacientes y su esperanza de vida, si no que pueden provocar una reducción de las dosis o directamente la interrupción del tratamiento, reduciendo la eficacia de los mismos (61)

El riesgo de mucositis se asocia a la modalidad, la intensidad y la vía de administración de la terapia contra el cáncer. En caso de la radioterapia, se ha visto que en pacientes sometidos a una radioterapia de dosis altas la incidencia es muy elevada, de hasta el 85% según la zona irradiada (59, 61).

La etiopatogenia de los efectos adversos provocados por la radioterapia es diversa. Por un lado, la radiación daña las células de epitelio intestinal, deteriorando sus funciones y permitiendo la entrada de patógenos y sus metabolitos, generando inflamación. Otro

mecanismo es que aumentan la presencia de especies reactivas de oxígeno, que dañan el ADN y otras estructuras de ciertas especies de la microbiota, provocando cambios en esta (62).

La radioterapia también causa disbiosis de manera directa, ya que las distintas especies que conviven en el intestino tienen distinta sensibilidad a la radiación ionizante, resultando en un cambio cualitativo y cuantitativo del perfil de microorganismos colonizadores. Se ha visto que la radiación ionizante genera una disminución de géneros bacterianos beneficiosos, como *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium* y aumentando la presencia de otros dañinos como *Fusobacteria* y *Proteobacteria* (63). Todo esto genera un ambiente proinflamatorio que promueve la aparición de mucositis.

Los criterios comunes para eventos adversos de la mucositis la dividen en 5 grados en orden ascendente de gravedad siendo el primero asintomático o con síntomas muy leves y el último la muerte (59).

- Grado 1: asintomático o sintomático leve, no necesaria intervención.
- Grado 2: dolor moderado, no interferencia con la ingesta oral. Se indica una modificación dietética.
- Grado 3: dolor intenso que interfiere con la ingesta oral.
- Grado 4: consecuencias potencialmente mortales. Se indica intervención urgente.
- Grado 5: muerte.

### Diarrea

La diarrea será tratada en mayor profundidad en el apartado de complicaciones en la quimioterapia. No obstante, al ser etiologías distintas, hay algunos puntos que aclarar respecto a la diarrea en la radioterapia.

La diarrea constituye la complicación más común de la radioterapia, haciéndose presente en hasta el 80% de los casos (73).

Esta se debe a las múltiples heridas que genera la radiación en el epitelio intestinal, que compromete a múltiples tipos de células y a las sustancias que estas excretan a la luz. El daño se acumula y compromete a todas las especies celulares que recubren la luz intestinal, que, a su vez compromete las sustancias que estas excretan a la luz y la permeabilidad intestinal. Esto genera un estado de inflamación disbiosis, un cambio en el intercambio de sustancias y el aumento de la velocidad del tránsito intestinal, todos estos cambios son los principales actores responsables de la diarrea en la radioterapia (73,74).

### Enteritis radica

La enteritis radica es un daño en el intestino delgado y/o grueso secundario a la radiación utilizada como tratamientos para combatir diversas enfermedades neoplásicas instauradas a

nivel del abdomen, la pelvis y el recto. Puede darse de forma aguda o crónica, pudiendo aparecer la forma crónica en un periodo que oscila entre 3 meses y 30 años tras la finalización del tratamiento (79).

Es un efecto secundario muy común, dándose hasta en un 90% de los pacientes sometidos a este tipo de intervenciones. La instauración de esta complicación, así como su gravedad y evolución dependen de factores como la duración, la dosis y la sensibilidad a la radiación (79).

Se ha postulado que la principal causa de la enteritis son las lesiones celulares a nivel de ADN que causa la radiación. LA radiación genera iones reactivos que forman radicales libres en el interior celular, dañando sus estructuras, en especial el ADN del núcleo. Esto no solo daña las células epiteliales, si no que también afecta a las células germinales, de ahí que la enfermedad pueda instaurarse mucho tiempo después de haber terminado el tratamiento.

Los síntomas de la enteritis rádica son

- Diarrea. Siendo el más común de todos, ya sea con o sin dolor.
- Dolor abdominal.
- Hemorragia intestinal.
- Obstrucción intestinal.
- Perforación intestinal.
- Fístulas.
- Malabsorción.
- Dolor rectal.
- Sangrado rectal secundario a ulceración.

### **2.3.3 Efectos secundarios y complicaciones asociados a la quimioterapia**

#### Mucositis

Todo lo dicho en el apartado de mucositis inducida por radioterapia es válido para la inducida por quimioterapia, aunque la etiología es distinta, el mecanismo fisiopatológico es prácticamente el mismo, es decir, se debe principalmente a especies reactivas de oxígenos que se generan y dañan las estructuras celulares, siendo especialmente crítico el daño al ADN celular (64)

Al igual que en la radioterapia, el efecto citotóxico de los diversos tratamientos quimioterápicos sobre la mucosa es uno de los principales responsables de la mucositis, afectando a la renovación del epitelio intestinal y provocando disbiosis (64).

#### Diarrea

La diarrea es una de las complicaciones asociadas a la quimioterapia más comunes. Los fármacos quimioterápicos que mayor incidencia de esta complicación generan son el 5-fluoracilo y el irinotecán, llegando a darse en un 50-80% de los pacientes tratados con ellos. Otros agentes, como la citarabina y el metotrexato en altas dosis también la producen, aunque en menor medida (67, 68).

La diarrea se define como un aumento del número de deposiciones, aumentando su frecuencia en comparación al número usual de deposiciones del sujeto y superando las 3 al día. Se acompaña de un cambio en la consistencia de las heces, haciéndose más pastosas-líquidas por el aumento de la proporción de agua y en la velocidad de tránsito (Bristol 5, 6 o 7). Las defecaciones suelen ir acompañadas de náuseas, dolor abdominal, flatulencias y sensación de urgencia (69).

La diarrea grave puede provocar anomalías electrolíticas, deshidratación, insuficiencia renal e insuficiencia circulatoria. Esta, además, si cursa con neutropenia puede llegar a derivar en sepsis, pudiendo llegar a ser fatal (67).

La diarrea es causada por el daño a la mucosa que provocan los tratamientos quimioterápicos, que impiden la correcta síntesis de ADN y ARN, enlenteciendo la formación de nuevas células, lo que afecta especialmente a tejidos de elevado ritmo de recambio como es el epitelio intestinal. A este daño se le añade la disbiosis, que genera una reducción de bacterias comensales beneficiosas en favor de otras menos beneficiosas, o directamente patógenas. Esto genera un daño en el epitelio que aumenta la permeabilidad intestinal, afectando al intercambio de sustancias y facilitando la penetración de patógenos al torrente sanguíneo (67).

Según su duración la diarrea se clasifica en (69):

1. **Diarrea aguda:** duración de 1 o 2 con resolución espontánea.
2. **Diarrea persistente:** duración de 2 a 4 semanas.
3. **Diarrea crónica:** duración superior a 4 semanas

Según los criterios de la OMS la clasificación de la gravedad de la diarrea según toxicidad es:

1. **Grado 1:** incremento de 2-3 deposiciones/día respecto al ritmo previo al tratamiento.
2. **Grado 2:** incremento de 4-6 deposiciones/día respecto al ritmo previo al tratamiento.
3. **Grado 3:** incremento 7-9 deposiciones/día respecto al ritmo previo al tratamiento o incontinencia defecatoria.
4. **Grado 4:** incremento  $\geq$  10 deposiciones día con necesidad de rehidratación.

### 3. JUSTIFICACIÓN

Este trabajo se sustenta en la necesidad de caracterizar de forma precisa el efecto coadyuvante y adyuvante de la microbiota en los diversos tratamientos oncológicos. Esto abarca la recuperación de las cirugías y las posibles complicaciones que se puedan generar como consecuencia de estas, y evitar o paliar los efectos secundarios de la radioterapia, la quimioterapia y la inmunoterapia.

Así mismo, se desarrollarán brevemente tanto las características del cáncer colorrectal como de la microbiota, haciendo hincapié en el efecto de la microbiota en la salud intestinal y los mecanismos por los que pueda ser un factor preventivo de los efectos secundarios de los tratamientos oncológicos. La inclusión de una definición breve de varios de los efectos secundarios causados por las distintas terapias anticancerígenas se ha considerado necesaria para la mejor comprensión de los efectos de los probióticos como tratamiento concomitante.

La finalidad última de este trabajo es ayudar a mejorar los resultados terapéuticos en pacientes con cáncer, así como su calidad de vida. De esta forma, este trabajo se enmarca dentro de los Objetivos de Desarrollo Sostenibles (ODS) como parte del *Objetivo 3: salud y bienestar – Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades*<sup>1</sup>. Una parte significativa de este objetivo indaga hacia cómo favorecer el acceso a servicios sanitarios esenciales de forma global, dado que la cobertura sanitaria es dispar en todas las regiones globales y, cuando se alcanza, la atención puede sufrir un déficit debido a cuestiones económicas.

En este sentido, la *terapéutica basada en microbios* como ha sido denominada en la bibliografía citada anteriormente, o el uso de probióticos de forma terapéutica ante enfermedades diagnosticadas, se determina como una terapia que cumple dos preceptos clave de cualquier atención sanitaria: es segura y es económica. Esto hace que su despliegue terapéutico sea más sencillo, dado que es costo-eficiente y costo-efectiva, y que como se verá posteriormente ayuda en la reducción de riesgos y mejora de calidad de vida de las personas afectadas de un cáncer colorrectal. De esta forma, este trabajo busca cumplir con las metas del ODS citado anteriormente: *3.4. Para 2030, reducir en un tercio la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante la prevención y el tratamiento y promover la salud mental y el bienestar* y *3.d Reforzar la capacidad de todos los países, en particular los países en desarrollo, en materia de alerta temprana, reducción de riesgos y gestión de los riesgos para la salud nacional y mundial.*

#### **Relación de este trabajo otros ODS:**

**Relación con el objetivo 1.** Fin de la pobreza. La enfermedad, en concreto el cáncer y los efectos secundarios derivados de los tratamientos contra este, genera mucha incapacidad, o

---

<sup>1</sup> Se puede consultar en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health/>

disminuye la capacidad de trabajo y de auto sustento del individuo, si bien en nuestro contexto hay muchas políticas que permiten paliar esto, sí que es inevitable un impacto económico en los enfermos que lo padecen, sobre todo los económicamente más vulnerables.

**Relación con el objetivo 8.** Trabajo decente y crecimiento económico: la enfermedad oncológica y sus tratamientos son, como se ha dicho anteriormente, muy incapacitantes. Esto disminuye las posibilidades del individuo de encontrar un trabajo con buenas condiciones y bien remunerado, además de impedirle medrar en este. Esta incapacidad también redundan en el capital humano del estado, que se ve resentido, lo que afecta a la economía de forma más global.

**Relación con el objetivo 9.** Industria, innovación e infraestructura: la propuesta terapéutica de esta revisión es bastante innovadora. La optimización del uso de probióticos necesita de mucho más estudio para dilucidar el cuándo, el cómo y cual o cuales cepas dar en cada tratamiento. Esto requiere una inversión en I+D, infraestructura y una industria farmacéutica que apueste por el desarrollo de este tipo de terapias como forma de optimizar el tratamiento antitumoral.

**Relación con el objetivo 16.** Paz, justicia e instituciones solidarias: en este caso, si en el objetivo anteriormente incluido se referenciaba a la industria farmacéutica, en este se pondrá en relieve la importancia de las instituciones públicas en el e I+D y la sanidad. Solo una inversión y organización eficiente de estos sistemas puede garantizar la justicia social en un estado de bienestar y de derecho. Por esto, estas competencias no deben, bajo ningún concepto, delegarse a instituciones privadas, si bien, en materia de investigación y sanidad, la convivencia entre lo público y lo privado no solo posible si no que en muchas ocasiones es deseable.

## 4. OBJETIVOS

### Objetivo general

Realizar una guía de probióticos para tratar los efectos secundarios propios de los distintos tratamientos antitumorales. Comprobando la evidencia actual para valorar su viabilidad y posible impacto en el futuro del tratamiento del cáncer como potencial tratamiento adyuvante o coadyuvante.

