

**ASOCIACIÓN ENTRE LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA
INTESTINAL Y LA TOXICIDAD PRESENTADA POR RADIOTERAPIA
EXTERNA EN PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO**

Samantha Herrada
Velázquez



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA



**ASOCIACIÓN ENTRE LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y
LA TOXICIDAD PRESENTADA POR RADIOTERAPIA EXTERNA EN
PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO**

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de
Maestría en Ciencias en Biomedicina

Presenta

Med. Esp. Samantha Herrada Velázquez

Dirigido por:

Dra. Mardey Liceth Cuellar Nuñez

Querétaro, Qro. marzo, 2026.

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA**



Asociación entre la composición de la microbiota intestinal y la toxicidad presentada por radioterapia externa en pacientes con cáncer de recto

Tesis

Que como parte de los requisitos para
Obtener el Grado de
Maestra en Ciencias en Biomedicina

Presenta

Med. Esp. Samantha Herrada Velázquez

Dirigido por:

Dra. en C. Mardey Liceth Cuellar Nuñez

Dra. Mardey Liceth Cuellar Nuñez
Presidente

Dra. Haydé Azeneth Vergara Castañeda
Secretario

Dra. Ana Gabriela Hernández Puga
Vocal

Dr. Iván Andrés Luzardo Ocampo
Suplente

Dr. Adrián Gómez Baltazar
Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro

Agradecimientos

Agradezco profundamente a CONAHACYT y la UAQ por confiar en mí y brindarme los recursos necesarios para continuar con mi formación. Este logro también refleja su compromiso con el desarrollo académico y profesional.

A mis profesores, por compartir no solo su conocimiento, sino también su pasión por enseñar. Gracias por acompañarme en este proceso y guiarme para llegar el día de hoy a cada uno de los objetivos alcanzados.

A los pacientes y a sus familias, sin ellos esto no sería posible, gracias por permitirnos acercarnos a su historia, su lucha y su experiencia. Su valentía es la base de esta investigación, gracias por confiar y apoyarme en el proceso.

A la Dra. Liz, quien me enseñó que la enseñanza va más allá de un salón de clases. Gracias por su paciencia, por compartir su experiencia y por sembrar en mí las ganas de seguir aprendiendo.

A mi comité, la Dra. Haydé Azeneth Vergara Castañeda, Dra. Ana Gabriela Hernández Puga, Dr. Iván Andrés Luzardo Ocampo y Dr. Adrián Gómez Baltazar, por su generosidad al compartir su conocimiento, su tiempo y sus valiosas observaciones. Su guía, apoyo y compromiso académico fueron fundamentales para enriquecer y fortalecer este trabajo.

A mis compañeros, con quienes compartí no solo el aula, sino también esfuerzos, dudas y aprendizajes y sueños.

A mis amigos, gracias por las risas, que nunca faltaron, por apoyarme y aprender a mi lado, sobre todo enseñarme mucho durante todo este proceso. Ustedes también merecen esto, aunque tienen su propio trabajo para demostrarlo.

A mis papás, Carmen y Memo, que me enseñaron que todo se puede con esfuerzo (y mucho café), quienes siempre me apoyaron en mi crecimiento personal y profesional. Gracias por creer en mí incluso cuando yo creía que no podía más.

A mi hermana Amanda y Santi, por ser mi cómplice, mi mejor amiga en este camino. Gracias por estar siempre, por escucharme, animarme y por hacer más llevadero este proceso con tu cariño incondicional.

A mi esposo, Pedro, por aguantar mis desvelos, mis enojos conmigo por continuar en esto, mis crisis existenciales a mitad de este trabajo. Gracias por los cafés y las veces que me decías que sí podía. Esta tesis también es tuya.

Índice General

Índice de contenido5

Índice de figuras.....8

Índice de Anexos9

Abreviaturas y Siglas 10

Índice de contenido

Contenido

Agradecimientos	3
1. Resumen.....	11
2. Antecedentes	13
2.1 Introducción	13
2.2 Generalidades recto	14
2.3 Cáncer de recto	14
2.4 Bases moleculares del cáncer de recto	16
2.5 Manejo con quimiorradioterapia en el cáncer de recto	17
2.6 Toxicidad por radioterapia a pelvis	18
2.7 Toxicidad gastrointestinal por quimioterapia.....	20
2.8 Microbiota intestinal	21
2.9 Microbiota intestinal y cáncer de recto.....	22
2.10 Efectos de la radioterapia en la microbiota	23
2.11 Microbiota intestinal en radioterapia pélvica	26
2.12 Análisis de microbiota intestinal humana.....	26
2.13 Secuenciación ARN 16S	27
3. Hipótesis	29
4. Objetivo general.....	29
4.1 Objetivos específicos.....	29
5. Metodología	30
5.1 Muestra.....	30
5.1.1 Tamaño de la muestra	30
5.1.2 Definición de las unidades de observación	30
5.1.3 Definición del grupo control.....	30
5.1.4 Criterios de inclusión	30

6. 5.1.5	Criterios de exclusión	31
7. 5.1.6	Criterios de eliminación.....	31
5.2	Métodos.....	31
8. 5.2.1	Estrategia experimental	31
9. 5.2.2	Estudio clínico	32
10. 5.2.3	Historia clínica y Valoración nutricional.....	32
11. 5.2.4	Determinación del grado de toxicidad	33
12. 5.2.5	Estudio de la composición de la microbiota.	35
6.	Consideraciones éticas.....	36
6.1	Consentimiento informado.....	36
6.2	Riesgo de la investigación	36
6.3	Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto	36
6.4	Manejo de muestras	37
6.5	Selección de pacientes.....	37
13. 6.6	Confidencialidad.....	37
6.7	Conflicto de interés	38
7.	Resultados	39
7.1	Características demográficas y antropométricas de la población de estudio.	39
7.2	Características clínicas y de tratamiento de la población de estudio.....	40
7.3	Toxicidad presentada según síntomas y grado de severidad.....	42
7.4	Comportamiento alimentario.....	44
7.5	Resultados análisis de microbiota	48
7.5.1	Composición taxonómica de la microbiota intestinal	49
8.	Discusión	60
9.	Conclusiones	67
10.	Bibliografía o Referencias	68

Índice de tablas

Tabla 1 Grados de toxicidad CTCAE V 5.0	33
Tabla 2. Características demográficas y antropométricas de la población de estudio	39
Tabla 3. Características clínicas de tratamiento de la población de estudio	41
Tabla 4 Toxicidad presentada por los pacientes según síntomas y grado de severidad	43

Índice de figuras

Figura 1: Enteritis por radiación	19
Figura 2. Estrategia experimental	32
.....	32
Figura 3. Frecuencia de síntomas y severidad presentados	44
Figura 4. Entendimiento y comprensión de etiquetas nutrimentales	45
Figura 5. Preparación habitual de alimentos.....	45
Figura 6. Hábitos con la grasa visible en los alimentos.....	46
Figura 7. Preferencia de alimentos de los participantes.....	47
Figura 8. Análisis de frecuencia de lecturas por muestra.....	48
Figura 9. Análisis taxonómico.	49
Figura 10. Análisis de diversidad alfa por medio de Índice de Shannon, en muestras pre y postratamiento	51
Figura 11. Análisis de diversidad alfa mediante el índice filogenético de Faith en muestras pre y postratamiento.....	52
Figura 12. Análisis de diversidad alfa mediante el índice de Simpson en muestras pre y postratamiento.	53
Figura 13. Análisis de diversidad beta mediante Unweighted UniFrac en muestras pre y postratamiento	55
Figura 14. Análisis de diversidad beta mediante Weighted UniFrac en muestras pre y postratamiento.	56

Índice de Anexos

Anexo 1 Consentimiento informado	73
Anexo 2: Cuestionario de comportamiento alimentario modificado.....	7776
Anexo 3. Cuestionario de comportamiento alimentario con respuestas de participantes.....	8180
Anexo 4. Revisión y aprobación del Comité de Ética en Investigación	8281

Abreviaturas y Siglas

QTRT: Quimiorradioterapia

RT: Radioterapia

QT: Quimioterapia

IRM: Imagen por Resonancia Magnética

TNM: Tumor Staging

ARN: Ácido Ribonucleico

FAP: Poliposis Adenomatosa Familiar

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results Program

APC: Adenomatous polyposis coli

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

LTA: Ácido Lipoteicoico

LPS: Lipopolisacáridos

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

Gy: Gray

IMRT: Terapia de intensidad modulada

VMAT: Terapia de arco modulada volumétrica

OTU: Unidad Taxonómica Operacional

PCR: Reacción en Cadena de Polimerasa

IMC: Índice de Masa Corporal

1. Resumen

Introducción: El cáncer colorrectal es la tercera neoplasia más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial. El cáncer de recto constituye una entidad clínica con características terapéuticas particulares. En etapas localmente avanzadas, el tratamiento estándar es la quimiorradioterapia neoadyuvante, asociada a elevada toxicidad gastrointestinal. Evidencia reciente sugiere que las alteraciones en la microbiota intestinal inducidas por el tratamiento pueden influir en la severidad de dicha toxicidad. **Objetivo:** Evaluar la asociación entre la composición de la microbiota intestinal y la toxicidad gastrointestinal inducida por quimiorradioterapia en pacientes con cáncer de recto. **Material y métodos:** Estudio observacional, longitudinal y prospectivo en nueve pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de recto. Se recolectaron muestras fecales antes y después del tratamiento, analizadas mediante secuenciación del gen 16S rRNA. La toxicidad gastrointestinal se evaluó con CTCAE v5.0. Se realizaron análisis de composición taxonómica, diversidad alfa y beta. **Resultados:** Se observó una tendencia a la disminución de la diversidad alfa posterior al tratamiento. La diversidad beta mostró una reorganización estructural de la microbiota, especialmente mediante métricas basadas en presencia/ausencia y relaciones filogenéticas. Se identificó una disminución relativa de Firmicutes y un incremento de Proteobacteria. Los pacientes con toxicidad moderada a severa presentaron las alteraciones microbianas más pronunciadas. **Conclusiones:** La radioterapia externa en conjunto con quimioterapia induce cambios relevantes en la microbiota intestinal asociados con la toxicidad gastrointestinal, sugiriendo su potencial utilidad como biomarcador predictivo y blanco terapéutico.

Palabras clave: cáncer de recto, microbiota intestinal, quimiorradioterapia, toxicidad gastrointestinal, diversidad microbiana.

Abstract

Background: Colorectal cancer is the third most frequently diagnosed malignancy and the second leading cause of cancer-related mortality worldwide. Rectal cancer is a distinct clinical entity with specific therapeutic considerations. In locally advanced stages, standard treatment consists of neoadjuvant chemoradiotherapy, which is associated with significant gastrointestinal toxicity. Emerging evidence suggests that treatment-induced alterations in gut microbiota may influence toxicity severity.

Objective: To evaluate the association between gut microbiota composition and chemoradiotherapy-induced gastrointestinal toxicity in patients with rectal cancer.

Methods: An observational, longitudinal, and prospective study was conducted in nine patients with histopathologically confirmed rectal cancer. Stool samples were collected before and after treatment and analyzed using 16S rRNA gene sequencing. Gastrointestinal toxicity was assessed according to CTCAE v5.0. Taxonomic composition and alpha and beta diversity were evaluated.