### Objetivos específicos

- Dar una idea general sobre el cáncer colorrectal, su epidemiología, etiología y fisiología.
- Definir la microbiota, su importancia metabólica y funcional para el organismo y su relación con el desarrollo del cáncer colorrectal y la prevención de posibles efectos secundarios de las terapias anticancerígenas.
- Caracterizar los principales efectos secundarios de los tratamientos antitumorales más utilizados.
- Generar una guía de probióticos con el objetivo de prevenir o atenuar los diferentes efectos secundarios de los tratamientos anticáncer.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

Los apartados desarrollados en este trabajo se han construido con el objetivo de contextualizar, describir y hacer comprensible el efecto coadyuvante de la microbiota y, por tanto, del uso de probióticos en el tratamiento del cáncer. A continuación, se definirá el proceso llevado a cabo para recabar información.

### 5.1 Búsqueda bibliográfica.

La búsqueda bibliográfica de este trabajo se desarrolló con el objetivo de obtener toda la bibliografía relevante para llevar a cabo el objetivo principal, siendo especialmente importante la caracterización de diversos efectos secundarios de los distintos tratamientos citostáticos para luego realizar una guía sobre la mejor manera de prevenirlos o reducir sus efectos sobre la calidad de vida de los pacientes, así como evitar la interrupción de las terapias por generar efectos secundarios intolerables.

El proceso de búsqueda bibliográfica se realizó mediante la opción de búsqueda avanzada que ofrece PubMed. Se identificaron los temas principales de la investigación en lenguaje natural y se trasladaron a descriptores MeSH. Se quiso indagar acerca de qué nutrición y/o probióticos se pueden utilizar en la prevención o tratamiento en adultos de la sintomatología inducida por tratamientos antineoplásicos en pacientes con cáncer colorrectal. Para ello, se realizó una tabla con todos los descriptores (relacionados con la temática de estudio) y con los booleanos de unión (AND, OR y NOT) para que la búsqueda fuese lo más rigurosa posible.

La estrategia definitiva puede observarse a continuación:

*("Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR "Colorectal Neoplasm" OR "Colorectal cancers" OR "Colorectal Cancer" OR "Colorectal carcinomas" OR "Colorectal carcinoma")) AND ("Therapy" OR Drug therapy OR "Chemotherapy" OR "drug treatment" OR "chemical treatment" OR "Drug therapies" OR "drug treatments" OR "chemical treatments" OR "surgery" OR "surgical treatment" OR "surgical treatments" OR "radiotherapy") AND ("microbiota" OR "gut microbiota" OR "gut microbioma") AND ("probiotic" OR "probiotics") AND ("side effects preventios" OR "side effect prevention" OR "side effects treatment" OR "side effect tratment" OR "side effects management" OR "side effect management").*

Como podrá verse en la figura 4 a continuación, se obtuvieron 54 resultados de trabajos publicados que entraban dentro de los criterios de búsqueda, de los cuales se seleccionaron finalmente 20, al considerarse su contenido adecuado para la realización de ciertos apartados de este trabajo. En primer lugar, se cribaron las referencias por título y resumen, eliminándose aquellas que claramente no son de interés o utilidad para la revisión. Este proceso fue completado por un único revisor (autor del trabajo) de forma independiente, sin conocer la

revista en que ha sido publicado la referencia ni el autor. Posteriormente, se comentaron las discrepancias de manera conjunta con otro revisor (tutor del trabajo).

Siguiendo estas directrices, un total de 22 referencias fueron excluidas para la realización del presente trabajo; tanto por ser parte de modelos animales, por tener idioma distinto a inglés/español, por ser revisiones o metaanálisis o guía de práctica clínica. En una segunda criba, 12 se excluyeron por tratar de una temática o bien distinta o bien de no interés para el objeto del estudio.

Los criterios de inclusión y exclusión utilizados se especificarán más adelante.

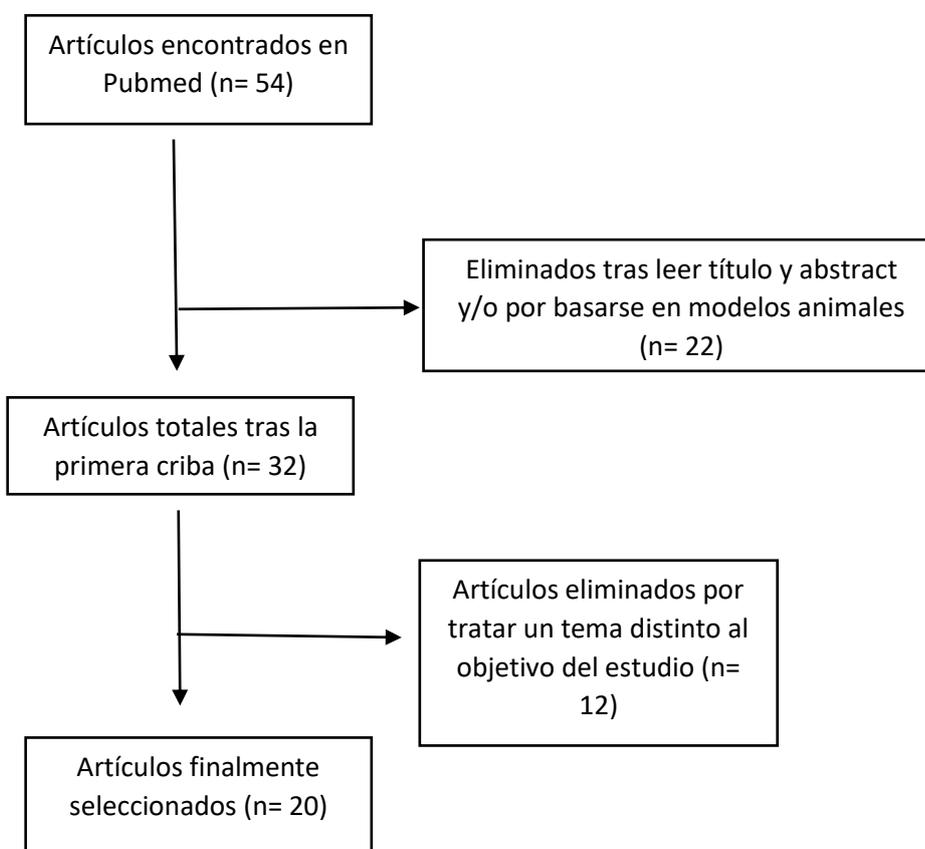


Figura 4. Diagrama de flujo en la elección de artículos. Elaboración propia.

## 5.2 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron los señalados en el procesado anterior:

- Metodología: Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o estudios experimentales prospectivos para evaluar el uso de probióticos en pacientes con CCR.
- Pacientes en edad adulta (>18 años).

- Publicados en inglés o español.
- Publicados en el periodo de 2014 al presente.

Se excluyeron todos los artículos.

- Aquellos estudios o entradas obtenidas que fueran repetidas.
- Con publicación anterior al 2014.
- Que, después de leer su abstract, se consideraron no interesantes para esta revisión por cumplir con un objetivo distinto al planteado o no ser estudios prospectivos o considerarse una metodología de baja calidad o fueran guías o comunicaciones a congresos.
- Metodología: ensayos animales, estudios retrospectivos o similares.
- Idiomas diferentes al inglés o español.

## 6. RESULTADOS

De los 13 estudios seleccionados para conformar esta guía del uso de probióticos en el manejo de complicaciones asociadas a los diversos tratamientos antitumorales, 7 han estado centrados en tratamientos quirúrgicos, estando 6 de ellos basados en exclusivamente en probióticos (46, 49, 51, 53, 54, 55) y uno que incluía tanto probióticos como prebióticos (tratamiento simbiótico) (56).

Por otro lado, 5 estudios se han centrado en las complicaciones asociadas a la radioterapia y/o la quimioterapia, estando 2 de ellos centrados en la quimioterapia adyuvante a cirugía (70, 72), otros 2 en la radioterapia, uno de ellos centrado en la radioterapia como terapia única (74) y el otro en radioterapia adyuvante a cirugía (75), y 1 estudio centrado en la radioterapia y quimioterapia coadyuvantes (76).

Por último, se añadió un estudio con el objetivo de caracterizar el efecto de los probióticos en la integridad de la pared intestinal mediante la valoración de su permeabilidad y translocación bacteriana (77).

En lo referente a los estudios relacionados con tratamientos quirúrgicos, aunque los resultados de todos ellos reflejan un beneficio del uso de probióticos en la prevención de los efectos secundarios propios de estas intervenciones, no todos fueron estadísticamente significativos. De todos ellos, el estudio de Kotzampassi et al (46) fue el que más significancia y para más complicaciones reflejó, mientras que, por ejemplo, en los estudios de Park et al (49) y Zhang et al (54), aunque todos los parámetros medidos mostraron una relación beneficiosa del consumo de probióticos respecto a la prevención de efectos secundarios quirúrgicos, ninguno fue estadísticamente significativo.

Del mismo modo, todos los estudios incluidos que valoraban la eficacia del uso de probióticos en radioterapia y quimioterapia reflejaron una relación preventiva de los probióticos frente a las complicaciones estudiadas. Destacan por la cantidad de complicaciones incluidas y su significación estadística los estudios de Huang et al (72) y Delia et al (75).

En el estudio que relacionó el uso de probióticos con la integridad de la pared intestinal, todos los parámetros estudiados se mejoraron con la intervención de probióticos de una forma estadísticamente significativa.

Los resultados se tratarán en mayor profundidad en el apartado discusión.

A continuación, se plantea la tabla de resultados de la revisión como Tabla 1.

Autor (año)	Tipo de estudio Tamaño y descripción de la muestra (N)	Complicación/efecto secundario a tratar	Intervención y seguimiento	Limitaciones	Resultados Conclusiones
Kotzampassi et al (2015) (46)	<p>Ensayo clínico aleatorizado (ECA)</p> <p>(N: 164)</p> <p>Grupo intervención (G.I.): 84</p> <p>Grupo control (G.C.): 80</p> <p>Población con CCR intervenida de cirugía colónica abierta con exéresis radical del tumor y anastomosis.</p> <p>G.I.: 27,5% hombres</p> <p>G.C.: 67,5% hombre</p> <p>Edad G.I.= 66,4 +/- 11,9 años.</p> <p>Edad G.C.= 65,9 +/- 11,5 años.</p>	<p>Incidencia complicaciones mayores postquirúrgicas.</p> <p>Fuga anastomótica postquirúrgica.</p> <p>Infección de herida quirúrgica</p>	<p>Contenido por cápsula:</p> <p><i>Lactobacillus acidophilus</i>. (1,75 x 10<sup>9</sup> UFC).</p> <p><i>Lactobacillus plantarum</i>. (0,5 x 10<sup>9</sup> UFC).</p> <p><i>Bifidobacterium lactis</i> (1,75 x 10<sup>9</sup> UFC).</p> <p><i>Saccharomyces Boulardii</i>. (1,5 x 10<sup>9</sup> UFC).</p> <p>.</p> <p><b>Posología:</b> 4 cápsulas 1 día antes de la intervención tras lavado de estómago y 1 cápsula 2 veces al día los 14 días después de la mismas. Vía oral excepto necesidad de nutrición enteral (N.E.).</p> <p><b>Seguimiento:</b> 30 días tras la operación.</p>	<p>Las recomendaciones actuales para las intervenciones quirúrgicas de esta naturaleza recomiendan el uso de técnicas laparoscópicas y desaconsejan el lavado de estómago previo a la intervención. Estas consideraciones no se tuvieron en cuenta, optando por métodos desactualizados.</p> <p>El estudio se interrumpió antes de alcanzar el cupo de participantes que se calculó para obtener una óptima significación estadística según el diseño original del mismo</p>	<p><b>Resultados:</b> Interrupción estudio debido a la eficacia de la intervención en comparación con el tratamiento del grupo control.</p> <p>Incidencia complicaciones mayores postquirúrgicas (26,8% vs 48,8% del G.C.) (P= 0,01)</p> <p>Incidencia fuga anastomótica (1,2% vs 8,8% del G.C.). (P= 0,031)</p> <p>Infección de sitio quirúrgico (7,1% vs 20,0% del G.C.). (P= 0,02)</p> <p>Se registró una menor estancia hospitalaria y un mayor tiempo desde la intervención y la aparición la primera complicación asociada a cirugía en el grupo de intervención.</p> <p><b>Conclusiones:</b> el uso de probióticos se presenta como un tratamiento adyuvante prometedor para la cirugía anterior de colorrectal.</p>

<p>Park et al (2020) (49)</p>	<p>ECA N (59) G.I. (29) G.C. (30)</p> <p>Pacientes &gt;18 años con adenocarcinoma en colon sigmoide confirmado histológicamente y seleccionados para resección anterior.</p> <p>G.I.: 65,52% hombres G.C.: 41,94% hombres</p> <p>Edad G.I.= 60 años Edad G.C.= 61,03 años</p>	<p>Síndrome de la resección anterior. Eventos adversos.</p>	<p>Contenido por cada toma de polvo: <i>Bifidobacterium animalis</i> (1 x 10<sup>8</sup> UFC). <i>Lactobacillus casei</i> (5x 10<sup>7</sup> UFC). <i>Lactobacillus plantarum</i> (5 x 10<sup>7</sup> UFC).</p> <p><b>Posología:</b> polvo oral 2 veces al día.</p> <p><b>Intervención:</b> de 1 semana antes de la cirugía y 3 semanas después de esta.</p> <p><b>Seguimiento:</b> de 1 semana antes de la cirugía a 4 semanas después.</p>	<p>No se comparó la intervención con un grupo sin intervención (placebo con prebióticos.</p> <p>No todos los resultados obtenidos tuvieron significación estadística.</p> <p>Falta de seguimiento a largo plazo.</p>	<p><b>Resultados:</b> el ARS se evaluó utilizando el cuestionario ARS establecido dando un puntaje más alto en los pacientes con placebo. (P=0,016)</p> <p>Incidencia de eventos adversos (EA) (33,3% vs 45,7% del G.C.)</p> <p>P (0,297)</p> <p>En el grupo de la intervención no hubo EA graves, mientras que en el placebo se registraron una fuga anastomótica y una diarrea incontrolable.</p> <p><b>Conclusiones:</b> los resultados sugieren que el uso de probióticos disminuye el impacto de la cirugía sobre la microbiota, promoviendo una correcta homeostasis y reduciendo el estado inflamatorio, reduciendo así complicaciones.</p>
<p>Aisu et al (2015) (51)</p>	<p>ECA N: (156) G.I. (75) G.C. (81)</p> <p>Pacientes &gt; 18 años afectados de cáncer colorrectal sometidos a cirugía electiva del tumor, operados por el mismo equipo de cirujanos de 2009 a 2013.</p> <p>G.I: 62,66% hombres G.C.: 54,32% hombres</p> <p>Edad G.I.= 68 +/- 13,8</p>	<p>Infección de herida quirúrgica</p>	<p>Nº especies por tableta: <i>Enterococcus faecalis</i>. (2 mg) <i>Clostridium butyricum</i>. (10 mg) <i>Bacillus mesentericus</i>. (10 mg).</p> <p><b>Posología:</b> 6 tabletas diarias.</p> <p><b>Intervención:</b> inicio 3-15 días precirugía y continuación postquirúrgica tras empezar a tomar agua.</p> <p><b>Seguimiento:</b> no especificado.</p>	<p>No se especifica el tiempo de seguimiento.</p> <p>Solo un resultado obtuvo significación estadística.</p>	<p><b>Resultados:</b> Casos de infección de herida quirúrgica superficial (6,7% vs 19,8% del G.C.). (P= 0,016)</p> <p>Casos de infección de herida quirúrgica profunda y órgano-espacio (2,7% vs 4,9% del G.C.). (P= 0,4)</p> <p><b>Conclusiones:</b> los únicos resultados estadísticamente significativos fueron en la prevención de las infecciones superficiales de herida quirúrgica, aun así, el resto de resultados sugirieron un efecto protector de los probióticos usados, aunque sin significancia estadística.</p> <p>Los resultados de este estudio indican un efecto protector del uso de la</p>

	Edad G.C.= 69,1+/-11,3				microbiota frente a complicaciones postquirúrgicas.
Tan et al (2016) (53)	<p>ECA</p> <p>N: (40)</p> <p>G.I. (20) G.C. (20)</p> <p>Pacientes &gt; 18 años afectados de cáncer colorrectal con una cirugía programada, inmunocompetentes, y sin infecciones previas</p> <p>G.I.: 55% hombres</p> <p>G.C.: 65% hombres</p> <p>Edad G.I.= 64,3 +/- 14,5.</p> <p>Edad G.C.= 68,4 +/- 11,9.</p>	<p>Íleo quirúrgico/paralítico</p> <p>Fuga anastomótica</p> <p>Infección de herida quirúrgica.</p>	<p>Contenido por cada toma de polvo:</p> <p>30 billones de UFC en total, no especificación individual.</p> <p><i>Lactobacillus acidophilus</i></p> <p><i>Lactobacillus casei.</i></p> <p><i>Lactobacillus lactis.</i></p> <p><i>Bifidobacterium bifidum.</i></p> <p><i>Bifidobacterium longum.</i></p> <p><i>Bifidobacterium infantis</i></p> <p><b>Posología:</b> 2 tomas diarias de polvo contenido en envoltorio de aluminio. Una en la mañana y otra en la tarde.</p> <p><b>Intervención:</b> 7 días inmediatamente anteriores a la operación.</p> <p><b>Seguimiento:</b> desde el inicio del procedimiento hasta el alta hospitalaria, teniendo un primer control cuando la función intestinal se considera recuperadas.</p>	<p>No concreta la cantidad de UFC por cepa, solo su peso.</p> <p>El objetivo principal del estudio es ver el efecto sobre el retorno a la función normal intestinal, que es el único parámetro estadísticamente significativo.</p>	<p><b>Resultados:</b> Retorno de la función intestinal normal (108,5 h vs 156,5 h en G.C.) (P= 0,022).</p> <p>Fuga anastomótica (5% vs 10% del G.C.) (P= 0,548)</p> <p>Infección de herida quirúrgica (5% vs 10%) (P= 0,548)</p> <p><b>Conclusiones:</b> según los resultados reflejados en el estudio, podemos concluir que, en el caso de la resolución del íleo, las cepas usadas parecen mejorar la normalización de los movimientos intestinales.</p>
Zhang et al (2012) (54)	<p>ECA</p> <p>N: (60)</p> <p>G.I. (30) G.C. (30)</p>	<p>Fuga anastomótica.</p> <p>Infección de herida quirúrgica</p>	<p>Contenido por cápsula:</p> <p>2,1 x 10<sup>7</sup> UFC</p> <p><i>Bifidobacterium longum.</i> (2,1 x 10<sup>7</sup></p>	<p>Los probióticos se dan por solo 3 días y antes de la</p>	<p><b>Resultados:</b> Incidencia de fugas anastomóticas (0% vs 6,6% del G.C.) (P= 0,492)</p> <p>Incidencia de infección por herida</p>

	<p>Pacientes diagnosticados de adenocarcinoma colorrectal seleccionados para una cirugía de resección laparoscópica.</p> <p>G.I.: 33,33% hombres G.C.: 46,66% hombres</p> <p>Edad G.I.= 67,5 Edad G.C.= 61,5</p>		<p>UFC).</p> <p><i>Lactobacillus acidophilus.</i> (2,1 x 10<sup>7</sup> UFC).</p> <p>Enterococcus faecalis (2,1 x 10<sup>7</sup> UFC).</p> <p><b>Posología:</b> 3 cápsulas vía oral 3 veces al día.</p> <p><b>Intervención:</b> 3 días antes de la cirugía (días -5 a -3).</p> <p><b>Seguimiento:</b> del día 6 antes de la intervención ( -6) hasta el día 9 tras la intervención (+9).</p>	<p>intervención, por lo que el estrés de la preparación para la cirugía, la propia cirugía y el postoperatorio afectarán a la cantidad de microorganismos del probiótico que puedan colonizar eficazmente el intestino.</p> <p>No genera resultados estadísticamente significativos.</p>	<p>quirúrgica (3,3% vs 13,3% del G.C.) (P= 0,353)</p> <p><b>Conclusiones:</b> no podemos afirmar que este procedimiento de administración ni estas cepas generen ningún beneficio para los pacientes sometidos a una cirugía electiva colorrectal. No obstante si hay indicios de un posible efecto positivo, tal vez una administración más sostenida en el tiempo que incluya el postoperatorio arroje mejores resultados.</p>
<p>Bajramagic et al (2019) (55)</p>	<p>ECA</p> <p>N: (78)</p> <p>G.I. (39) G.C. (39)</p> <p>Pacientes adenocarcinoma colorrectal patológicamente comprobado en estadio 3, sin comorbilidades cardiacas ni neurológicas significativas, con un índice de Karnofsky <math>\geq</math> 80 y una puntuación ASA <math>\leq</math> 3</p> <p>No más información sobre la población de estudio disponible.</p>	<p>Fuga anastomótica.</p> <p>Infección de herida quirúrgica.</p> <p>Íleo</p> <p>Absceso intraabdominal</p>	<p>Contenido por cápsula: no especificado.</p> <p><i>Lactobacillus acidophilus.</i></p> <p><i>Lactobacillus casei.</i></p> <p><i>Lactobacillus plantarum.</i></p> <p><i>Lactobacillus rhamnosus.</i></p> <p><i>Bifidobacterium lactis.</i></p> <p><i>Bifidobacterium bifidum.</i></p> <p><i>Bifidobacterium breve.</i></p> <p><i>Streptococcus thermophilus</i></p> <p><b>Posología/intervención:</b> 2 cápsulas/día desde el día 3 postoperatorio durante 30 días. Luego 1 cápsula diaria 2</p>	<p>No se informa de las características de la población.</p> <p>No se informa de la cantidad de UFC de cada especie suministrada en el probiótico.</p> <p>De todos los parámetros estudiados, solo el íleo es estadísticamente significativo.</p>	<p><b>Resultados:</b> Fuga anastomótica (5,1% vs 12,8%) (P= 0,431).</p> <p>Infección de herida quirúrgica (28,2% vs 35,9%) (P=0,682)</p> <p>Íleo (2,6% vs 23,1%) (P= 0,007)</p> <p>Absceso intraabdominal (12,8% vs 17,9%) (P= 0,530)</p> <p><b>Conclusiones:</b> aunque la incidencia de todas las complicaciones fue menor en el grupo intervenido con probióticos, solo en el íleo se obtuvieron resultados estadísticamente significativos. Los resultados sugieren una relación preventiva entre los probióticos y ciertas complicaciones derivadas de la quimioterapia, siendo el caso del íleo el único que resulta verdaderamente</p>

			semanas al mes hasta hacer el año. <b>Seguimiento:</b> durante la duración de la intervención.		relevante.
Flesch et al (2017) (56)	ECA N: (91) G.I. (49) G.C. (42)  Pacientes con adenocarcinoma colorrectal histológicamente comprobado seleccionados para cirugía electiva potencialmente curativa.  G.I.: 45,2% masculino G.C.: 36,7% masculino  Edad G.I.= 64,5 Edad G.C.= 61,1	Infección de herida quirúrgica.	Contenido por sobre: <i>Lactobacillus acidophilus.</i> (10 <sup>9</sup> UFC). <i>Lactobacillus rhamnosus.</i> (10 <sup>9</sup> UFC). <i>Lactobacillus paracasei.</i> (10 <sup>9</sup> UFC) <i>Bifidobacterium lactis.</i> (10 <sup>9</sup> UFC)  En este caso se añadieron 6 g de fructooligosacáridos (FOS) tanto al probiótico como al placebo. <b>Posología:</b> 2 sobres 2 veces al día. <b>Intervención:</b> 5 días antes de la cirugía y 14 tras la misma. <b>Seguimiento:</b> no especificado	Seguimiento no especificado fueron sometidos a  Este estudio incluye tanto cirugías abiertas como por laparoscopia, no haciendo distinción entre estos dos grupos en los resultados. No obstante, si se refleja en los resultados que la mayoría de las complicaciones infecciosas se dieron en pacientes sometidos a cirugía abierta.	<b>Resultado:</b> Infección por herida quirúrgica (2,04% vs 18,36% del G.C.) (P= 0,002)  <b>Conclusiones:</b> los resultados del estudio sugieren que la suplementación con probióticos mas prebiótico (simbiótico) prevén las infecciones por herida quirúrgica en pacientes sometidos a cirugía colorrectal electiva.
Österlund et al (70) (2007)	ECA N (150) G.I. :(98) G.C.: (52)  Pacientes de 18- 75 años con cáncer colorrectal confirmado histológicamente,	Diarrea inducida por quimioterapia.  Malestar abdominal	Contenido por cápsula: <i>Lactobacillus rhamnosus GG.</i> (1-2 x 10 <sup>10</sup> UFC)  Mas suplemento 11 g de goma aguar. <b>Posología:</b> 1 cápsula 2 veces al día + 1 complemento diario de	Los pacientes incluidos en este no tuvieron todos los mismos regímenes de quimioterapia. A una mitad n (75) se les administró el régimen de Mayo y a la otra el simplificado	<b>Resultado:</b> diarrea inducida por quimioterapia (22% vs 37% del G.C.). (P= 0,027)  Malestar abdominal (59% vs 75% del G.C.) (P= 0,058)  <b>Conclusiones:</b> el grupo tratado con probióticos tuvo una reducción estadísticamente significativa de las