Results: After treatment, a trend toward decreased alpha diversity was observed. Beta diversity analysis revealed a structural reorganization of the gut microbiota, particularly using presence/absence-based and phylogenetic metrics. Taxonomic analysis showed a relative decrease in Firmicutes and an increase in Proteobacteria. Patients with moderate to severe gastrointestinal toxicity exhibited more pronounced microbial alterations.

Conclusions: Chemoradiotherapy induces significant changes in gut microbiota composition and diversity associated with gastrointestinal toxicity, supporting its potential role as a predictive biomarker and therapeutic target.

Keywords: rectal cancer, gut microbiota, chemoradiotherapy, gastrointestinal toxicity, microbial diversity.

2. Antecedentes

2.1 Introducción

El cáncer colorrectal a nivel mundial representa la tercera neoplasia más frecuente, siendo incluso su tasa de mortalidad más elevada, ocupando el segundo lugar en muertes anuales por cáncer, con un 9.3% de la muertes totales por enfermedad neoplásica. Dentro de esta categoría, el cáncer de recto presenta características clínicas y terapéuticas particulares debido a su localización anatómica en el segmento distal del intestino grueso, en México, específicamente el cáncer de recto ocupa el 16vo lugar en incidencia, el cual ha ido incrementando exponencialmente, principalmente en pacientes jóvenes, esperando un incremento hasta del 124% para el 2030 en pacientes entre 20 y 34 años, evidenciando una tendencia preocupante en el panorama de la salud (GLOBOCAN, 2020) (NCCN, 2024)

Dentro de los tratamientos para el cáncer de recto, se encuentra la radioterapia externa, la cual recientemente se ha demostrado causar disbiosis en la microbiota intestinal. La toxicidad ocasionada por los tratamientos oncológicos es variable entre los pacientes, las cuales dependen de múltiples factores, como pueden ser propios del tratamiento como dosis, volumen de tratamiento, fraccionamiento, concomitancia con quimioterapia; así como, propios de los pacientes como edad, sexo, reserva funcional; sin embargo, recientemente se ha estudiado el impacto de la microbiota intestinal tanto en toxicidad, como en respuesta a tratamiento; por lo tanto con el presente estudio intentamos conocer los aspectos que influyen en la toxicidad presentada por la radioterapia en los pacientes sometidos a tratamiento oncológico con cáncer de recto, esto con la intención de generar estrategias que permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

2.2 Generalidades recto

El recto constituye la porción más distal del tracto gastrointestinal y se localiza dentro de la cavidad pélvica, posterior a la vejiga y próstata en hombres, o útero en mujeres. Siendo inferior al colon, mide generalmente entre 12-16 centímetros de largo, siendo dividido en tercios superior, medio e inferior. Termina en la línea pectínea, continuando el final hacia el canal anal, constituyendo una región de relevancia clínica tanto diagnóstico como terapéutica.

Desde el punto de vista anatómico el tercio superior se encuentra recubierto por peritoneo en sus porciones tanto anterior, como ambas laterales; al irse adentrando a la pelvis, el tercio medio se encuentra únicamente recubierto en su porción anterior, siendo que el tercio inferior se encuentra completamente desprovisto de peritoneo y se encuentra en proximidad cercana a las estructuras adyacentes, incluyendo la pelvis ósea, siendo este tipo de tumores más difíciles de resear, con consideraciones especiales en su manejo.

El drenaje linfático a diferencia del involucrado en el drenaje del colon, que es extenso longitudinalmente a lo largo de vasos mesentéricos, mientras que el recto drena hacia múltiples grupos ganglionares: perirectales, presacros, iliacos e inguinales. Esto hace que el campo de tratamiento en caso de considerarse radioterapia externa represente un desafío en la planificación, ya que se requiere una cobertura precisa de los ganglios comprometidos.

Al igual que el colon, el epitelio del recto es principalmente del tipo cilíndrico glandular, compuesto por distintas capas, las cuales son mucosa, submucosa, muscular propia, y serosa (en sus porciones superiores).

2.3 Cáncer de recto

El cáncer de recto representa a nivel mundial, en conjunto con cáncer de colon, el tercer lugar en incidencia; sin embargo, separando al cáncer de recto, este constituye en nuestro país el 16vo en frecuencia, esperando que esta incidencia

incremente en los próximos años, así como su mortalidad. A pesar de disminuir significativamente la incidencia y mortalidad de cáncer colorrectal en pacientes mayores a 65 años, esto no es así en población más joven con un incremento anual del 1% en población de los 50 a los 64 años, y 2% en población menor de 50 años. (GLOBOCAN, 2024)

Se esperan para el 2040, 1.16 millones de nuevos casos, tan solo en nuestro país del 2020 al 2040 se esperan 5.76 mil. (GLOBOCAN, 2024) en un análisis realizado por SEER, esto se ha ido demostrando significativamente a lo largo del tiempo, esperando que en la incidencia de cáncer de colon y recto se presenten un incremento de 90 y 124.2% respectivamente, en pacientes de 20 a 34 años para el 2030. (NCCN Guidelines, 2024).

Se sabe que el riesgo de cáncer de recto se encuentra incrementado por diversos factores, tanto genéticos como ambientales; se conocen múltiples síndromes hereditarios relacionados como la poliposis adenomatosa familiar (FAP), el síndrome de Lynch, poliposis asociada a MUTYH; entre otros como edad avanzada, teniendo una edad media de presentación a los 66 años, enfermedad inflamatoria intestinal, consumo de carnes procesadas, un índice de masa corporal elevado, bajo consumo de folatos, alcoholismo, dieta baja en fibras solubles, entre otros relacionados con la dieta, e incluso con la microbiota intestinal.

La transformación del epitelio normal suele ser multifactorial, ocasionada de una lesión displásica, en por los menos 85-90% de los tumores, estas surgen de lesiones intraepiteliales de bajo o alto grado, en forma de adenomas (Paschke, 2018), que posteriormente se transforman a carcinoma invasivo, esto generalmente en un largo periodo entre 10 y 15 años. (Lotfollahzadeh S, 2023)

Histopatológicamente la gran mayoría de las lesiones consiste en adenocarcinoma con diferenciación tubular, papilar o tubulopapilar, adenocarcinoma mucinoso y con células en anillo de sello, siendo menos frecuentes otras histologías como los tumores carcinoides, sarcomas, melanomas o linfomas.

La presentación clínica de este tipo de tumores es principalmente dada por lesiones profundamente invasivas, anulares, que llevan a sangrado rectal, obstrucción, y alteraciones en los hábitos intestinales, lo que lleva a que frecuentemente este tipo de tumores sean diagnosticados en etapas clínicas localmente avanzadas.

La estadificación se realiza según la profundidad de invasión a las capas del recto, e incluso la invasión a órganos adyacentes, la invasión a ganglios linfáticos regionales y la presentación de metástasis a distancia.

2.4 Bases moleculares del cáncer de recto

La gran mayoría de los tumores de recto provienen de precursores benignos, con pólipos, donde se presentan distintas mutaciones que terminan en el crecimiento exponencial de la lesión, con su consecuente invasión y metástasis.

El 80% de los tumores rectales son de tipo esporádicos, mientras que únicamente alrededor del 20% están relacionados con síndrome genéticos. (Afanador, 2022)

Recientemente se ha realizado un avance significativo respecto a la comprensión molecular implicada en este tipo de cáncer; si bien, se comparten muchas características con el cáncer de colon, se sabe que existen diferencias significativas, clínica y molecularmente, lo que permite su análisis de forma separada.

Se conocen alteraciones genéticas relacionadas con la presentación del cáncer de recto, de estas se sabe que las principales son:

- Vía de inestabilidad microsatelital (MSI): producto de deficiencia en la reparación del ADN (MMR). Se encuentra principalmente relacionado con mutaciones en MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, asociada a un mejor pronóstico, con mejor respuesta a quimioterapia basada en 5 FU en algunos grupos, se encuentra en aproximadamente un 15% de los casos de cáncer colorrectal. (Boland, 2010)

- Vía de inestabilidad cromosómica (CIN): En esta vía se encuentran implicadas las mutaciones en los genes supresores de tumor, como APC y TP53, afectando la vía de Wnt/ β -catenina y el ciclo celular. Esta vía es la más frecuentemente encontrada.
- Mutaciones en KRAS, NRAS y BRAF: Estos genes mutados afectan la vía MAPK/ERK, encontrando por esta vía respuesta a terapias dirigidas como los inhibidores de EGFR. Las mutaciones en V600E, indican mal pronóstico.

Específicamente en cáncer de recto, a diferencia del cáncer de colon, es menos frecuente encontrar inestabilidades microsatelitales, ni mutaciones en BRAF. (Afanador, 2022) El conocimiento de estas bases moleculares, ha permitido desarrollar marcadores biológicos, que pueden asociarse con respuesta a terapias dirigidas, con impacto en el pronóstico.

2.5 Manejo con quimiorradioterapia en el cáncer de recto

El manejo del cáncer de recto ha cambiado drásticamente en las últimas décadas, considerándose de forma inicial la cirugía como el estándar de tratamiento; sin embargo, sin considerarse como modalidad única, ya que las tasas de recurrencia suelen ser elevadas principalmente en relación con la penetración del tumor y el número de ganglios linfáticos afectados, por lo que aunque en etapas clínicas tempranas sin factores de riesgo el tratamiento consiste únicamente en resección quirúrgica; en caso de enfermedad localmente avanzada el esquema de tratamiento se centra en manejo multimodal, con quimiorradioterapia neoadyuvantes o adyuvantes; esto implica el uso de terapia radiante a pelvis y agentes citotóxicos. (Lotfollahzadeh S, 2023).

La radioterapia consiste en la aplicación de radiación ionizante al sitio tumoral y zonas linfoportadoras, lo que implica en estos casos aplicar dosis que van desde los 25 Gy en 5 fracciones (curso corto) o 45 a 50 Gy en 25 a 28 fracciones (curso largo) a la pelvis, todo esto otorgados en sesiones diarias, 5 días a la semana, con

técnicas de tratamiento que van desde la 3D convencional a técnicas más recientes como IMRT (Radioterapia de Intensidad Modulada) o VMAT (Terapia de arco volumétrica modulada), independientemente de la modalidad usada, se ha descrito que la radioterapia se asocia en grados variables a efectos secundarios negativos que pueden afectar la calidad de vida de los pacientes. (Liu J, 2021)

2.6 Toxicidad por radioterapia a pelvis

La toxicidad por radioterapia se presenta en al menos la mitad de los pacientes que requieren manejo a la pelvis, lo cual en algunas ocasiones afecta la posibilidad de completar el tratamiento, impactando en el pronóstico de la enfermedad. Dentro de los síntomas más frecuentes se encuentra diarrea, sangrado rectal, urgencia e incontinencia fecal; anteriormente se explicaba por el daño epitelial y endotelial; sin embargo, recientemente esto es insuficiente y se ha asociado al resultado de múltiples interacciones entre el daño epitelial, a la microvasculatura y sistema nervioso entérico, así como a la alteración en la microbiota (Figura 1). (Ozyigit, G y Selek, U, 2020)

La toxicidad por radioterapia suele clasificarse, de acuerdo con su temporalidad en aguda y tardía, con una temporalidad menor a 3 meses para la primera y posterior para la segunda.

La toxicidad aguda suele ser ocasionada por inflamación del epitelio, y se manifiesta generalmente con síntomas como diarrea, sangrado, urgencia y tenesmo; por otro lado, la lesión tardía es ocasionada por daño endotelial a pequeños vasos, fibrosis, isquemia y necrosis, ocasionando básicamente la misma sintomatología que en la toxicidad aguda.

Existen algunos factores de riesgo conocidos que pueden influir en los grados de toxicidades, tales como las propias características del tumor, como tamaño y localización, ya que algunos tumores requieren un mayor campo de tratamiento, así como mayores dosis de radiación. Aunque recientemente se utilizan nuevas

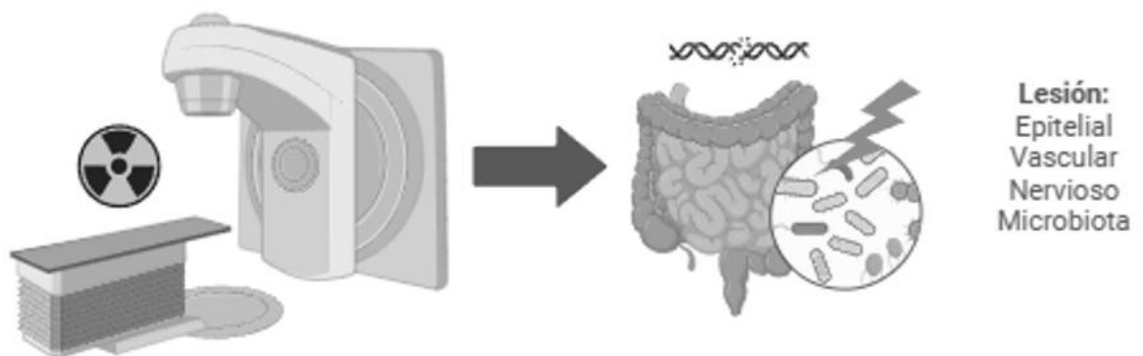
técnicas de intensidad modulada, que permiten homogenizar la dosis, y disminuirla a los tejidos normales adyacentes; sin embargo, esto aun es incierto, ya que los síntomas pueden presentarse incluso años posterior al tratamiento.

Otros factores propios del paciente, como enfermedades concomitantes (diabetes mellitus), enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad vascular, VIH, bajo índice de masa corporal, o consumo de tabaco, se han asociado con un mayor desarrollo de toxicidades tardías en pacientes tratados con radioterapia a pelvis (Dalsania, 2021).

Sin embargo, la incidencia y severidad de la toxicidad inducida por radioterapia varia sustancialmente entre los pacientes, teniendo identificados algunos factores propios del tratamiento que influyen en el grado de toxicidad, tales como, dosis de radioterapia, volumen, fraccionamiento, sitio y terapias concomitantes, otros propios del paciente, como edad, sexo, comorbilidades y variaciones genéticas, se siguen presentando además otros factores que parecen influenciar tanto la respuesta al tratamiento, como en la toxicidad presentada, siendo principalmente la dieta un factor importante, y recientemente se ha estudiado además el impacto de la microbiota intestinal (Jian Y, 2021).

Figura 1

Enteritis por radiación



2.7 Toxicidad gastrointestinal por quimioterapia

Aunque el tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia, ha permitido mejorar significativamente las tasas de control local y sobrevida global en los pacientes con cáncer de recto, específicamente en etapas clínicas localmente avanzadas, al igual que la radioterapia, la quimioterapia se asocia con efectos adversos importantes.

De igual forma que la radioterapia, la quimioterapia ocasiona daño directo al epitelio gastrointestinal, esto por daño al ADN celular, provocando apoptosis y necrosis de este, perdiendo la barrera epitelial y su función protectora, ocasionando translocación bacteriana; que, junto con la activación de citocinas proinflamatorias, se exagera la respuesta inflamatoria, incrementando los síntomas clínicos de toxicidad gastrointestinal.

Existe además cierta influencia sobre la respuesta inmunitaria, con una reducción de linfocitos Th17 y Treg, así como una producción alterada de IgA y un aumento de citocinas inflamatorias como TNF- α , IL 6 e IL-1 β ; ocasionando debilidad de la función inmunitaria de las mucosas, promoviendo una mayor vulnerabilidad a infecciones (Viaud, 2013).

En un modelo descrito por Sonis, se detalla el proceso fisiopatológico de la mucositis por quimioterapia, el cual incluye formación de especies reactivas de oxígeno, nitrógeno y especies de sulfuro, resultando en la activación del factor nuclear kappa beta; un segundo mecanismo relacionado con la inducción de moléculas mensajeras, tales como factor de necrosis tumoral alfa, conduciendo a un proceso de inflamación y apoptosis; existe además un incremento de la amplificación de moléculas mensajeras con un incremento en la inflamación y apoptosis; por último, existe una disrupción de la barrera epitelial ocasionando traslocación bacteriana. (Montassier, 2015)

Se ha descrito además como al igual que con la radioterapia, la quimioterapia ocasiona disbiosis, con una disminución de la diversidad microbiana, incrementando

los efectos adversos ocasionados por la quimioterapia, incluso permitiendo el sobrecrecimiento de especies patógenas como *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis*.

2.8 Microbiota intestinal

La microbiota intestinal se conoce como el conjunto de microorganismos que reside en nuestro tracto gastrointestinal, la cual puede variar entre sujetos y a lo largo del tiempo, así como por la edad, alimentación, e incluso consumo de antibióticos.

Dentro de la microbiota intestinal se estudian parámetros, como lo son la composición y la diversidad. Está compuesta mayormente por bacterias; sin embargo, también se incluyen virus, hongos y otros microorganismos. En una persona adulta se pueden albergar entre 500 y 1000 especies, siendo de los filos de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* los más abundantes, seguido de *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Tenericutes*, *Actinobacteria* y *Verrucomicrobiota*, conformando en total hasta el 90% de las filas dominantes; siendo importante, además, el equilibrio que existe entre ellos. (Moreno CR, et al. 2017).

A nivel de cepa cada individuo posee distintas comunidades microbianas con cepas únicas. Refiriéndose a la diversidad, ésta es conocida como la riqueza de especies, siendo el número total de especies presentes. La diversidad alfa se define como la diversidad dentro de una comunidad específica, siendo por otro lado, la diversidad beta, la composición entre diferentes muestras o comunidades (Álvarez, 2021).

Tanto la composición como diversidad cambia por múltiples factores, desde la dieta, edad, medicamentos, factores genéticos o ambientales; así como los cambios generados por el microambiente tumoral, y los tratamientos oncológicos, como quimioterapia y radioterapia.

2.9 Microbiota intestinal y cáncer de recto

La dieta se ha identificado como uno de los factores ambientales asociados con el cáncer colorrectal, recientemente con un énfasis en cómo la disbiosis puede desencadenar procesos inflamatorios, promover mutaciones y alterar la homeostasis del tracto gastrointestinal, promoviendo el ambiente necesario para el desarrollo de lesiones malignas.

Uno de los mecanismos principales por los cuales la microbiota impacta en el desarrollo de lesiones tumorales, es mediante la inflamación crónica producida por disbiosis; al existir una pérdida de bacterias con funciones antiinflamatorias (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia*), con un predominio de especies proinflamatorias, como lo es *Fusobacterium nucleatum*, se eleva la liberación de citocinas proinflamatorias, tales como IL-6, IL-17 y TNF- α , esto activa NF-kB y STAT3, promoviendo la supervivencia de células tumorales y la angiogénesis. (Arthur, 2012)

El ácido lipoteicoico (LTA), de la pared bacteriana en bacterias grampositivas, se ha considerado contraparte del LPS, siendo que las subunidades del receptor de LPS en los colonocitos inhiben la muerte celular, estimulando la señalización de citocinas proinflamatorias, conduciendo a carcinogénesis. Las dietas altas en grasas aumentan la abundancia de bacterias reductoras de sulfato, transformando los ácidos biliares en componentes tóxicos que resultan tumorigénicos. Por otro lado, el ácido butírico, generado por las bacterias del colon a partir de fibras fermentables, es utilizado por las mitocondrias de los colonocitos manteniendo un equilibrio, con beneficio en la proliferación celular, con efecto antitumoral. (Meng, 2018)

Toxinas secretadas por *B. fragilis* estimulan E-cadherina, B-catenina, NF-kB y STAT3, con efecto carcinogénico. Se ha relacionado la enfermedad inflamatoria intestinal, con un estado inflamatorio crónico y generalizado, incrementando el riesgo de desarrollar cáncer. *Fusobacterium*, se ha encontrado además incrementado hasta 400 veces más en los tejidos de cáncer colorrectal.

Por todo lo anterior, se ha descrito como la disbiosis de la microbiota intestinal se encuentra relacionada con el proceso tumoral en el intestino, presentando además una disminución de la diversidad microbiana, con una disminución de la capacidad intestinal para mantener la homeostasis. (Meng, 2018)

Existen además cambios en la composición de la microbiota intestinal descritos en la literatura, con específicamente incremento en las bacterias proinflamatorias y potencialmente tumorigénicas, tales como *Escherichia coli productora de colibalina*, *Bacteroides fragilis* tóxica, que generan un estrés citotóxico, promoviendo mutaciones en el ADN en células epiteliales; y más recientemente la presencia de *Fusobacterium nucleatum* directamente relacionada con la progresión tumoral, evadiendo la respuesta inmune, promoviendo un microambiente tumoral inhibiendo linfocitos T y activación de macrófagos proinflamatorios. (Yu, 2017)

2.10 Efectos de la radioterapia en la microbiota

Las múltiples especies de la microbiota intestinal tienen, al igual que los tipos celulares, diferentes grado de radiosensibilidad intrínseca; por lo tanto, la exposición a radiación ionizante altera tanto la composición como la proporción relativa de cada población microbiana, con su subsecuente disbiosis, ocasionada por una reducción de especies beneficiosas productoras de ácidos grasos de cadena corta, tales como acetato, butirato, propionato, entre otras.

El daño ocasionado por la radiación ionizante no es únicamente directa a la microbiota, también de forma indirecta, sobre todo al tratar neoplasia pélvicas, se ocasiona un daño celular al intestino, favoreciendo la colonización de microbios no deseados, al romper la barrera epitelial intestinal, se prueben los problemas de absorción, con desbalances metabólicos, y una alteración al sistema inmune, que puede llevar a procesos inflamatorios. (Theethira, 2022)

Al igual que el daño celular, el daño a la microbiota llega a ser selectivo, con cierta sensibilidad o resistencia a la radiación variable entre las bacterias.

El principal mecanismo de daño se encuentra relacionado con el daño directo al ADN, ocasionando roturas de cadenas simples y dobles en el ADN, con un alto índice de mutaciones letales, generando errores de replicación que resultan en la muerte celular bacteriana. Este daño suele ser letal si no puede ser reparado por los sistemas enzimáticos bacterianos.

Otro tipo de daño relacionado con la muerte bacteriana es el daño indirecto por radicales libres, la radiación ionizante interactúa con el agua intracelular (muy abundante en bacterias), causando la radiólisis del agua, esto genera radicales libres altamente reactivos, tales como OH, O₂ y H₂O₂, estos radicales ocasionan oxidación de los lípidos de membrana, desnaturalización proteínas, con la subsecuente pérdida de función enzimática y estructural, además de dañar el ADN como un efecto sinérgico. Algunas bacterias como *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*, son más sensibles, ya que carecen de sistemas antioxidantes robustos (como catalasa o superóxido dismutasa). Por otro lado, bacterias como *Enterococcus* y *E. Coli* poseen mecanismos más eficaces que evitan la muerte celular por este mecanismo. (Zhao, 2019)

Todo este daño a las bacterias ocasiona además una alteración directa de las membranas y paredes celulares, con el daño a la bicapa lipídica se provoca pérdida de permeabilidad selectiva; existe además de la alteración de proteínas de membrana, como bombas y canales. Específicamente en bacterias gram negativas existe una mayor susceptibilidad por la delgada capa de peptidoglicano y presencia de lipopolisacáridos.