	<p>extirpado exitosamente y sin metástasis detectadas. Los participantes debían conservar una correcta función de la médula ósea, hígado y riñones.</p> <p>G.I.: 48% hombres G.C.: 52% hombres</p> <p>Edad G.I.= 61 Edad G.C.= 57</p>		<p>goma aguar 8 días al mes.</p> <p><b>Intervención:</b> probiótico 24 semanas de tratamiento quimioterápico. 8 días al mes (7-14 de tratamiento) 1 suplemento de goma aguar diario.</p> <p><b>Seguimiento:</b> misma duración que intervención.</p>	<p>de De Gramont. Ambos resultando en distintas incidencias que aunque arrojan los mismos resultados al someterse a la suplementación con probióticos, disminuye la comparabilidad del grupo.</p>	<p>complicaciones derivadas de la quimioterapia analizadas. Esto refuerza la idea de que los probióticos son un eficaz tratamiento coadyuvante en pacientes sometidos a estos tratamientos.</p>
Huang et al (2023) (72)	<p>ECA N (100) G.I.: (50) G.C.: (50)</p> <p>Pacientes de 40-70 años con cáncer colorrectal comprobado histológicamente que fueran a someterse a una cirugía electiva con quimioterapia adyuvante programada. Los pacientes no debían tener deficiencias cardiacas, renales, hepáticas, ni pulmonares graves, tampoco enfermedades metabólicas. No debían tener metástasis detectadas.</p> <p>G.I.:58% hombres</p>	<p>Diarrea Estreñimiento Distensión abdominal Dolor abdominal Reflujo ácido Náuseas</p>	<p>Contenido por tableta:</p> <p><i>Bifidobacterium infants.</i> (0,5 x 10<sup>6</sup> UFC).</p> <p><i>Lactobacillus acidophilus.</i> (0,5 x 10<sup>6</sup> UFC).</p> <p><i>Enterococcus faecalis.</i> (0,5 x 10<sup>6</sup> UFC).</p> <p><i>Bacillus cereus.</i> (&gt;0,5 x 10<sup>5</sup> UFC).</p> <p><b>Posología:</b>1 cápsula 3 veces al día.</p> <p><b>Intervención:</b> comienzo 3 días tras la cirugía y hasta la finalización del primer ciclo de quimioterapia (6 semanas aproximadamente).</p> <p><b>Seguimientos:</b> duración de la intervención</p>	<p>Tanto la intervención como el seguimiento solo se llevaron a cabo hasta la finalización de primer ciclo de quimioterapia. Alargarlo a mas ciclos habría sido interesante para ver el resultado de la intervención a más largo plazo.</p>	<p><b>Resultados:</b> diarrea (16% vs 40 del G.C) (P= 0,008).</p> <p>Estreñimiento (8% vs 28% del G.C.) (P= 0,019).</p> <p>Distensión abdominal (5% vs 14% del G.C.) (P= 0,041).</p> <p>Dolor abdominal (6% vs 12% del G.C) (P= 0,025).</p> <p>Reflujo ácido (4% vs 12% del G.C.) (P= 0,169).</p> <p>Náuseas (22% vs 34% del G.C.) (P= 0,181).</p> <p><b>Conclusiones:</b> este estudio mide la incidencia de muchas complicaciones asociadas a la quimioterapia, siendo la relación entre el consumo de probióticos y su prevención estadísticamente significativa en muchos casos, sobre todo para la diarrea. Este estudio genera una perspectiva muy positiva respecto al uso</p>

	G.C.:48% hombres Edad G.I.= 57,7+/- 11,9 Edad G.C.= 62,1 +/- 10,5				de probióticos como terapia coadyuvante en el tratamiento del cáncer, y más concretamente en la quimioterapia.
Demers et al (2013) (74)	ECA N (229) G.I.1: (81) G.I.2: (59) G.C.: (89)  Pacientes mayores de 18 años con cáncer pélvico (ginecológico, prostático o rectal) que fueran a recibir radioterapia de una intensidad mínima de 40 Gy a nivel pélvico con o sin intervención quirúrgica  G.I.1: 72% hombres G.I.2: 66% hombres G.C.: 63% hombres  Edad G.I.1= 61,4 Edad G.I.2= 62 Edad G.C.= 60	Diarrea grado 2, 3 o 4	Contenido por cápsula:  <i>Lactobacillus acidophilus</i> . (G.I.1: 1,3 x 10 <sup>9</sup> UFC- G.I.2: 10 <sup>10</sup> UFC).  <i>Bifidobacterium longum</i> . (G.I.1: 1,3 x 10 <sup>9</sup> UFC- G.I.2: 10 <sup>10</sup> UFC).  <b>Posología:</b> placebo y grupo de dosis estándar G.I.1 recibieron 1 cápsula 2 veces en semana. El grupo de dosis alta 1 cápsula 3 veces al día.  <b>Intervención:</b> desde el día 1 dl inicio del tratamiento con radioterapia hasta su finalización.  <b>Seguimiento:</b> desde el día 1 de tratamiento con radioterapia hasta dos semanas después de la finalización del mismo.		<b>Resultados:</b> diarrea en intervenidos quirúrgicamente (78,1% G.I.1 vs 77,8% G.I.2 vs 96,5% del G.C.) (P=0,05).  Diarrea en no intervenidos quirúrgicamente (53% G.I.1 vs 61% G.I.2 vs 70,3% del G.C.) (P= 0,66).  <b>Conclusiones:</b> solo en los pacientes intervenidos quirúrgicamente ha habido significación estadística, Aunque la diferencia de incidencia de diarrea entre el grupo de intervención estándar y el de dosis alta es más baja de la esperable, entre los grupos intervenidos y el placebo vemos una diferencia notable.  Aunque en el caso de los no intervenidos quirúrgicamente no se alcanzó una significación estadística, podemos observar que la incidencia ente los no intervenidos fue llamativamente inferior que en los intervenidos.
Delia et al (2007) (75)	ECA N (490)	Diarrea Diarrea grado 3 o 4 Número de	Contenido por sobre:  Probiótico VSL#3	La información sobre la muestra es muy escueta, excepto el número de participantes de G.I.	<b>Resultados:</b> diarrea (31,6% vs 51,8% del G.C) (P < 0,001).  Diarrea de grado 3-4 (1,4% vs 55,4% del

	<p>G.I.: 245</p> <p>G.C.: 245</p> <p>Pacientes de cáncer de colon sigmoides, recto y cuello uterino sometidos a radioterapia adyuvante postquirúrgica.</p>	<p>deposiciones diario</p>	<p><i>Lactobacillus casei.</i></p> <p><i>Lactobacillus plantarum.</i></p> <p><i>Lactobacillus acidophilus.</i></p> <p><i>Lactobacillus delbruekii subsp. Bulgaricus.</i></p> <p><i>Bifidobacterium longum</i></p> <p><i>Bifidobacterium breve.</i></p> <p><i>Bifidobacterium infantis</i></p> <p><i>Streptococcus salivarius subsp. Thermophilus.</i></p> <p>En total 4,5 x 10<sup>11</sup> UFC/g</p> <p><b>Posología:</b> 1 sobre 3 veces al día.</p> <p><b>Intervención:</b> durante la duración de la radioterapia.</p> <p><b>Seguimiento:</b> hasta un mes después de terminar la radioterapia</p>	<p>y G.C. no se aportan más datos.</p> <p>Se informa de que el tratamiento probiótico duró todo lo que duró el tratamiento radioterápico pero no el lapso de tiempo que este último comprendió.</p>	<p>G.C.) (P &lt; 0,001).</p> <p>Número de deposiciones/día (5,1+/-3 vs 14,7 +/- 6 del G.C.) (P &lt; 0,001).</p> <p><b>Conclusiones:</b> los resultados de este trabajo indican con gran validez estadística la relación preventiva entre la intervención y la diarrea inducida por radiación.</p>
<p>Chitapanarux et al (2010) (76)</p>	<p>ECA</p> <p>N (63)</p> <p>G.I.: 32</p> <p>G.C.: 31</p> <p>Pacientes de entre 18 y 65 años con cáncer de células escamosas de cuello uterino que fueran a recibir</p>	<p>Diarrea grado 1.</p> <p>Diarrea grado 2-3.</p> <p>Uso de medicamentos antidiarreicos.</p> <p>Heces no formes</p>	<p>Contenido por cápsula:</p> <p><i>Lactobacillus acidophilus.</i> (10<sup>9</sup> UFC).</p> <p><i>Bifidobacterium bifidum.</i> (10<sup>9</sup> UFC).</p> <p><b>Posología:</b> 2 cápsulas 2 veces al día mañana y tarde antes de las comidas.</p>	<p>No informa del tiempo que los pacientes estuvieron recibiendo radioterapia, por lo que no se sabe exactamente el tiempo que duró la intervención y el seguimiento. No obstante, si se refleja</p>	<p><b>Resultados:</b> diarrea grado 1 (91% vs 55% del G.C) (P= 0,03)</p> <p>Diarrea grado 2-3 (3% vs 45% del G.C) (P= 0,03).</p> <p>Uso de medicamentos antidiarreicos (9% vs 32% del G.C.) (P &lt; 0,001).</p> <p>Heces no formes (19% vs 65% del G.C.). (P= 0,08).</p>