El mismo daño ocasionado por la oxidación o desnaturalización de proteínas afecta las funciones de replicación, transcripción y traducción realizada por las enzimas relacionadas en las mismas, existiendo un colapso fisiológico de las funciones de las bacterias.

Sin embargo, al igual que las células, no todas las bacterias presentan la misma resistencia o sensibilidad a la radiación ionizante. Bacterias gram positivas (como

Bacillus o *Staphylococcus*) suelen ser más resistentes que las Gram negativas. Se sabe que bacterias con enzimas como superóxido dismutasa o catalasa pueden neutralizar parte del daño; y al igual que las células el estado metabólico afecta de igual forma a las bacterias, aquellas en fase estacionaria o latente suelen ser más resistentes que en fase activa; por esto mismo aquellas con esporas bacterianas son altamente resistentes por su baja actividad metabólica y capas protectoras.

Se ha estudiado como las bacterias pueden desarrollar resistencia a la radiación, específicamente a la radiación ionizante, permitiendo sobrevivir al daño del ADN, proteínas y membranas.

Uno de los mecanismos más importantes, es la reparación del daño al ADN, algunas bacterias poseen sistemas extremadamente robustos para reparar el daño genético inducido por radiación. Estos incluyen: - Reparación por recombinación homóloga. Reparación de las rupturas de doble cadena en el ADN. - Reparación por escisión de nucleótidos o bases. Algunos otros sistemas de reparación de daño SOS, los cuales se activan por daños extensos en el ADN, inducen genes que codifican proteínas reparadoras. Esto parece crucial en bacterias como *Deinococcus radiodurans*, que pueden sobrevivir a dosis >5.000 Gy.

Bacterias como *Fusobacterium nucleatum* forman biofilms adherentes a la mucosa intestinal, lo que confiere una mayor protección física contra el daño por radioterapia, a diferencia de bacterias mas expuestas a la luz intestinal, como lo son los *Lactobacillus*.

Existen además interacciones competitivas, en las cuales algunas bacterias no son destruidas directamente por algún mecanismo de daño ocasionado por la radiación, pero si son desplazadas por especies mas resistentes en el nicho, tal como las *Proteobacterias* que pueden proliferar ampliamente tras la disminución de *Bacteroidetes* por su ventaja ecológica.

2.11 Microbiota intestinal en radioterapia pélvica

Recientemente se ha estudiado cómo la radioterapia a pelvis ocasiona cambios en la microbiota intestinal, reduciendo su diversidad, impactando en la enteritis ocasionada por radiación; esto aunado a la disbiosis que se ha observado en pacientes con cáncer de recto. (Liu J, et al 2021).

Nuevos estudios han demostrado cómo es que la microbiota intestinal influye de forma importante en la salud y la enfermedad, siendo la disbiosis un factor que puede contribuir a la carcinogénesis, y con un impacto asociado además a la respuesta al tratamiento.

Los cambios hasta el momento conocidos están relacionados con la disminución en la diversidad de *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, y un aumento en *Proteobacteria*. Se ha sugerido que altos niveles de diversidad alfa se encuentran relacionados con menores efectos adversos gastrointestinales durante el tratamiento. (Oh, 2021).

En un estudio realizado por González Mercado en 2020 a 29 pacientes con cáncer de recto, se observó disminución de alfa diversidad, así como un incremento en *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Proteobacterias*; sin embargo, se relacionó especialmente con su efecto en la fatiga. (González Mercado, 2020). En otro estudio realizado por Mitra en 2020, a pacientes con cáncer cervicouterino se describió únicamente una disminución de alfa diversidad, relacionando la toxicidad de la radioterapia con la disminución de la diversidad en la microbiota, sin lograr definir factores que puedan predecir la toxicidad; sin embargo, la composición podría identificar a los pacientes en riesgo. (Mitra, 2020).

2.12 Análisis de microbiota intestinal humana

Históricamente se relacionaba a las bacterias con patologías infecciosas, siempre pensando en el proceso de enfermedad; sin embargo, posteriormente se entendió cómo debe existir un equilibrio entre los microorganismos que conocemos como microbiota y la salud. De forma inicial los componentes bacterianos se identificaban

por medio de cultivos bacterianos, hoy en día contamos con múltiples herramientas para poder caracterizar la microbiota e incluso el impacto que llega a tener en la salud y enfermedad. (Gibiino, 2018)

Con el reciente auge de la microbiota y su relación con la homeostasis del individuo, se han desarrollado técnicas que han permitido identificar y caracterizar la microbiota. Hoy en día los métodos de secuenciación dirigida son los métodos principales utilizados; la secuenciación del ARN 16S una técnica comúnmente utilizada en microbiología y genética para estudiar la diversidad y composición de las comunidades microbianas, especialmente en muestras ambientales o biológicas. (Snipstad, 2009)

Dentro del estudio del microbioma humano suelen evaluarse diferentes métricas de diversidad, evaluando las diferentes familias microbianas que están presentes. Para su estudio contamos con la diversidad alfa y beta; la diversidad alfa se refiere a la cuantificación de la diversidad dentro de la misma muestra analizada, cotando con estimadores de riqueza de especies, como lo son las OTU (Unidad Taxonómica Operacional) y el índice de Chao1, así como los índices de Shannon e Inverse Simpson, utilizados para medir la conformación y uniformidad de las especies. Por otro lado, la diversidad beta se obtiene al comparar la diversidad de muestras, el cual suele ser calculado por medio de la disimilitud de Bray-Curtis, que tiene en cuenta la abundancia de taxones comparadas entre dos comunidades. Para la caracterización y el estudio adecuado de ambos tipos de diversidades hoy en día se cuentan con diferentes softwares, por medio de canales de bioinformática. (Galloway, 2020)

2.13 Secuenciación ARN 16S

El ARN 16S se trata de una molécula de ARN ribosomal encontrada en las células de organismos, especialmente en bacterias y arqueas, contiene regiones conservadas (comunes en la mayoría de las bacterias) y regiones hipervariables

(V1-V9), siendo la región variable la utilizada para identificar y clasificar. El gen contiene nueve regiones hipervariables, con variaciones específicas bacterianas, siendo útiles para detectar comunidades microbianas; por el contrario, las regiones conservadas no son idénticas en los grupos de bacterias y arqueas, siendo especialmente útiles en su amplificación por PCR. (Mas-Lloret, 2020)

El proceso general para realizar la secuenciación inicia con la extracción del ADN microbiano total de la muestra (heces o tejido). Posteriormente se realiza la amplificación de las regiones hipervariables a estudiar (comúnmente V3-V4) por medio de PCR; llevando a cabo la secuenciación masiva, mediante Illumina Miseq, Ion Torrent o el proceso seleccionado, para posteriormente ser analizado mediante un proceso bioinformático, que permita analizar la asignación taxonómica y la diversidad microbiana. Las secuencias pueden agruparse como OTUs (Operational Taxonomic Units), con una similitud mayor o igual al 97%, o como ASVs (Amplicon Sequence Variants), que permite una mayor precisión y reproducibilidad (Lloret, 2020).

Para el análisis de la diversidad microbiana deben conocerse dos grandes conceptos de diversidad. La diversidad alfa, que es aquella que se refiere a la diversidad en la muestra analizada, ésta mide riqueza y uniformidad de especies en una muestra individual; siendo útiles, los índices de Chao1 (riqueza), Shannon, (equidad y riqueza) y Simpson (dominancia). Por otro lado, existe la diversidad beta, que se refiere a las diferencias entre distintas muestras o grupos, siendo útil analizarla mediante Bray-Curtis (abundancia relativa) y UniFrac (que incorpora relaciones filogenéticas). (Lloret, 2020).

3. Hipótesis

Existe asociación entre la composición de la microbiota intestinal y la toxicidad gastrointestinal presentada por radioterapia externa en pacientes con diagnóstico de cáncer de recto

4. Objetivo general

Determinar la asociación entre la composición de la microbiota intestinal y la toxicidad presentada por radioterapia externa en los pacientes diagnóstico de cáncer de recto

4.1 Objetivos específicos

1. Caracterizar los factores sociodemográficos, clínicos y nutricionales de los pacientes con diagnóstico de cáncer de recto que recibirán manejo con radioterapia externa.
2. Determinar el grado y tipo de toxicidad presentada en los pacientes durante y posterior al tratamiento con radioterapia externa.
3. Caracterizar la microbiota colónica de los pacientes con diagnóstico de cáncer de recto por abundancia relativa y diversidad (alfa y beta) de las diferentes categorías taxonómicas.

5. Metodología

Se realizó un estudio de tipo longitudinal, observacional, prospectivo tomando como universo de trabajo a los pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de recto, candidatos a tratamiento con radioterapia externa.

5.1 Muestra

5.1.1 Tamaño de la muestra

La muestra fue a conveniencia, considerándose a los pacientes que cumplieron criterios de inclusión dentro del periodo de tiempo estipulado en la selección de pacientes por cronograma institucional.

5.1.2 Definición de las unidades de observación

Pacientes con diagnóstico de cáncer de recto, confirmado por histopatología, candidatos a tratamiento oncológico, que incluía manejo con radioterapia externa.

5.1.3 Definición del grupo control

El control estuvo basado en la muestra inicial de cada paciente, previo al tratamiento; por lo que se trató de los pacientes con diagnóstico de cáncer de recto, que ingresaron al estudio y entregaron una muestra de heces previo al inicio de tratamiento con radioterapia.

5.1.4 Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico histopatológico de cáncer de recto

Pacientes con diagnóstico de cáncer de recto que aceptaron ingresar al estudio.

Pacientes con diagnóstico de cáncer de recto, con disponibilidad para participar y que firmen consentimiento informado.

Pacientes con diagnóstico de cáncer de recto que entregaron muestra de heces previo al inicio del tratamiento.

5.1.5 Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico de cáncer de recto, no candidatos a manejo con radioterapia

Pacientes con diagnóstico de cáncer de recto, que se encuentren en tratamiento con quimiorradioterapia y reciban manejo con antibióticos de forma sincrónica.

5.1.6 Criterios de eliminación.

Pacientes que no entregaron la segunda muestra posterior al término del tratamiento con radioterapia.

Pacientes que decidieron por voluntad propia retirarse del estudio.

5.2 Métodos

5.2.1 Estrategia experimental

Se llevó a cabo un estudio longitudinal, observacional, descriptivo de la microbiota intestinal de pacientes con cáncer de recto, que recibieron tratamiento con radioterapia externa en diversas instituciones privadas. Posterior a firma de consentimiento informado, se obtuvieron datos clínicos y nutricionales. Previo al inicio de tratamiento con radioterapia se solicitó la primera muestra de heces, durante el tratamiento se realizó vigilancia de toxicidad aguda por radioterapia y de hábitos nutricionales. Al término del tratamiento se solicitó segunda muestra de heces. En ambas muestras de heces se realizó análisis de microbiota, por medio de extracción de ADN y posterior secuenciación del gen 16S RNA, realizando una posterior comparación entre las características de abundancia y diversidad entre muestra pre y postratamiento de cada paciente.

Figura 2.

Estrategia experimental



Diagrama de flujo del proceso del estudio que incluye la secuencia de trabajo, desde la selección de los pacientes, hasta el análisis estadístico.

5.2.2 Estudio clínico

El presente trabajo se sometió a evaluación por el comité de bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro, siendo aceptado, posteriormente a sometido a

5.2.3 Historia clínica y Valoración nutricional

A los pacientes considerados candidatos a tratamiento con quimiorradioterapia que decidieron participar en el estudio se les realizó de forma inicial una ficha clínica que incluía datos generales de identificación como edad, género, talla, peso, diagnóstico, etapa clínica, características tumorales como sitio afectado, extensión ganglionar y estado general de la lesión.

De forma simultánea se realizó una encuesta nutricional de comportamiento alimentario, esto para conocer los hábitos alimenticios de los pacientes previos a la enfermedad.

5.2.4 Determinación del grado de toxicidad

Durante el tratamiento se vigilaron toxicidades presentadas, hasta el término de este, de acuerdo con lo establecido de acuerdo con la CTCAE V 5.0.

Tabla 1

Grados de toxicidad CTCAE V 5.0

Desorden gastrointestinal					
Termino CTCAE	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Distensión abdominal	Asintomática, Únicamente por observación clínica o diagnóstica.	Sintomática, limitando AVD	Disconfort severo, limitando AVD de auto cuidado	-	-
Dolor abdominal	Dolor leve	Dolor moderado que limita AVD	Dolor severo, que limitado AVD auto cuidado	-	-
Dolor anal	Dolor leve	Dolor moderado, limita AVD	Dolor severo, limita AVD autocuidado	-	-
Inflamación abdominal	Sin cambios en la función intestinal o ingesta	Sintomático, disminución de ingesta oral, cambios en la función intestinal		-	-
Colitis	Asintomática, únicamente observación clínica o diagnóstica, sin intervenciones indicadas	Dolor abdominal, moco o sangre en heces	Dolor abdominal severo, datos peritoneales	-	-
Estreñimiento	Síntomas ocasionales o	Síntomas persistentes	Indicación de evacuación	Consecuencias atentando la	Muerte

	intermitentes, uso ocasional de ablandadores de heces, laxantes, modificaciones en la dieta o enema	con uso regular de laxantes o enemas, limitando las AVD	manual, limitando AVD auto cuidado	vida, intervención indicada urgente	
Diarrea	Incremento de <4 evacuaciones al día, incremento leve de evacuaciones por ostomía, comparado al basal	Incremento de 4-6 evacuaciones al día, sobre la base, moderado incremento de evacuaciones por ostomía, comparado con el basal, limitando AVD	Incremento de >7 evacuaciones día, sobre el basal, hospitalización indicada, incremento severo de evacuaciones por ostomía, sobre el basal, limitando AVD auto cuidado	Consecuencias de riesgo para la vida, indicada intervención urgente	Muerte
Incontinencia fecal	Uso ocasional de pañal requerido	Uso diario de pañal requerido	síntomas severos, intervención electiva indicada	-	-
Flatulencia	Síntomas leves, intervención no indicada	Síntomas moderados, persistentes, secuelas psicológicas	-	-	-
Hemorragia hemorroidal	Síntomas leves, intervención no indicada	Síntomas moderados, intervención indicada	transfusión indicada, intervención invasiva indicada, hospitalización.	Consecuencias que atentan la vida, intervención urgente indicada	Muerte
Hemorragia gastrointestinal baja	Síntomas leves, intervención no indicada	síntomas moderados, intervención indicada	Transfusión indicada, intervención invasiva indicada, hospitalización	Consecuencias contra la vida, intervención urgente indicada	Muerte

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 , publicada el 27 de noviembre 2017. Terminología descriptiva utilizada para reportar eventos adversos, con su escala de severidad para cada evento.

5.2.5 Estudio de la composición de la microbiota.

Previo al inicio del manejo oncológico y al final de este, se solicitaron a los pacientes una muestra de heces para su estudio.

Extracción de ADN genómico

La obtención de ADN genómico se llevó a cabo empleando un kit comercial optimizado para muestras fecales (ZymoBIOMICS DNA MiniPrep Kit), siguiendo las indicaciones proporcionadas por el fabricante. De forma resumida, las muestras de heces previamente seleccionadas y libres de contaminantes visibles fueron sometidas a un proceso de disrupción mecánica mediante perlas incluidas en el sistema (bead beating). Posteriormente, se realizó la centrifugación y la lisis celular utilizando un buffer específico. El ADN liberado fue purificado mediante su unión a una matriz de extracción, seguida de varios pasos de lavado por centrifugación y filtrado. Finalmente, el material genético se eluyó en agua libre de nucleasas. La concentración y pureza del ADN se determinaron mediante espectrofotometría (NanoDrop, Thermo Fisher Scientific), considerando las relaciones de absorbancia 260/280 y 260/230 como indicadores de calidad y posible contaminación. Adicionalmente, la integridad del ADN se evaluó mediante electroforesis en gel de agarosa al 1.5 %, aplicando 130 V durante 30 minutos.

Secuenciación

Posterior a la extracción, el ADN genómico fue enviado para secuenciación del gen 16S rRNA a través de un servicio especializado de la compañía Zymo Research. Como parte del control de calidad, las muestras fueron comparadas con un estándar microbiano de referencia (ZymoBIOMICS Microbial Community Standard). La secuenciación se realizó en la plataforma Illumina MiSeq, utilizando un kit de reactivos V3 con una capacidad de 600 ciclos. El procesamiento bioinformático

incluyó la inferencia de variantes de secuencias de amplicones (ASVs) a partir de los datos crudos mediante el algoritmo DADA2 (Callahan et al., 2016). Posteriormente, la asignación taxonómica se efectuó utilizando el método UCLUST dentro del entorno QIIME 2, apoyado en la base de datos 16S proporcionada por Zymo Research. Finalmente, el análisis de la estructura microbiana se representó mediante métricas de diversidad alfa y beta, generadas también en QIIME v2.

6. Consideraciones éticas

6.1 Consentimiento informado

A todos los pacientes considerados candidatos para ingresar al estudio, se les explicó detalladamente la intención de este, así como el alcance pretendido en el estudio, posterior a lo cual se les otorgó un consentimiento informado el cual fue llenado y firmado con los datos del paciente, investigador principal y testigos (Anexo 1).

6.2 Riesgo de la investigación

De acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su artículo 17, este estudio de investigación se consideró de riesgo menor al mínimo. El presente fue aprobado y revisado por el Comité de Bioética, con No. De Referencia BIOM-004/2024-5, con fecha del 13 de Mayo del 2024.

6.3 Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto

El tratamiento del cáncer de recto con quimiorradioterapia implica el uso de radiación ionizante a la pelvis, recibiendo dosis que biológicamente impactan en la

microbiota intestinal, como objetivo este estudio se pretendió evaluar si existe alguna relación entre el tratamiento oncológico, la microbiota y la toxicidad presentada, con el fin de identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de toxicidad mayor a grado 2, o realizar modificaciones dietéticas o suplementarias que pudieran impactar en el curso de la enfermedad y toxicidad, así como en la calidad de vida de los pacientes a largo plazo.

6.4 Manejo de muestras

Para el presente estudio únicamente se realizó recolección de muestras fecales, las cuales se le solicitaron a los pacientes con especificaciones establecidas para la conservación de ADN y posterior secuenciación de 16SRNA, las muestras se manejaron por personal capacitado previamente; siendo posteriormente almacenadas correctamente en congeladores especializados para conservación de microbiota.

6.5 Selección de pacientes

La selección de pacientes se realizó acorde con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación especificados en los materiales y métodos del presente protocolo; considerando retirar del estudio a aquellos pacientes que no deseen continuar en el mismo, y por lo tanto no entreguen la segunda muestra posterior al término del tratamiento, o que por algún motivo distinto no puedan entregar dicha muestra.

6.6 Confidencialidad

Los datos obtenidos en las muestras de heces serán recolectados por personal capacitado para respetar la confidencialidad de las pacientes, ya que se manejaron de forma anónima, sólo corresponde la asociación de las pacientes a través de un

número de folio el cual se cotejó con dos encuestas y el formato de recolección de la información. Éste tiene únicamente las iniciales del paciente y el número de folio.

Tomando en cuenta las anteriores consideraciones, el presente proyecto de investigación se apega a los principios emanados de la 18ª Asamblea Médica de Helsinki, Finlandia en 1964, de las modificaciones hechas por la propia asamblea (29ª asamblea médica) en Tokio, Japón en 1975; en Edimburgo, Escocia en el año 2000 y en la 64ª asamblea general en Fortaleza, Brasil en Octubre - 2013 (83) donde se contempla la investigación médica (Investigación Clínica); asimismo es acorde con el Reglamento de la Ley General de Salud de México.

6.7 Conflicto de interés

La realización de este estudio se centra únicamente en la realización de trabajo para presentación de tesis, sin conflicto de interés por parte del autor o los asesores participantes.

Declarando todos a través del presente que el proyecto no guarda relación ni con la industria farmacéutica ni con la iniciativa privada.

7. Resultados

Se evaluaron un total de 15 pacientes con diagnóstico de cáncer de recto que recibieron tratamiento con quimiorradioterapia durante el periodo de estudio. Sin embargo, se perdió el seguimiento de 5 pacientes, por no entregar la segunda muestra, así como el fallecimiento de 1 paciente por causas externas a toxicidad gastrointestinal, reduciendo la muestra total a 9 pacientes.

7.1 Características demográficas y antropométricas de la población de estudio.

En la **Tabla 2** se presentan las características demográficas y antropométricas de los pacientes reclutados hasta el momento. De los pacientes evaluados, el 66.6% son hombres (n = 6) y el 33.3% mujeres (n = 3), implicando que dos tercios de la muestra, estaba constituida por hombres. La edad media es de 56 años, con un rango de 71 a 36 años.

El peso promedio fue de 74.8 ± 22.9 kg, la talla promedio de 1.69 ± 0.08 m, y el índice de masa corporal (IMC) de 26.1 kg/m^2 ; bajo esta métrica, el 11.1 % de los pacientes presentaron obesidad, el 33.3 % sobrepeso, y el 55.5 % peso normal.

En cuanto a las condiciones comórbidas, el 44.4 % de los pacientes presentó al menos una comorbilidad relevante, entre las que se encontraron sobrepeso, obesidad, diabetes e hipertensión.

Tabla 2.

Características demográficas y antropométricas de la población de estudio

Característica	Valor
Sexo, n (%)	
Masculino	6 (66.7%)

Femenino	3 (33.3%)
Edad (años)	56.0 ± 9.8
Peso (kg)	74.9 ± 21.5
Talla (m)	1.69 ± 0.08
IMC (kg/m²)	26.1 ± 7.6
Clasificación del IMC, n (%)	
Peso normal (18.5–24.9)	5 (55.5%)
Sobrepeso (25–29.9)	3 (33.3%)
Obesidad (≥30)	1 (11.1%)
Comorbilidades, n (%)	
Obesidad	1 (11.1%)
Sobrepeso	2 (22.2%)
Diabetes	1 (11.1%)
Hipertensión	1 (11.1%)
Sin comorbilidades reportadas	4 (44.4%)

7.2 Características clínicas y de tratamiento de la población de estudio.

Las características clínicas y de tratamiento de los pacientes, incluidas la localización tumoral, compromiso ganglionar, modalidad de radioterapia, dosis prescrita y esquema de quimioterapia, se presentan en la **Tabla 3**.