	<p>radioterapia de pelvis completa de haz externo y braquiterapia más cisplatino semanal 40 mg/m<sup>2</sup>, con estado funcional ECOG 0-1 y anti-VIH negativo.</p> <p>G.I.: 100% mujeres</p> <p>G.C.: 100% mujeres</p> <p>Edad G. I.= 48</p> <p>Edad G.C.= 52</p>		<p><b>Intervención:</b> desde 7 días antes del inicio de la radioterapia hasta su finalización.</p> <p><b>Seguimiento:</b> mismo que de intervención.</p>	<p>que la intervención con cisplatino duró 6 semanas durante la quimioterapia.</p> <p>Este estudio se realizó en pacientes de cáncer de cuello uterino, no colorrectal. Se ha seleccionado debido a los paralelismos que hay en los tratamientos radiológicos a la altura de la pelvis.</p>	<p><b>Conclusiones:</b> la mezcla de <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> aportada en las dosis y frecuencia prescritas en la intervención se ha asociado positivamente y de manera estadísticamente significativa a la prevención de la diarrea generada por la quimiorradioterapia. Aunque la generación de heces informes no generó un resultado estadísticamente significativo, sí que sugiere una confirmación del resto de resultados.</p>
Liu et al (2011) (77)	<p>ECA</p> <p>N (100)</p> <p>G.I.: (50)</p> <p>G.C.: (50)</p> <p>Pacientes de entre 25-75 años con cáncer colorrectal confirmado mediante biopsia y análisis histológico. Con una colectomía radical planeada y sin metástasis.</p> <p>G.I.: 56% hombres.</p> <p>G.C.: 62% hombres.</p> <p>Edad G.I.= 65,3 +/- 11</p> <p>Edad G.C.= 65,9 +/- 9,9</p>	<p>Translocación bacteriana.</p> <p>Permeabilidad intestinal 3<sup>o</sup> tras operación</p> <p>Permeabilidad intestinal 10<sup>o</sup> día tras operación.</p> <p>Resistencia transepitelial <math>\alpha</math> y flujo de peroxidasa de rábano picante <math>\beta</math> (HRP) de la mucosa del colon</p> <p>Cultivo bacteriano de sangre y tasa positiva de ADN microbiano 3 días tras operación</p>	<p>Contenido por cápsula:</p> <p><i>Lactobacillus plantarium</i>. (<math>\geq 10^{11}</math> UFC).</p> <p><i>Lactobacillus acidophilus</i>. (<math>\geq 7 \times 10^{10}</math> UFC).</p> <p><i>Bifidobacterium longum</i> (<math>\geq 5 \times 10^{10}</math> UFC)</p> <p><b>Posología:</b> el total de bacterias administradas al G.I. fue de 2 g/día, o lo que es lo mismo, 2,6 x 10<sup>14</sup> UFC.</p> <p><b>Intervención:</b> 6 días antes de la operación y 10 tras esta.</p> <p><b>Seguimiento:</b> los 16 días de duración de la intervención.</p>	<p>Podríamos considerar como limitación el hecho de que este artículo no trata directamente el tema objetivo de este trabajo. No obstante, se incluye para caracterizar en mayor profundidad algunos de los efectos beneficiosos del uso de probióticos en el tratamiento del cáncer, más concretamente del tratamiento quirúrgico, en un modelo in vivo.</p>	<p><b>Resultados:</b> translocación bacteriana (18% vs 28% del G.C.) (P= 0,01)</p> <p>Permeabilidad intestinal 3<sup>o</sup> tras operación (índices L/M <math>4,23 \pm 0,08</math> vs <math>0,23 \pm 0,06</math> en comparación preoperatorios <math>0,17 \pm 0,04</math> vs <math>0,19 \pm 0,19</math>) (P&lt; 0,05).</p> <p>Permeabilidad intestinal 10<sup>o</sup> día tras operación (<math>0,18 \pm 0,03</math> vs <math>0,22 \pm 0,04</math>) (P=0,04)</p> <p>Resistencia transepitelial de la mucosa (<math>18,4 \pm 5,1 \Omega/\text{cm}^2</math> vs <math>13,7 \pm 4,2 \Omega/\text{cm}^2</math> de G.C.) (P&lt;0,05).</p> <p>Flujo de HRP en colon (<math>0,61 \pm 0,15\%</math> vs <math>1,13 \pm 0,27\%</math> en G.C.) (P&lt; 0,005)</p> <p>Cultivo bacteriano de sangre 3 días tras operación (14% vs 30% del G.C.) (P&lt; 0,005).</p> <p>Tasa positiva de ADN microbiano 3 días después operación (14% vs 26% en</p>

					<p>G.C.) (<math>P &lt; 0,05</math>)</p> <p><b>Conclusiones:</b> según los resultados obtenidos y que se apoyan en una buena significación estadística, los cultivos utilizados, en la cantidad y tiempo en la que se han administrado parecen mejorar la permeabilidad intestinal. La competencia con cepas patógenas y la síntesis de AGCM son algunos de los mecanismos que podrían explicar este efecto, y que se han caracterizado anteriormente en este trabajo.</p>
--	--	--	--	--	---

Tabla 1. Resultados tras la búsqueda bibliográfica.

## 7. DISCUSIÓN

Como se pudo observar, las complicaciones asociadas a los tratamientos del cáncer colorrectal son múltiples y pueden aparecer en variedad de grados. Estas complicaciones son responsables no solo de una considerable pérdida de calidad de vida para los enfermos, sino de parte de la mortalidad asociada al cáncer. En este contexto, el desarrollo de estrategias de prevención o atenuación de estos síntomas secundarios a los tratamientos anticancerígenos cobra una importancia crucial.

Se ha demostrado que el cáncer y los diversos tratamientos contra este afectan a la composición de la microbiota intestinal. Esta, a su vez, es responsable del mantenimiento de la homeostasis y la integridad de la barrera intestinal, además de actuar como modulador de la inmunidad e inflamación (65). Además, los cultivos probióticos compiten por el nicho ecológico con microorganismos patógenos, cuyo crecimiento es además inhibido por la producción de ácidos grasos orgánicos (lactato, propionato, butirato y acetato), lo que refuerza los mecanismos naturales de defensa del organismo (21, 58).

También se ha visto que la composición de la microbiota afecta al peristaltismo, por lo que ciertas especies pueden ayudar a reducir el tiempo de íleo (57).

Según los resultados hallados en los diversos estudios recogidos en este trabajo, observamos una reducción de la morbilidad general en los pacientes tratados con probióticos frente a los que no, no obstante, varios de los resultados obtenidos no tienen suficiente significación estadística. A pesar de esto, hay suficientes resultados para considerar a los probióticos como una opción terapéutica prometedora.

### **Probióticos en la cirugía colorrectal**

En lo referente a la incidencia general de complicaciones postquirúrgicas, en el estudio de Kotzampassi et al (46) se vio una menor incidencia en el grupo intervención respecto al que tomó placebo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

La relación entre la suplementación con probióticos y la fuga anastomótica fue tratada en diversos estudios incluidos. Solo en el estudio de Kotzampassi et al (46) se encontró una relación positiva estadísticamente significativa entre el uso de probióticos y la prevención de esta complicación. Aunque los estudios de Tan et al (53), Zhang et al (54) y Bajramagic et al (55) encontraron una correlación entre la prevención de la fuga anastomótica y el uso de probióticos, esta no fue estadísticamente significativa.

La infección de herida quirúrgica se incluyó en 6 de los ECA utilizados en este trabajo, siendo la complicación quirúrgica más estudiada de todas las incluidas. En este caso, los

estudios de Kotzampasi et al (46), Ajsu et al (51) y Flesch et al (56) encontraron una relación estadísticamente significativa entre la administración de probióticos y la prevención de esta complicación. En el caso de Tan et al (53), Zhang et al y Barjamagic et al (55) aunque se encontró una relación preventiva, esta no fue estadísticamente significativa.

En lo referente a la prevención del síndrome de resección anterior, el estudio de Park et al (49) encontró una relación estadísticamente significativa entre el uso de probióticos y una mejor calidad de vida asociada a este síndrome.

En el trabajo de Bajramagic (55) et al se midió la prevalencia de abscesos intraabdominales postquirúrgicos y el uso de probióticos, dando una relación preventiva pero no estadísticamente significativa.

Los parámetros para medir la eficacia de la intervención con probióticos en el íleo fueron distintos en las 2 revisiones incluidas que lo trataron. Por un lado, Tan et al (53) midieron el tiempo que tardó en retornar la función intestinal normal, hallando una relación estadísticamente significativa entre el uso de la suplementación con probióticos y una vuelta a la función normal temprana. En cambio, Bajramagic (55) et al midieron la prevalencia del íleo en la población de estudio, encontrando una relación protectora y estadísticamente significativa entre la suplementación con probióticos y la prevención del íleo.

Todos los estudios encontraron una relación positiva entre el uso de probióticos y la reducción de la prevalencia-gravedad de las complicaciones asociadas a cirugía colorrectal, aunque no todos los resultados fueron estadísticamente significativos. Esto puede deberse a las diferencias entre los distintos procedimientos de los estudios y el número y características de los sujetos que forman parte de las distintas muestras. A pesar de esto, podemos decir que la intervención con probióticos como terapia es prometedora.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo coinciden con los de Dikeochoa et al (80) en su revisión sistemática, donde en 4 de los 23 ECA que lo conforman incluyeron la relación entre probióticos y la incidencia de infecciones en herida quirúrgica, hallando una relación protectora en todos los casos, aunque solo fue estadísticamente significativa en 2. En este estudio también se encontró una relación entre el tiempo de duración de la intervención con probióticos y su eficacia, observando un mejor resultado en los pacientes que los tomaron al menos 7 días antes y después de la cirugía

Los resultados obtenidos por Wierzbicka et al (81) y Amitai et al (82) en sus revisiones también apoyan las observaciones hechas en el presente trabajo. En el primero, 1 estudio de los 6 que se incluyeron caracterizó la relación entre el uso de probióticos y la prevención de la infección de sitio quirúrgico, observándose una reducción en la incidencia de esta complicación en los pacientes a los que se les suministró el probiótico estadísticamente significativa. También, 2 en artículos de este trabajo se observó una reducción del íleo paralítico estadísticamente significativa en el grupo de intervención.

En el segundo, un metaanálisis de 9 de los 16 ECA incluidos en la revisión encontró una relación protectora estadísticamente significativa entre la administración de probióticos y la prevención de la infección en herida quirúrgica. Otros resultados relevantes obtenidos en este estudio fueron el establecimiento de una relación preventiva estadísticamente significativa entre el uso de probióticos y la prevención de la septicemia, que se observó en 5 ECA, y la relación preventiva entre el uso de simbióticos y la diarrea, que se caracterizó en un metaanálisis que incluía 4 artículos, también con significación estadística. El uso de probióticos para la prevención del íleo también se estudió, estando incluido en 4 de los artículos, estos encontraron una relación estadísticamente significativa entre la intervención con probióticos y su prevención, observando una recuperación temprana de la motilidad en los pacientes del grupo de intervención.

Araujo et al (83), en su revisión sistemática compuesta de 16 ECA, también encontraron una relación estadísticamente significativa entre el uso de probióticos y la prevención del íleo en 2 de los 3 estudios que incluyeron este parámetro, así como una reducción de incidencia de diarrea, estudiada en 3 artículos y con significación estadística.

Chen et al (84) estudiaron, en los 16 ECA que incluyeron en su revisión sistemática, la relación entre el uso de probióticos y simbióticos y la prevención de las principales complicaciones infecciosas postoperatorias, entre ellas la infección de herida quirúrgica, la sepsis y la diarrea. Los resultados encontraron una relación preventiva estadísticamente significativa entre estos parámetros y la administración de probióticos.

Los resultados obtenidos por todos estos artículos refuerzan la idea de utilizar probióticos como forma de prevenir complicaciones en pacientes que van a someterse a una exéresis quirúrgica de un tumor colorrectal.

### **Probióticos en la quimioterapia y radioterapia.**

En este caso, varias de las principales complicaciones de ambas formas de terapia coinciden, por esto es importante remarcar no solo la complicación, si no el tipo de tratamiento que la provoca.

La diarrea es la complicación más común de ambos tratamientos antitumorales, siendo la más estudiada en los artículos que se han incluido.

Demers et al (74) y Delia et al (75) estudiaron el efecto de los probióticos en la diarrea provocada por radioterapia. El primero encontró una relación preventiva estadísticamente significativa entre la diarrea moderada o grave (grados 2, 3 y 4) y el uso de probióticos. El segundo midió la prevalencia de diarrea en general y de diarrea grave (grado 3 y 4) encontrando en ambos casos una relación preventiva y estadísticamente significativa del uso de probióticos. Ha de destacarse que en el estudio de Delia et al la radioterapia se dio de forma adyuvante a una cirugía, mientras que en el de Demers et al, los pacientes no fueron sometidos a ningún procedimiento quirúrgico. En el estudio de Delia et al, para complementar

el dato sobre la incidencia de diarrea, también se contabilizaron el número diario de deposiciones, siendo bastante menor y de forma estadísticamente significativa en el grupo de intervención.

Österlund et al (70) y Huang et al (72) estudiaron la prevalencia de la diarrea en la quimioterapia. El primero obtuvo como resultado que el simbiótico usado previno la diarrea de forma estadísticamente significativa. Respecto a este artículo hay que destacar que los pacientes que se incluyeron en este estudio no siguieron todos los mismos regímenes de quimioterapia, siguiendo algunos el régimen de Mayo y otros el simplificado de Gramont. En el caso del segundo estudio, este también encontró una relación preventiva y estadísticamente significativa entre el uso de probióticos y la prevalencia de diarrea.