De los nueve pacientes analizados, el diagnóstico fue cáncer de recto presente en el 100% de los casos. En cuanto a la etapa clínica, el 44.4 % de los pacientes se encontraba en etapa III (n = 4), el 44.4 % en etapa II (n = 4), y el 11.1 % en etapa IV (n = 1).

La localización tumoral se distribuyó en recto inferior (55.5 %, n = 5), recto medio (33.3 %, n = 3) y recto medio superior (11.1 %, n = 1). Respecto al compromiso ganglionar, el 77.7 % de los pacientes (n = 7) presentaron ganglios linfáticos

afectados. Las modalidades de radioterapia empleadas incluyeron radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en el 66.6 % (n = 6) de los casos, radioterapia tridimensional (3D) en el 22.2 % (n = 2) y arcoterapia volumétrica modulada (VMAT) en un 11.1 % (n = 1). La dosis total prescrita osciló entre 25 y 50.4 Gy, siendo en un 88.8% la dosis de 50.4 Gy.

El 100% de los pacientes (n =9) recibió quimioterapia como parte del tratamiento. El esquema más utilizado fue capecitabina en el 100 % de los casos (n = 9), agregando oxaliplatino en el 33.3% (n=3).

Tabla 3

Características clínicas de tratamiento de la población de estudio

Característica	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Diagnóstico		
Cáncer de recto (CR)	9	100
Etapa clínica		
II	3	33.3
IIB	1	11.1
III / IIIC	4	44.4
IV	1	11.1
Localización del tumor		
Inferior	5	55.6
Medio	3	33.3
Medio superior	1	11.1
Compromiso ganglionar		
Positivo (+)	7	77.8
Negativo (-)	2	22.2
Modalidad de radioterapia		

IMRT	5	55.6
3D	2	22.2
VMAT	2	22.2
Dosis total prescrita		
50.4 Gy	8	88.9
25 Gy	1	11.1
Quimioterapia		
Concomitante	7	77.8
Neoadyuvante	2	22.2
Esquema de quimioterapia		
Capecitabina	6	66.7
CAPEOX	2	22.2
TNT	1	11.1

VMAT: Arcoterapia Volumétrica Modulada, IMRT: radioterapia de intensidad modulada, 3D: radioterapia conformada tridimensional; Dosis total prescrita: Cantidad de radiación en Gray (Gy).

7.3 Toxicidad presentada según síntomas y grado de severidad.

Durante el seguimiento, se evaluó la toxicidad gastrointestinal y genitourinaria relacionada con la quimiorradioterapia en los 9 pacientes incluidos. Respecto a los efectos adversos agudos presentados, todos los pacientes presentaron algún grado de toxicidad. Los síntomas más frecuentes fueron diarrea (66.6%), presente en 6 pacientes con distintos grados de toxicidad (2 pacientes grado I, 3 grado II, 1 grado III), y disuria grado I, observada en 3 pacientes (33.3%). También se reportaron estreñimiento, sangrado rectal, tenesmo y colitis en diferentes grados de severidad. La distribución detallada de los síntomas y su grado por cada paciente se presenta en la **Tabla 4**.

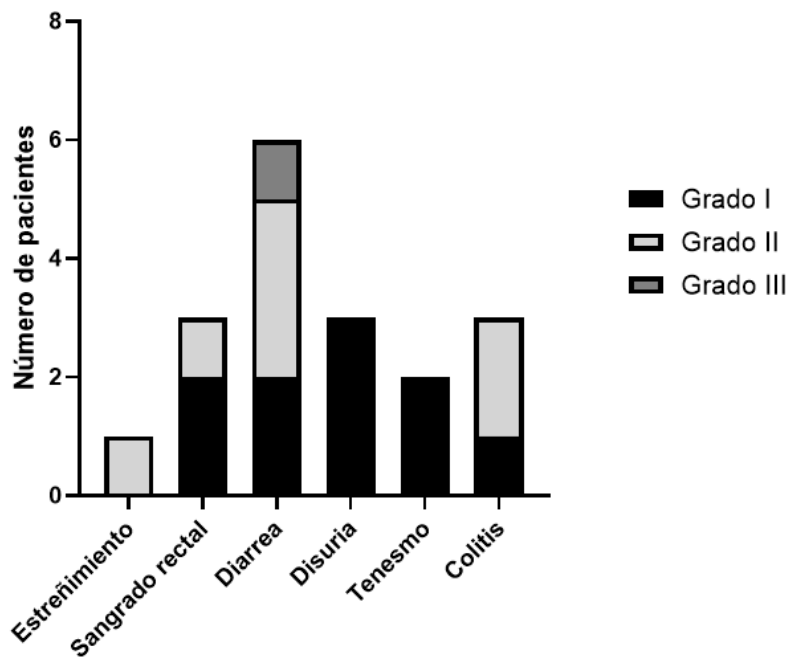
Tabla 4*Toxicidad presentada por los pacientes según síntomas y grado de severidad*

Síntoma	Grado de Severidad	Frecuencia (n)
Estreñimiento	Grado I	0
	Grado II	1
	Grado III	0
Sangrado Rectal	Grado I	2
	Grado II	1
	Grado III	0
Diarrea	Grado I	2
	Grado II	3
	Grado III	1
Disuria	Grado I	3
	Grado II	0
	Grado III	0
Tenesmo	Grado I	2
	Grado II	0
	Grado III	0
Colitis	Grado I	1
	Grado II	2
	Grado III	0

La toxicidad presentada por los pacientes según síntoma y grado de severidad, de acuerdo con lo establecido por CTCAE v.5

Figura 3.

Frecuencia de síntomas y severidad presentados



Distribución de la toxicidad gastrointestinal y genitourinaria observada en los pacientes durante el tratamiento, clasificada por tipo de evento adverso (estreñimiento, sangrado rectal, diarrea, disuria, tenesmo y colitis) y grado de toxicidad (I–III) según el número de pacientes afectados.

7.4 Comportamiento alimentario

Previo al inicio del tratamiento se realizó a cada paciente un cuestionario de comportamiento alimentario, para conocer sus hábitos previos al diagnóstico.

De lo reportado hasta el 66.6% (n=6) refirió no entender las etiquetas nutrimentales de los alimentos: respecto a la preparación de los alimentos el 44.4% (n=4) respondió que suelen ser fritos (incluyendo empanizados o capeados), mientras que

otro 44.4% son guisados o salteados. Respecto al manejo de los alimentos, refirieron que 44.4 % (n=4) no retira nada de la grasa visible, poco más de la mitad (55.5%) quita un por lo menos de un poco a toda la grasa visible en la carne.

Figura 4.

Entendimiento y comprensión de etiquetas nutrimentales



Figura 5.

Preparación habitual de alimentos.

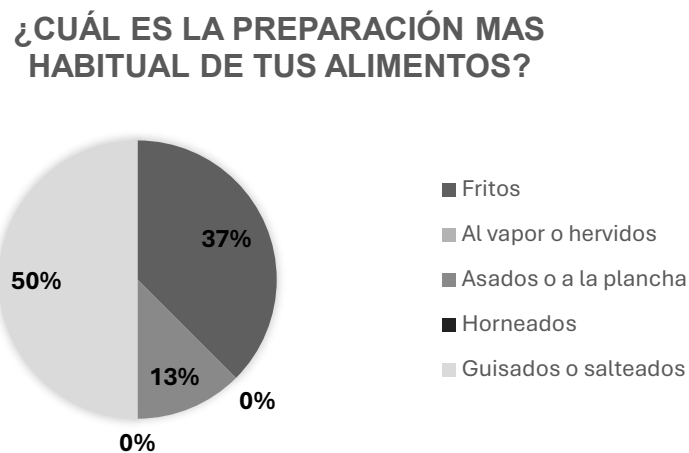
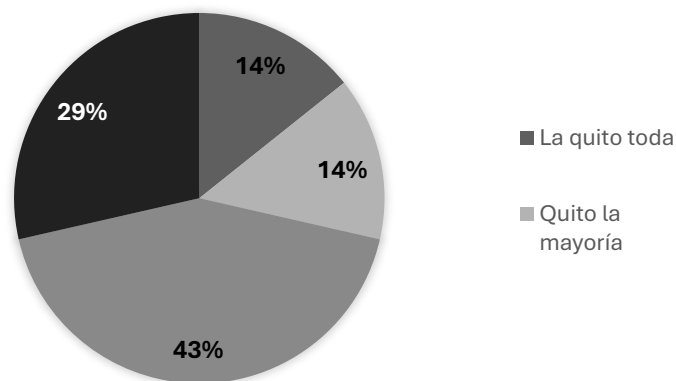


Figura 6.

Hábitos con la grasa visible en los alimentos.

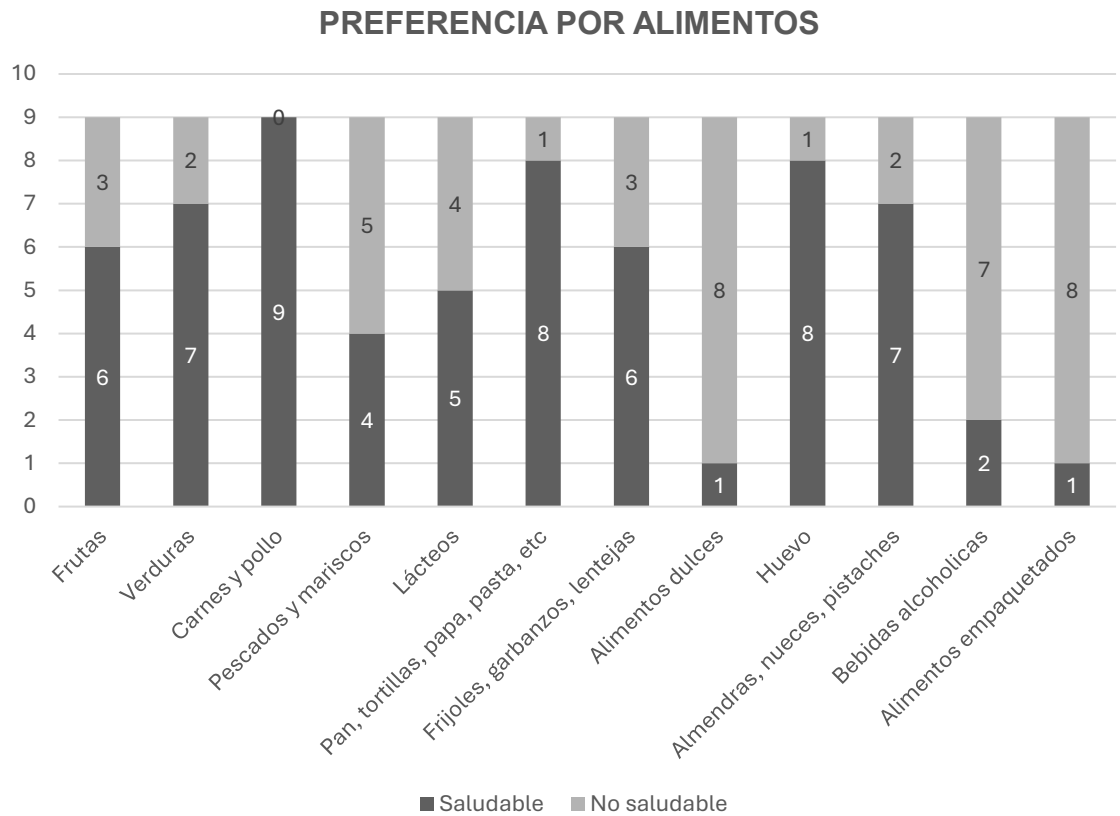
¿QUÉ HACES CON LA GRASA VISIBLE DE TUS ALIMENTOS?



El 100% de la muestra mencionó poder dejar de comer cuando se sienten satisfechos, lo que implica un buen control sobre su alimentación, por lo menos durante la comida; sin embargo, el 66.6% de la muestra comentó realizar frecuentemente entre comidas, las cuales consistían en su mayoría galletas, pan y frituras. A los líquidos durante el día el 33.3% respondió tomar refrescos o jugos industrializados, mientras que el resto tomaba agua fresca o natural.

Figura 7.

Preferencia de alimentos de los participantes.



Respecto a la frecuencia de alimentos fuera de casa, el 66.6% (n=6) refirió comer de por lo menos 3 veces o más a la semana fuera de casa, el otro 33.3% (n=3) menos de 3 veces a la semana. Solo 3 pacientes refirieron comer alimentos en exceso de más de 3 veces a la semana, el resto (n=6) menos de cada 15 días.

Respecto a la ingesta de alimentos durante el día el 66.6% (n=6) realiza únicamente 2 comidas importantes el día, y el 33.3% (n=3) por lo menos 3 comidas al día.

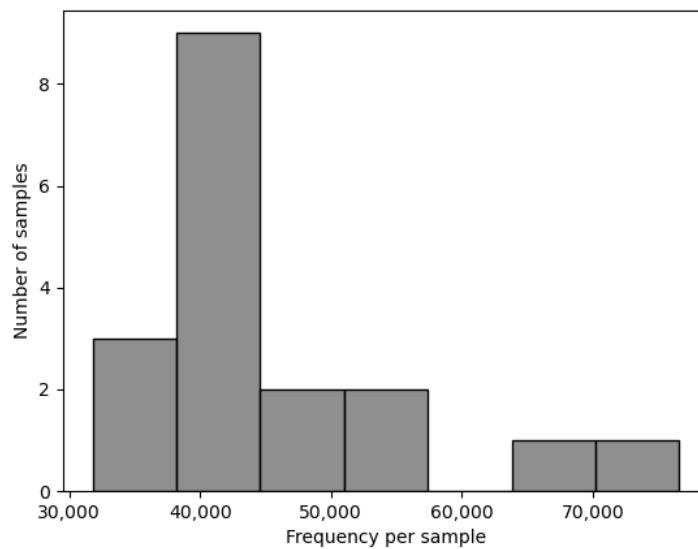
7.5 Resultados análisis de microbiota

Para el análisis de microbiota, posterior a la secuenciación se ocupó un sistema basado en Linux, el cual permitió llevar a cabo el proceso de evaluación de calidad, filtrado, análisis de secuencias y observación de taxonomía, lo cual posteriormente se evaluó mediante Qiime2.

Se obtuvo el número de secuencias reportadas por cada muestra, teniendo que las muestras oscilan en un rango entre 30,000 y 75,000 lecturas, sin encontrarse muestras por debajo de 10,000 lecturas, la mínima reportada con 31,781 lecturas y una máxima de 76,617, con una media de 45,622.9. La mayoría de las muestras (~9) tienen entre 35,000 y 45,000 secuencias, lo que nos representa una buena cobertura de secuencias por muestra.

Figura 8.

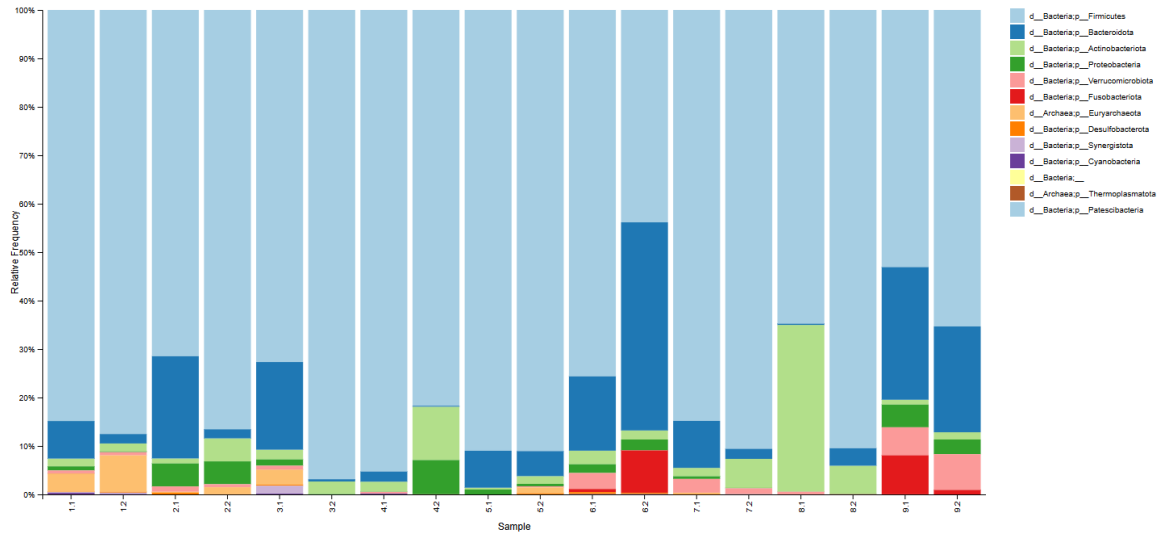
Análisis de frecuencia de lecturas por muestra



El eje X representa el número de lecturas (reads) por muestra, mientras que el eje Y muestra el número de muestras dentro de cada intervalo de frecuencia.

Figura 9.

Análisis taxonómico.



Los colores indican los diferentes filos identificados: Firmicutes (azul claro), Bacteroidota (azul oscuro), Actinobacteriota (verde), Proteobacteria (verde claro), Verrucomicrobiota (rojo), Fusobacteriota (rosa), Cyanobacteria (morado), Desulfobacterota (naranja), Synergistota (amarillo), Patescibacteria (azul grisáceo) y arqueas como Euryarchaeota (gris) y Thermoplasmata (café claro). Cada barra representa la proporción relativa de estos filos en cada muestra.

7.5.1 Composición taxonómica de la microbiota intestinal

El análisis descriptivo de la composición taxonómica de la microbiota intestinal a nivel de filo mostró cambios consistentes en la mayoría de los pacientes al comparar las muestras pre y postratamiento.

De forma general, en las muestras pretratamiento, cada paciente presentó un perfil microbiano caracterizado por una dominancia relativa de los filos Firmicutes y Bacteroidota, con proporciones variables entre individuos, lo cual refleja la heterogeneidad propia de la microbiota intestinal basal de cada individuo. En menor proporción se identificaron Actinobacteriota, Proteobacteria y Verrucomicrobiota, manteniendo un patrón compatible con una microbiota intestinal eubiótica.

Posterior al tratamiento con quimiorradioterapia, se observó en la mayoría de los pacientes una redistribución de la abundancia relativa de los principales filos. Este cambio se caracterizó principalmente por una disminución relativa de Firmicutes y un incremento proporcional de Proteobacteria, así como una reducción de taxones minoritarios previamente presentes en la muestra basal. En algunos pacientes, estos cambios se acompañaron de un perfil taxonómico más homogéneo, con predominio de un menor número de filos, sugiriendo una pérdida de complejidad microbiana posterior al tratamiento.

Es relevante destacar que, aunque la magnitud de los cambios varió entre cada paciente, en todos los pacientes se presentó algún cambio, lo que sugiere que el tratamiento actuó como un factor disruptivo común sobre la ecología microbiana intestinal, más allá de las diferencias basales individuales.

Este patrón de cambio sugiere el desarrollo de un estado de disbiosis inducida por el tratamiento, probablemente relacionado con el efecto combinado de la radioterapia pélvica y la quimioterapia concomitante sobre el epitelio intestinal, la barrera mucosa y el microambiente luminal.

Respecto a los taxones menos frecuentes, estos fueron los más susceptibles a desaparecer posterior al tratamiento. De forma recurrente, los grupos minoritarios afectados pertenecieron a los siguientes filos y subgrupos: Actinobacteriota, Verrucomicrobiota, Desulfobacterota, Fusobacteriota y Firmicutes no dominantes. Estos taxones estuvieron presentes de forma intermitente en las muestras

pretratamiento y mostraron una reducción marcada o desaparición completa en las muestras posttratamiento, particularmente en pacientes con toxicidad gastrointestinal moderada a severa.

7.5.2 Análisis de diversidad alfa

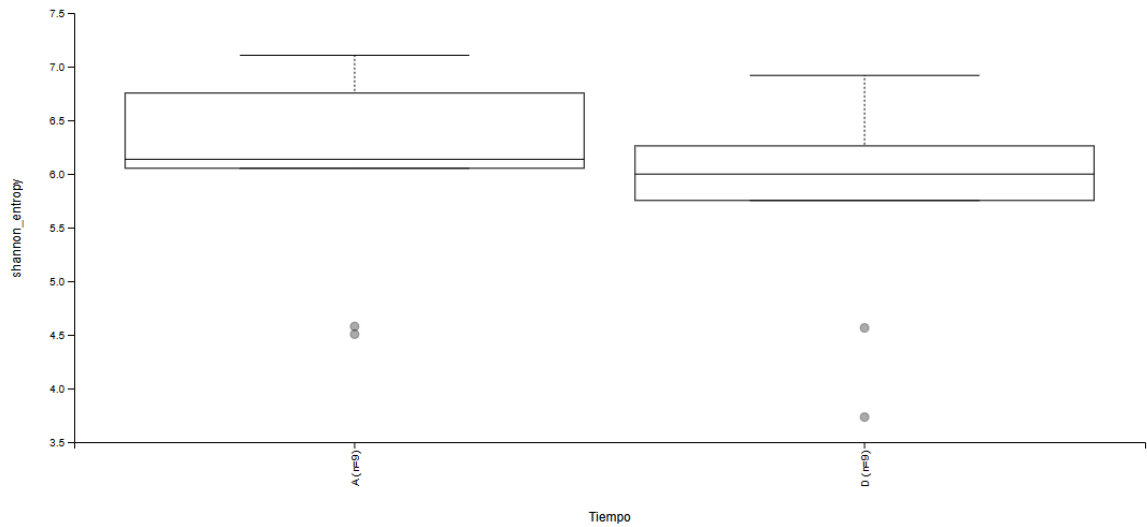
Las métricas de diversidad alfa fueron evaluadas tras rarefacción a una profundidad uniforme de 10,000 secuencias por muestra, permitiendo comparaciones robustas entre las muestras pre-tratamiento y post-tratamiento.

La comparación entre muestras se realizó mediante pruebas no paramétricas, dada la distribución no normal esperable de los índices de diversidad y el tamaño reducido de la muestra.

El análisis del índice de Shannon no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las muestras pre y postratamiento (prueba de Kruskal–Wallis, $p = 0.354$), aunque se observó una mayor dispersión interindividual posterior al tratamiento.

Figura 10.

Análisis de diversidad alfa por medio de Índice de Shannon en muestras pre y post tratamiento.