Ambos tratamientos quimioterápicos se dieron de manera adyuvante a cirugías electivas previas.

El estudio de Chitapanarux et al (76) por otro lado, estudió la prevalencia de diarrea en pacientes sometidos tanto a radioterapia como a quimioterapia. Tanto en la prevención de la diarrea leve (grado 1) como en la moderada o grave (grado 2 o 3) se encontró una relación preventiva estadísticamente significativa del tratamiento probiótico. En este estudio, para reforzar la información recabada sobre la prevalencia de la diarrea, también se recabó información sobre el uso de medicamentos antidiarreicos, que se vio reducido en el grupo de intervención de forma estadísticamente significativa, y los sujetos que cursaron con heces no formales, que al igual que en el parámetro anterior, fueron menos en el grupo de intervención de manera estadísticamente significativa.

La relación entre estreñimiento y probióticos en quimioterapia fue caracterizado en el estudio de Huang et al (72), siendo, como se ha especificado anteriormente, un tratamiento quimioterápico adyuvante a cirugía. En este estudio se encontró una relación preventiva estadísticamente significativa entre en los probióticos usados y el estreñimiento. Este estudio también incluyó el reflujo, las náuseas y la distensión abdominal. En el caso de las dos primeras se encontró una relación preventiva positiva, pero no estadísticamente significativa, mientras que en el caso de la distensión abdominal sí que se estableció una relación preventiva estadísticamente significativa.

Tanto Osterlund et al (70) como Huang et al (72) estudiaron la relación preventiva entre probióticos y el dolor abdominal. En el primero se encontró una relación preventiva pero no estadísticamente significativa, aunque el nivel de significación fue considerable (p-valor: 0,058). El segundo, en cambio, sí que halló una relación preventiva estadísticamente significativa.

Los resultados obtenidos coinciden con los de Lin et al (85) en su revisión sistemática. En ella se incluyeron 23 artículos, de los cuales 16 midieron la incidencia de diarrea de varios grados tanto en quimioterapia como en radioterapia. Se encontró una relación preventiva estadísticamente significativa entre el tratamiento con probióticos y la prevención de la diarrea

en general tanto en el caso de la inducida por quimioterapia como por radioterapia. El mismo resultado se obtuvo para la diarrea de grado  $\geq 2$ , que fue caracterizado en 7 ECA. No obstante, en el caso de la diarrea de grado  $\geq 3$ , complicación incluida en 9 artículos, la incidencia en el caso de la diarrea inducida por radioterapia no se vio afectada de forma significativa, cosa que sí ocurrió con la inducida por quimioterapia. Tampoco se vio una relación preventiva estadísticamente significativa en la prevención de diarrea de grado  $\leq 2$ , de hecho, la incidencia de este aumentó en el caso de la diarrea inducida por quimioterapia en el grupo intervenido con probióticos. Por último, destacar que 4 estudios midieron el número de sujetos que no sufrieron diarrea, siendo superior de manera estadísticamente significativa en el grupo de intervención.

Por otro lado, Rodríguez Arrastia et al (86) en su revisión sistemática encontraron una relación estadísticamente significativa en 11 de los 20 ECA que incluyeron entre el tratamiento probiótico y la prevención de la diarrea, las náuseas y vómitos, la distensión abdominal y el estreñimiento, tanto en el caso de radioterapia como el de quimioterapia.

En la revisión sistemática de Touchefeu et al (87) se buscó caracterizar la relación entre el desarrollo de mucositis generada tanto por quimioterapia como por radioterapia y el uso de probióticos y simbióticos. En lo referente a la mucositis en la quimioterapia, 2 estudios en humanos observaron una prevención de diarrea de grado 3-4, aunque no se informó de variaciones en el daño histológico. En 3 estudios incluidos, estos en modelos animales, se obtuvieron resultados contradictorios. Uno de ellos estableció una relación estadísticamente significativa entre la disminución de la diarrea y, a nivel tisular, la disminución de la apoptosis de las células de las criptas intestinales. En contraposición 2 estudios no observaron ningún beneficio en la administración de probióticos y la prevención de daño tisular y otras consecuencias de la mucositis. En general, los resultados hallados en otros estudios se corresponden con los obtenidos en el presente estudio

### **Probióticos e integridad de la barrera intestinal**

El estudio de Liu et al (77) se añadió con el objetivo de mostrar un efecto directo entre el uso de probióticos, su impacto en la microbiota y el impacto de esta en la integridad de la barrera intestinal, en este caso tras una intervención quirúrgica. En él se puede ver como la intervención con probiótico supuso una mejora estadísticamente significativa en todos los parámetros estudiados. Estos parámetros fueron: la translocación bacteriana, la permeabilidad intestinal 3 y 10 días después de la intervención, la resistencia transepitelial, flujo de peroxidasa de rábano picante de la mucosa del colon, cultivo bacteriano de sangre y tasa positiva de ADN microbiano 3 días tras la operación.

Estos resultados coinciden con los obtenidos por Wierzbicka et al (81) en los que la intervención con cepas bacterianas de *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium longum* se asoció con una menor incidencia posoperatoria de translocación bacteriana y un aumento de la resistencia transepitelial mucosa del colon media. Además, el uso de estas cepas se asoció con una menor permeabilidad transmucosa de la relación L/M y

peroxidasa de rábano picante. Estos resultados apoyan los ya obtenidos en el estudio incluido en la presente revisión.

### Diferencias entre intervenciones

Las intervenciones fueron todas distintas en cuanto a tamaño y características de la muestra posología, duración de intervención y seguimiento. Aunque la principal diferencia entre estudios fueron las cepas utilizadas, tanto a nivel cualitativo como cuantitativo.

Si, por ejemplo, comparamos el estudio de Kotzampassi et al (46) (5 cepas, 4 cápsulas el día antes de la intervención y 2 cápsulas los 14 días siguientes, con una concentración de alrededor de  $10^9$  UFC con una N= (164) de las cuales 84 pertenecían al G.I.) y el estudio de Park et al (49) (3 cepas en polvo oral 2 tomas diarias por 4 semanas que duró el seguimiento, la primera de ellas antes de la intervención con una concentración  $>10^7 \leq 10^8$  UFC con una P= (59) de los cuales 29 pertenecían al G.I.) podemos ver la enorme diferencia que existen en todos los parámetros que componen la intervención.

Aunque el caso anterior sirve para ejemplificar las diferencias entre las metodologías seguidas, los resultados no son comparables al medirse parámetros distintos. Dos estudios más similares en cuanto a parámetros son Tan et al (53) (6 cepas, 2 tomas diarias en formato polvo en 2 momentos distintos durante 7 días antes de la operación sin especificar cantidad de bacterias y para una muestra N (40) con G.I de 20) con el de Zhang et al (54) (3 cepas, 3 cápsulas 3 veces al día 3 días antes de la intervención con un contenido por cepa de  $2,1 \times 10^7$  UFC con un tamaño muestral de N (60) y un G.I. (30)). Comparando los resultados de los parámetros que tienen en común ambos estudios hallaron una relación preventiva entre el uso de probióticos y la fuga anastomótica y la infección en herida quirúrgica, aunque no estadísticamente significativas.

En el caso de los que estudian complicaciones radiológicas y quimioterápicas las comparaciones son más complicadas, ya que no solo el número de sujetos de la muestra y la intervención difieren ostensiblemente entre estudios, si no que los tratamientos en sí son diferentes. Aunque esto es especialmente cierto si metemos en el mismo grupo a los estudios que incluyen quimioterapia con los que incluyen radioterapia o ambos, entre los estudios que utilizan el mismo tipo de tratamiento también hay diferencias. Por ejemplo, la intensidad de radioterapia o los fármacos utilizado en la quimioterapia. Sin ir más lejos, la muestra del estudio de Osterlund et al (70) siguió dos regímenes distintos de quimioterapia; el régimen de Mayo y el régimen simplificado de Gramon. Todo esto dificulta enormemente la comparabilidad entre estudios y, en última instancia, el poder dilucidar una terapia probiótica óptima para cada intervención y paciente.

Por último, resaltar que la mayoría de cepas seleccionadas en los distintos estudios pertenecían al género *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*, destacando las especies *Lactobacillus*

*acidophilus*, (46, 53, 54, 55, 56, 72, 74, 75, 76, 77), *lactobacillus plantarum* (46, 49, 55, 75, 77), *lactobacillus casei* (49, 53, 55, 75), *bifidobacterium longum* (53, 54, 74, 75, 77) y *Bifidobacterium lactis* (46, 55, 56).

### **7.1. Limitaciones y fortalezas**

Este trabajo se plantea como un prelude a una guía de uso de probióticos para la prevención y/o mejora de las complicaciones y efectos secundarios de las distintas terapias antitumorales en el cáncer colorrectal. Debido a esto, solo se han incluido estudios que generen resultados que cumplan con este objetivo, obviando los trabajos que arrojaron resultados en animales fueran similares o no, o incluyeran otros tipos de tumores. A pesar de esto, y como se ha reflejado en el presente trabajo, los beneficios de los probióticos han sido avalados por multitud de estudios. Sin embargo, no podría utilizarse para todas las patologías oncológicas, lo cual se considera una debilidad del trabajo. Por otra parte, al ser un área que está en expansión, los ensayos aún son con un número reducido de personas, y no cuentan con una aceptación general, lo cual dificulta tanto su investigación como aplicación. Otra debilidad del presente trabajo ha sido el uso de dos idiomas (español e inglés) y de una única base de datos, lo cual implica que podría haber información que se ha perdido o no pudo tenerse en cuenta durante su realización.

Sin embargo, también cuenta con algunas fortalezas. Pese a ser un área relativamente novedosa y para una única patología, se han incluido multitud de artículos, en su mayoría con significación estadística, que sugieren el papel beneficioso de los probióticos en la prevención de complicaciones derivadas de los distintos tratamientos antitumorales. Esto abre la posibilidad de usarlos como terapia de apoyo a estos tratamientos, poniendo en relieve la importancia de hacer estudios más profundos para generar protocolos de acción optimizados para cada tratamiento y paciente, justificación primaria del trabajo en consonancia a los ODS, como se indicó en el apartado de Justificación.

## 8. CONCLUSIONES

Según la información recogida en esta revisión podemos concluir

1. La microbiota desempeña multitud de funciones, entre las que destacan el mantenimiento de la integridad del epitelio intestinal, la inmunomodulación, la regulación de la inflamación y la competencia por el nicho ecológico, que protege de la colonización de microorganismos patógenos.
2. La microbiota se ve afectada por el cáncer, sobre todo el colorrectal, que causa disbiosis, disminuyendo las bacterias comensales beneficiosas en favor de especies dañinas o procarcinogénica. Los probióticos, como fuente de mejora de esta microbiota, son una posible herramienta terapéutica con multitud de beneficios no solo en la prevención del cáncer, si no en la de los efectos secundarios derivados de sus diversos tratamientos.
3. La información recabada y los estudios incluidos en esta revisión sugieren que los probióticos son una forma de prevenir el cáncer debido a su impacto sobre la microbiota, así como de prevenir o suavizar las complicaciones que derivadas de las terapias para tratarlo.

La conocida como *terapia basada en microbios* parece cada vez de mayor interés para una mejora de calidad de vida, éxito terapéutico y menor coste-eficiencia de los tratamientos aplicados, habiendo sido especialmente estudiada en tumores con relación al apartado digestivo. Sin embargo, se necesitan más estudios que verifiquen cantidades, protocolos y momentos terapéuticos más indicados, así como su utilidad en otras patologías oncológicas, para poder dotar de herramientas terapéuticas a la oncología clínica. Debido a la cantidad de cepas incluidas, su cantidad y lo complejo y diverso de la naturaleza del CCR y sus terapias, es necesaria una investigación mucho más exhaustiva sobre su potencial uso terapéutico, con el objetivo de optimizarlo, hallando las mejores intervenciones para cada tipo de cáncer y terapia.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Bennett, J. E., Stevens, G. A., Mathers, C. D., Bonita, R., Rehm, J., Kruk, M. E., Riley, L. M., Dain, K., Kengne, A. P., Chalkidou, K., Beagley, J., Kishore, S. P., Chen, W., Saxena, S., Bettcher, D. W., Grove, J. T., Beaglehole, R., & Ezzati, M. (2018). NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4. *Lancet*, 392(10152), 1072–1088. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31992-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31992-5)
2. Cáncer. (n.d.). Who.int. Retrieved May 2, 2024, from <https://www.who.int/es/health-topics/cancer>
3. Cruz Hernandez J.J. (2017) *Oncología Clínica - 6º edición*. Elsevier.
4. N Kontomanolis, E., Koutras, A., Syllaios, A., Schizas, D., Kalagasidou, S., Pagkalos, A., Alatzidou, D., Kantari, P., Ntounis, T., & Fasoulakis, Z. (2021). Basic principles of molecular biology of cancer cell-Molecular cancer indicators. *Journal of B.U.ON.: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, 26(5), 1723–1734.
5. ¿Qué es el cáncer colorrectal? (2023). American Cancer Society. <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-colon-o-recto/acerca/que-es-cancer-de-colon-o-recto.html>
6. Balchen, V., & Simon, K. (2016). Colorectal cancer development and advances in screening. *Clinical Interventions in Aging*, 11, 967–976. <https://doi.org/10.2147/cia.s109285>
7. Siegel, R. L., Torre, L. A., Soerjomataram, I., Hayes, R. B., Bray, F., Weber, T. K., & Jemal, A. (2019). Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults. *Gut*, 68(12), 2179–2185. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319511>
8. Vuik, F. E. R., Nieuwenburg, S. A. V., Bardou, M., Lansdorp-Vogelaar, I., Dinis-Ribeiro, M., Bento, M. J., Zadnik, V., Pellisé, M., Esteban, L., Kaminski, M. F., Suchanek, S., Ngo, O., Májek, O., Leja, M., Kuipers, E. J., & Spaander, M. C. W. (2019). Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut*, 68(10), 1820–1826. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317592>
9. Kuipers, E. J., Grady, W. M., Lieberman, D., Seufferlein, T., Sung, J. J., Boelens, P. G., van de Velde, C. J. H., & Watanabe, T. (2015). Colorectal cancer. *Nature Reviews. Disease Primers*, 1(1). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65>
10. Liang, P. S., Chen, T.-Y., & Giovannucci, E. (2009). Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 124(10), 2406–2415. <https://doi.org/10.1002/ijc.24191>
11. Fedirko, V., Tramacere, I., Bagnardi, V., Rota, M., Scotti, L., Islami, F., Negri, E., Straif, K., Romieu, I., La Vecchia, C., Boffetta, P., & Jenab, M. (2011). Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose–response meta-analysis of published studies. *Annals of Oncology*, 22(9), 1958–1972. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq653>
12. Guraya, S. Y. (2015). Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(19), 6026–6031. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i19.6026>
13. Govindan, R., Morgensztern, D., & Ghobadi, A. (2021). *The Washington manual of oncology* (4th ed.). Wolters Kluwer Health.
14. Brezden-Masley, C., & Polenz, C. (2014). Current practices and challenges of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 23(1), 49–58. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2013.09.009>
15. Thoda, C., & Touraki, M. (2023). Probiotic-derived bioactive compounds in colorectal cancer treatment. *Microorganisms*, 11(8), 1898. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11081898>
16. Kamada, N., Chen, G. Y., Inohara, N., & Núñez, G. (2013). Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nature Immunology*, 14(7), 685–690. <https://doi.org/10.1038/ni.2608>
17. Picó-Monllor, J. A., & Mingot-Ascencao, J. M. (2019). Search and selection of probiotics that improve mucositis symptoms in oncologic patients. A systematic review. *Nutrients*, 11(10), 2322. <https://doi.org/10.3390/nu11102322>
18. He, J., Li, H., Jia, J., Liu, Y., Zhang, N., Wang, R., Qu, W., Liu, Y., & Jia, L. (2023). Mechanisms by which the intestinal microbiota affects gastrointestinal tumours and

- therapeutic effects. *Molecular Biomedicine*, 4(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s43556-023-00157-9>
19. Turner, J. R. (2009). Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nature Reviews. Immunology*, 9(11), 799–809. <https://doi.org/10.1038/nri2653>
  20. Chen, Y., Cui, W., Li, X., & Yang, H. (2021). Interaction between commensal bacteria, immune response and the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Immunology*, 12, 761981. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.761981>
  21. He, J., Li, H., Jia, J., Liu, Y., Zhang, N., Wang, R., Qu, W., Liu, Y., & Jia, L. (2023). Mechanisms by which the intestinal microbiota affects gastrointestinal tumours and therapeutic effects. *Molecular Biomedicine*, 4(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s43556-023-00157-9>
  22. Adak, A., & Khan, M. R. (2019). An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 76(3), 473–493. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>
  23. LeBlanc, J. G., Milani, C., de Giori, G. S., Sesma, F., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2013). Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Current Opinion in Biotechnology*, 24(2), 160–168. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2012.08.005>
  24. Lee, Y., Kamada, N., & Moon, J. J. (2021). Oral nanomedicine for modulating immunity, intestinal barrier functions, and gut microbiome. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 179(114021), 114021. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.114021>
  25. Lu, Y., Yuan, X., Wang, M., He, Z., Li, H., Wang, J., & Li, Q. (2022). Gut microbiota influence immunotherapy responses: mechanisms and therapeutic strategies. *Journal of Hematology & Oncology*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01273-9>
  26. Nikolaieva, N., Sevcikova, A., Omelka, R., Martiniakova, M., Mego, M., & Ciernikova, S. (2022). Gut Microbiota–MicroRNA interactions in intestinal homeostasis and cancer development. *Microorganisms*, 11(1), 107. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11010107>
  27. Lu, T. X., & Rothenberg, M. E. (2018). MicroRNA. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(4), 1202–1207. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.034>
  28. Meng, C., Bai, C., Brown, T. D., Hood, L. E., & Tian, Q. (2018). Human gut Microbiota and gastrointestinal cancer. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 16(1), 33–49. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2017.06.002>
  29. Wu, S., Powell, J., Mathioudakis, N., Kane, S., Fernandez, E., & Sears, C. L. (2004). *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces intestinal epithelial cell secretion of interleukin-8 through mitogen-activated protein kinases and a tyrosine kinase-regulated nuclear factor- $\kappa$ B pathway. *Infection and Immunity*, 72(10), 5832–5839. <https://doi.org/10.1128/iai.72.10.5832-5839.2004>
  30. Liu, T., Song, X., Khan, S., Li, Y., Guo, Z., Li, C., Wang, S., Dong, W., Liu, W., Wang, B., & Cao, H. (2020). The gut microbiota at the intersection of bile acids and intestinal carcinogenesis: An old story, yet mesmerizing. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 146(7), 1780–1790. <https://doi.org/10.1002/ijc.32563>
  31. Li, T., Chen, Y., Gua, C., & Li, X. (2017). Elevated circulating trimethylamine N-oxide levels contribute to endothelial dysfunction in aged rats through vascular inflammation and oxidative stress. *Frontiers in Physiology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00350>
  32. Han, S., Zhuang, J., Wu, Y., Wu, W., & Yang, X. (2020). Progress in research on colorectal cancer-related microorganisms and metabolites. *Cancer Management and Research*, 12, 8703–8720. <https://doi.org/10.2147/cmar.s268943>
  33. Ijssennagger, N., van der Meer, R., & van Mil, S. W. C. (2016). Sulfide as a mucus barrier-breaker in inflammatory bowel disease? *Trends in Molecular Medicine*, 22(3), 190–199. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.01.002>
  34. Motta, J.-P., Flannigan, K. L., Agbor, T. A., Beatty, J. K., Blackler, R. W., Workentine, M. L., Da Silva, G. J., Wang, R., Buret, A. G., & Wallace, J. L. (2015). Hydrogen sulfide protects from colitis and restores intestinal Microbiota biofilm and mucus production. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(5), 1006–1017. <https://doi.org/10.1097/mib.0000000000000345>
  35. Pierre, A.-S., Minville-Walz, M., Fèvre, C., Hichami, A., Gresti, J., Pichon, L., Bellenger, S., Bellenger, J., Ghiringhelli, F., Narce, M., & Rialland, M. (2013). Trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid induced cell death in human colon cancer cells through reactive

- oxygen species-mediated ER stress. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1831(4), 759–768. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2013.01.005>
36. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (2024) Las cifras del cáncer en España. [https://www.seom.org/images/LAS\\_CIFRAS\\_2024.pdf](https://www.seom.org/images/LAS_CIFRAS_2024.pdf)
  37. Koliarakis, I., Psaroulaki, A., Nikolouzakis, T. K., Kokkinakis, M., Sgantzios, M., Goulielmos, G., Androutopoulos, V. P., Tsatsakis, A., & Tsiaoussis, J. (2018). Intestinal microbiota and colorectal cancer: a new aspect of research. *Journal of B.U.ON.: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, 23(5), 1216–1234.
  38. Vázquez, M. B., Sureda, M., & Rebollo, J. (2012). Células dendríticas I: aspectos básicos de su biología y funciones. *Inmunología (Barcelona, Spain: 1987)*, 31(1), 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.inmuno.2011.10.001>
  39. Ogobuiro I, Gonzales J, Shumway KR, Tuma F. (2023). Physiology, Gastrointestinal. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30725788.
  40. Laura L. Azzouz; Sandeep Sharma. (2023). Physiology, Large Intestine. In: StatPearls (internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 July. PMID: 29939634.
  41. Pereira, F. C., & Berry, D. (2017). Microbial nutrient niches in the gut. *Environmental Microbiology*, 19(4), 1366–1378. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13659>
  42. Rahbari, N. N., Weitz, J., Hohenberger, W., Heald, R. J., Moran, B., Ulrich, A., Holm, T., Wong, W. D., Tiet, E., Moriya, Y., Laurberg, S., den Dulk, M., van de Velde, C., & Büchler, M. W. (2010). Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: A proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*, 147(3), 339–351. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.10.012>
  43. Fields, A. C., Pradarelli, J. C., & Itani, K. M. F. (2020). Preventing surgical site infections: Looking beyond the current guidelines. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 323(11), 1087. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.20830>
  44. Futier, E., Jaber, S., Garot, M., Vignaud, M., Paris, Y., Slim, K., Lucet, J.-C., Lebuffe, G., Ouattara, A., El Amine, Y., Couderc, P., Dupré, A., De Jong, A., Lasocki, S., Leone, M., Pottecher, J., Pereira, B., & Paugam-Burtz, C. (2022). Effect of oral antimicrobial prophylaxis on surgical site infection after elective colorectal surgery: multicentre, randomised, double blind, placebo controlled trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, e071476. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071476>
  45. Tariq, Ali, & Zafar. (2016). A systemic review on surgical site infections: Classification, risk factors, treatment complexities, economical and clinical scenarios. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*, 09(01). <https://doi.org/10.4172/jbb.1000321>
  46. Kotzampassi, K., Stavrou, G., Damoraki, G., Georgitsi, M., Basdanis, G., Tsaousi, G., & Giamarellos-Bourboulis, E. J. (2015). A four-probiotics regimen reduces postoperative complications after colorectal surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *World Journal of Surgery*, 39(11), 2776–2783. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3071-z>
  47. Christensen, P., IM Baeten, C., Espín-Basany, E., Martellucci, J., Nugent, K. P., Zerbib, F., Pellino, G., Rosen, H., & MANUEL Project Working Group. (2021). Management guidelines for low anterior resection syndrome – the MANUEL project. *Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 23(2), 461–475. <https://doi.org/10.1111/codi.15517>
  48. Juul, T., Ahlberg, M., Biondo, S., Emmertsen, K. J., Espin, E., Jimenez, L. M., Matzel, K. E., Palmer, G., Sauermann, A., Trenti, L., Zhang, W., Laurberg, S., & Christensen, P. (2014). International validation of the low anterior resection syndrome score. *Annals of Surgery*, 259(4), 728–734. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e31828fac0b>
  49. Park, I. J., Lee, J.-H., Kye, B.-H., Oh, H.-K., Cho, Y. B., Kim, Y.-T., Kim, J. Y., Sung, N. Y., Kang, S.-B., Seo, J.-M., Sim, J.-H., Lee, J.-L., & Lee, I. K. (2020). Effects of Probiotics on the symptoms and surgical outcomes after anterior resection of colon cancer (POSTCARE): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Medicine*, 9(7), 2181. <https://doi.org/10.3390/jcm9072181>
  50. Zaharuddin, L., Mokhtar, N. M., Muhammad Nawawi, K. N., & Raja Ali, R. A. (2019). A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer. *BMC Gastroenterology*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1047-4>
  51. Aisu, N., Tanimura, S., Yamashita, Y., Yamashita, K., Maki, K., Yoshida, Y., Sasaki, T., Takeno, S., & Hoshino, S. (2015). Impact of perioperative probiotic treatment for

- surgical site infections in patients with colorectal cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 10(3), 966–972. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2640>
52. Livingston, E. H., & Passaro, E. P., Jr. (1990). Postoperative ileus. *Digestive Diseases and Sciences*, 35(1), 121–132. <https://doi.org/10.1007/bf01537233>
  53. Tan, C. K., Said, S., Rajandram, R., Wang, Z., Roslani, A. C., & Chin, K. F. (2016). Pre-surgical administration of microbial cell preparation in colorectal cancer patients: A randomized controlled trial. *World Journal of Surgery*, 40(8), 1985–1992. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3499-9>
  54. Zhang, J.-W., Du, P., Yang, B.-R., Gao, J., Fang, W.-J., & Ying, C.-M. (2012). Preoperative probiotics decrease postoperative infectious complications of colorectal cancer. *The American Journal of the Medical Sciences*, 343(3), 199–205. <https://doi.org/10.1097/maj.0b013e31823aace6>
  55. Bajramagic, S., Hodzic, E., Mulabdic, A., Holjan, S., Smajlovic, S., & Rovcanin, A. (2019). Usage of probiotics and its clinical significance at surgically treated patients suffering from colorectal carcinoma. *Medical Archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 73(5), 316. <https://doi.org/10.5455/medarh.2019.73.316-320>
  56. Flesch, A. T., Tonial, S. T., Contu, P. D. E. C., & Damin, D. C. (2017). Perioperative synbiotics administration decreases postoperative infections in patients with colorectal cancer: a randomized, double-blind clinical trial. *Revista Do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*, 44(6), 567–573. <https://doi.org/10.1590/0100-69912017006004>
  57. Chan, Y. K., Estaki, M., & Gibson, D. L. (2013). Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 63(Suppl. 2), 28–40. <https://doi.org/10.1159/000354902>
  58. Kinross, J. M., Markar, S., Karthikesalingam, A., Chow, A., Penney, N., Silk, D., & Darzi, A. (2013). A meta-analysis of probiotic and synbiotic use in elective surgery: Does nutrition modulation of the gut microbiome improve clinical outcome? *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 37(2), 243–253. <https://doi.org/10.1177/0148607112452306>
  59. Peterson, D. E., Bensadoun, R.-J., & Roila, F. (2011). Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 22, vi78–vi84. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr391>
  60. Lee, C. T., & Galloway, T. J. (2022). Pathogenesis and amelioration of radiation-induced oral mucositis. *Current Treatment Options in Oncology*, 23(3), 311–324. <https://doi.org/10.1007/s11864-022-00959-z>
  61. Touchefeu, Y., Montassier, E., Nieman, K., Gastinne, T., Potel, G., Bruley des Varannes, S., Le Vacon, F., & de La Cochetière, M. F. (2014). Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis – current evidence and potential clinical applications. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 40(5), 409–421. <https://doi.org/10.1111/apt.12878>
  62. Yuan, H., Gui, R., Wang, Z., Fang, F., & Zhao, H. (2023). Gut microbiota: A novel and potential target for radioimmunotherapy in colorectal cancer. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1128774>
  63. Poonacha, K. N. T., Villa, T. G., & Notario, V. (2022). The interplay among radiation therapy, antibiotics and the Microbiota: Impact on cancer treatment outcomes. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11(3), 331. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030331>
  64. Cereda, E., Caraccia, M., & Caccialanza, R. (2018). Probiotics and mucositis. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 21(5), 399–404. <https://doi.org/10.1097/mco.0000000000000487>
  65. Ha, S., Zhang, X., & Yu, J. (2024). Probiotics intervention in colorectal cancer: From traditional approaches to novel strategies. *Chinese Medical Journal*, 137(1), 8–20. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002955>
  66. Song, S., Vuai, M. S., & Zhong, M. (2018). The role of bacteria in cancer therapy – enemies in the past, but allies at present. *Infectious Agents and Cancer*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13027-018-0180-y>
  67. Kawasaki, Y., Kakimoto, K., Tanaka, Y., Shimizu, H., Nishida, K., Numa, K., Kinoshita, N., Tatsumi, Y., Nakazawa, K., Koshiba, R., Hirata, Y., Ota, K., Sakiyama, N., Terazawa, T., Takeuchi, T., Miyazaki, T., Goto, M., Yokota, H., Makizaki, Y., ... Nishikawa, H. (2023). Relationship between chemotherapy-induced diarrhea and intestinal microbiome composition. *Digestion*, 104(5), 357–369. <https://doi.org/10.1159/000528282>

68. Benson, A. B., III, Ajani, J. A., Catalano, R. B., Engelking, C., Kornblau, S. M., Martenson, J. A., Jr, McCallum, R., Mitchell, E. P., O'Dorisio, T. M., Vokes, E. E., & Wadler, S. (2004). Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(14), 2918–2926. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.04.132>
69. Fernández-Bañares, F., Accarino, A., Balboa, A., Domènech, E., Esteve, M., Garcia-Planella, E., Guardiola, J., Molero, X., Rodríguez-Luna, A., Ruiz-Cerulla, A., Santos, J., & Vaquero, E. (2016). Diarrea crónica: definición, clasificación y diagnóstico. *Gastroenterología y hepatología*, 39(8), 535–559. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.09.018>
70. Österlund, P., Ruotsalainen, T., Korpela, R., Saxelin, M., Ollus, A., Valta, P., Kouri, M., Elomaa, I., & Joensuu, H. (2007). Lactobacillus supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study. *British Journal of Cancer*, 97(8), 1028–1034. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603990>
71. Mego, M., Holec, V., Drgona, L., Hainova, K., Ciernikova, S., & Zajac, V. (2013). Probiotic bacteria in cancer patients undergoing chemotherapy and radiation therapy. *Complementary Therapies in Medicine*, 21(6), 712–723. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2013.08.018>
72. Huang, F., Li, S., Chen, W., Han, Y., Yao, Y., Yang, L., Li, Q., Xiao, Q., Wei, J., Liu, Z., Chen, T., & Deng, X. (2023). Postoperative probiotics administration attenuates gastrointestinal complications and gut Microbiota dysbiosis caused by chemotherapy in colorectal cancer patients. *Nutrients*, 15(2), 356. <https://doi.org/10.3390/nu15020356>
73. Visich, K. L., & Yeo, T. P. (2010). The prophylactic use of probiotics in the prevention of radiation therapy-induced diarrhea. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 14(4), 467–473. <https://doi.org/10.1188/10.cjon.467-473>
74. Demers, M., Dagnault, A., & Desjardins, J. (2014). A randomized double-blind controlled trial: Impact of probiotics on diarrhea in patients treated with pelvic radiation. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 33(5), 761–767. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.10.015>
75. Delia, P. (2007). Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 13(6), 912. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i6.912>
76. Chitapanarux, I., Chitapanarux, T., Traisathit, P., Kudumpee, S., Tharavichitkul, E., & Lorvidhaya, V. (2010). Randomized controlled trial of live lactobacillus acidophilus plus bifidobacterium bifidum in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients. *Radiation Oncology (London, England)*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/1748-717x-5-31>
77. Liu, Z., Qin, H., Yang, Z., Xia, Y., Liu, W., Yang, J., Jiang, Y., Zhang, H., Yang, Z., Wang, Y., & Zheng, Q. (2011). Randomised clinical trial: the effects of perioperative probiotic treatment on barrier function and post-operative infectious complications in colorectal cancer surgery – a double-blind study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 33(1), 50–63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04492.x>
78. Claudia Defilippi, G., Valentina Salvador, U., & Andrés Larach, K. (2013). Diagnóstico y tratamiento de la constipación crónica. *Revista médica Clínica Las Condes*, 24(2), 277–286. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(13\)70159-7](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(13)70159-7)
79. Bhutta B.S.; Fátima R.; Aziz M. (2023). Radiation enteritis. *StatPearls. Treasure island. NBK526032*
80. Dikeocha, I. J., Al-Kabsi, A. M., Eid, E. E. M., Hussin, S., & Alshawsh, M. A. (2021). Probiotics supplementation in patients with colorectal cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutrition Reviews*, 80(1), 22–49. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab006>
81. Wierzbicka, A., Mańkowska-Wierzbicka, D., Mardas, M., & Stelmach-Mardas, M. (2021). Role of probiotics in modulating human gut Microbiota populations and activities in patients with colorectal cancer—A systematic review of clinical trials. *Nutrients*, 13(4), 1160. <https://doi.org/10.3390/nu13041160>
82. Amitay, E. L., Carr, P. R., Gies, A., Laetsch, D. C., & Brenner, H. (2020). Probiotic/synbiotic treatment and postoperative complications in colorectal cancer patients: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 11(12), e00268. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000268>

83. Araújo, M. M., Montalvão-Sousa, T. M., Teixeira, P. da C., Figueiredo, A. C. M. G., & Botelho, P. B. (2023). The effect of probiotics on postsurgical complications in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 81(5), 493–510. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuac069>
84. Chen, Y., Qi, A., Teng, D., Li, S., Yan, Y., Hu, S., & Du, X. (2022). Probiotics and synbiotics for preventing postoperative infectious complications in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Techniques in Coloproctology*, 26(6), 425–436. <https://doi.org/10.1007/s10151-022-02585-1>
85. Lin, S., & Shen, Y. (2020). The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: A systematic review and meta-analysis based on 23 randomized studies. *International Journal of Surgery (London, England)*, 84, 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2020.10.012>
86. Rodriguez-Arrastia, M., Martinez-Ortigosa, A., Rueda-Ruzafa, L., Folch Ayora, A., & Ropero-Padilla, C. (2021). Probiotic supplements on oncology patients' treatment-related side effects: A systematic review of randomized controlled trials. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(8), 4265. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084265>
87. Touchefeu, Y., Montassier, E., Nieman, K., Gastinne, T., Potel, G., Bruley des Varannes, S., Le Vacon, F., & de La Cochetière, M. F. (2014). Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis – current evidence and potential clinical applications. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 40(5), 409–421. <https://doi.org/10.1111/apt.12878>

## 10. ANEXOS

### Anexo I. Vocabulario o conceptos de interés (organizador por orden alfabético)

**Índice lactulosa/manitol (L/M):** La lactulosa y el manitol, son sustancias marcadoras muy utilizadas, se destruyen en el ciego y proporcionan información sobre el epitelio del intestino delgado, en concreto de su permeabilidad.

**Peroxidasa de rábano picante (HRP):** Las peroxidasas son enzimas que catalizan la oxidación-reducción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y una gran variedad de donadores de hidrógeno. Debido a que la peroxidasa es relativamente estable a altas temperaturas y su actividad puede medirse fácilmente con simples reacciones cromogénicas, es empleada como una enzima modelo en el estudio de estructura de proteínas, reacciones y función de enzimas, así como varias aplicaciones biotecnológicas.

**Resistencia transepitelial (TEER):** forma de medir la integridad de una barrera. Su unidad es el  $\Omega/\text{cm}^2$ .

**UBE:** Unidad de Bebida Estándar, en España equivale a 10 g de alcohol, que es aproximadamente el contenido medio de 100 ml de vino de alrededor de 13 grados de graduación alcohólica o 300 ml de cerveza con una graduación media de 4, o hasta 30 ml de licor de 40 grados.