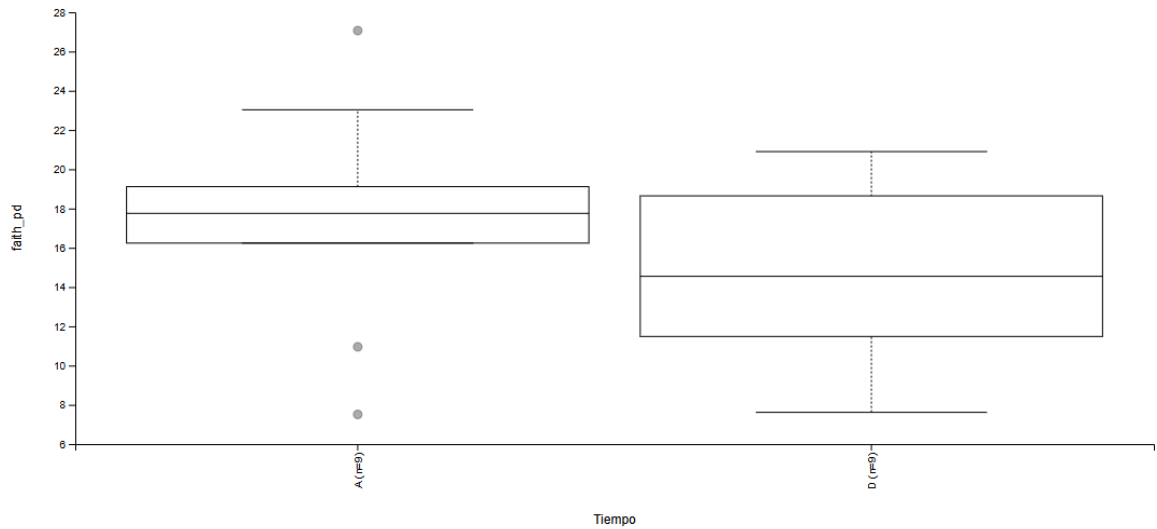


Realizando el análisis por medio de “Observed features”, para riqueza bacteriana, por medio de número de ASVs, se realizó una prueba de Kruskal, con una tendencia a menores valores de ASV post tratamiento; sin embargo, por este medio no se observa diferencia estadísticamente significativa.

Posteriormente se valoró por medio de diversidad de Faith, siendo esta una prueba más sensible por el análisis por medio de diversidad filogenética; sin embargo, de igual forma con valores menores en el grupo post tratamiento, sin ser estadísticamente significativa la diferencia, con un valor de p 0.45. Aunque no se identificó una diferencia estadísticamente significativa, la disminución observada en Faith pudiera sugerir que el tratamiento podría impactar no solo la riqueza taxonómica, sino también la amplitud filogenética de la comunidad bacteriana.

Figura 11.

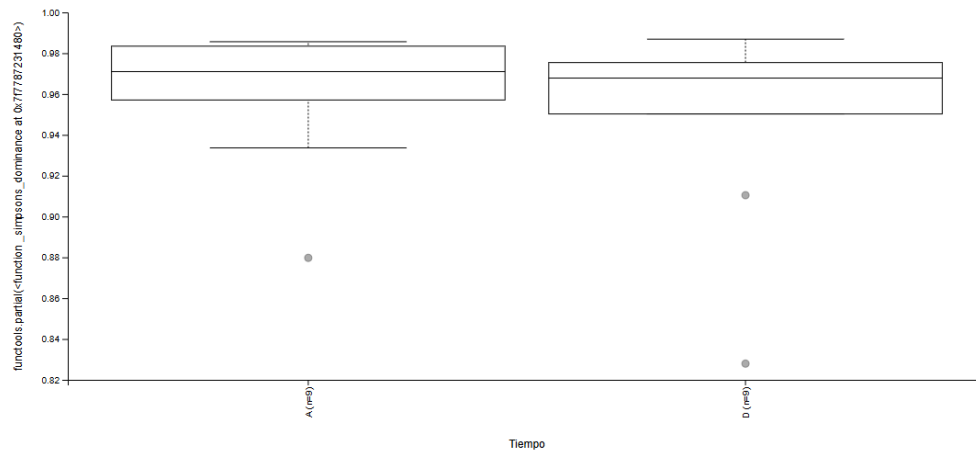
Análisis de diversidad alfa mediante el índice filogenético de Faith pre y post tratamiento



Se realizó posteriormente el Índice de Simpson, para valorar la diferencia entre la dominancia de taxones. Sin diferencia estadísticamente significativa entre pre y post tratamiento (p 0.45); si bien, se observa cómo hay una disminución de riqueza y diversidad, continúan siendo los taxones dominantes los que persisten, indicando que la equidad de la comunidad microbiana se mantuvo relativamente estable.

Figura 12.

Análisis de diversidad alfa mediante el índice de Simpson en muestras pre y postratamiento.



En conjunto, las métricas de diversidad alfa muestran una tendencia hacia la reducción de la riqueza y diversidad filogenética posterior al tratamiento, sin alcanzar significancia estadística. Estos resultados sugieren un impacto parcial del tratamiento sobre la complejidad microbiana intestinal, con preservación relativa de la estructura de dominancia.

7.5.3 Análisis de diversidad beta

La diversidad beta se evaluó para analizar los cambios en la estructura global de la comunidad microbiana entre las muestras pre y postratamiento., permitiendo una caracterización integral de las modificaciones inducidas por el tratamiento.

La significancia estadística de las diferencias entre grupos fue evaluada mediante PERMANOVA, una prueba no paramétrica basada en permutaciones, adecuada para matrices de distancia microbiana.

Se realizó de forma inicial el análisis de diversidad beta mediante Bray–Curtis mostrando un desplazamiento parcial de las muestras postratamiento respecto a las pretratamiento, lo que podría indicar modificaciones en la abundancia relativa de los

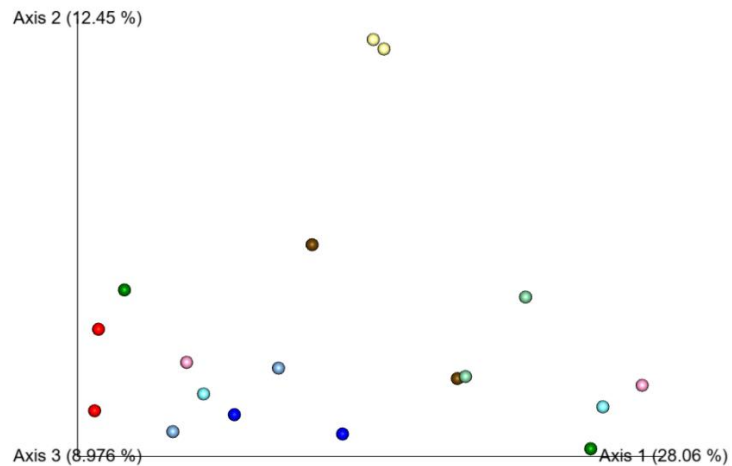
taxones dominantes, este resultado sugiere que la quimiorradioterapia induce cambios en la abundancia relativa de los taxones dominantes, pero dichos cambios no son homogéneos en todos los pacientes.

El análisis basado en la métrica Jaccard evidenció una separación más marcada entre las muestras pre y postratamiento, lo que indica cambios en la composición taxonómica cualitativa de la microbiota intestinal. La separación observada sugiere que el tratamiento se asocia con pérdida o sustitución de taxones, especialmente aquellos de baja abundancia, lo que concuerda con la reducción de riqueza observada en diversidad alfa.

El análisis mediante Unweighted UniFrac mostró una separación clara entre las muestras pre y postratamiento, lo que sugiere modificaciones significativas en la estructura filogenética de la microbiota intestinal. Este resultado indica que el tratamiento induce cambios filogenéticos estructurales, afectando linajes bacterianos específicos más allá de simples cambios en abundancia.

Figura 13.

Análisis de diversidad beta mediante Unweighted UniFrac en muestras pre y postratamiento.

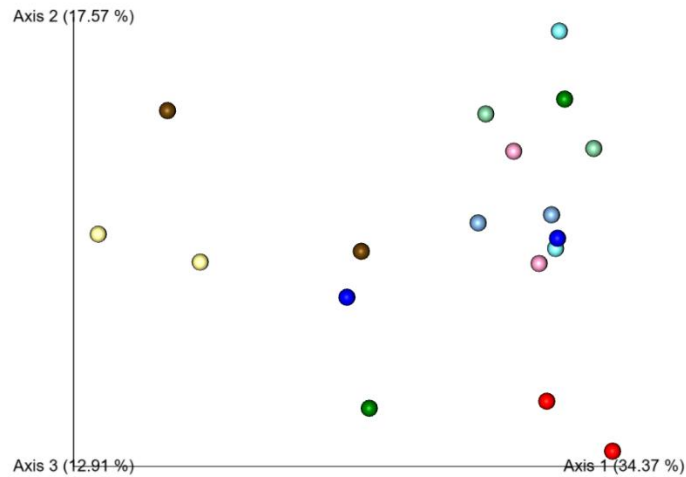


Cada punto representa una muestra individual, y la distancia entre puntos refleja el grado de similitud o diferencia en la composición microbiana. Los ejes (Axis 1, Axis 2 y Axis 3) indican las principales dimensiones de variación entre las muestras, explicando 28.06%, 12.45% y 8.97% de la variabilidad, respectivamente.

El análisis con Weighted UniFrac mostró una separación moderada entre las muestras pre y postratamiento, sugiriendo cambios filogenéticos que afectan principalmente a taxones menos abundantes. Esto indica que los taxones filogenéticamente dominantes se mantienen relativamente estables, y que los cambios inducidos por el tratamiento afectan principalmente a linajes menos abundantes.

Figura 14.

Análisis de diversidad beta mediante Weighted UniFrac en muestras pre y postratamiento.



Los ejes principales explican la proporción de la variabilidad observada entre las muestras: Axis 1 (34.37%), Axis 2 (17.57%) y Axis 3 (12.91%). Los diferentes colores corresponden a las muestras incluidas en el análisis.

El análisis de diversidad beta mostró una reorganización estructural de la microbiota intestinal posterior al tratamiento. Las métricas basadas en presencia o ausencia y estructura filogenética evidenciaron una separación más marcada entre grupos, mientras que las métricas basadas en abundancia relativa mostraron una separación parcial, reflejando heterogeneidad interindividual en la respuesta microbiana al tratamiento.

7.6 Microbiota y toxicidad.

La toxicidad gastrointestinal inducida por quimiorradioterapia es el resultado de la interacción entre el daño epitelial directo por radiación, la inflamación ocasionada a la mucosa, con alteración del ecosistema microbiano intestinal; en este contexto, la microbiota actúa como un modulador clave de la respuesta tisular al tratamiento.

Del análisis individualizado se identificó un subgrupo de pacientes en los cuales la severidad de la toxicidad gastrointestinal coincidió con cambios consistentes en la diversidad microbiana y la composición taxonómica, sugiriendo una relación estrecha entre la disrupción del ecosistema intestinal y la expresión clínica del daño inducido por quimiorradioterapia.

Este subgrupo incluye principalmente a los pacientes 05, 07 y 09, quienes presentaron toxicidad gastrointestinal moderada a severa (\geq grado II), y mostraron patrones microbianos convergentes.

El paciente 09 destacó por presentar el cuadro clínico más severo, con diarrea grado III y colitis grado II. Desde el punto de vista microbiológico, este paciente mostró la mayor reducción de diversidad alfa, reflejando una pérdida marcada de riqueza y diversidad filogenética, y una redistribución taxonómica caracterizada por disminución de Firmicutes y aumento de Proteobacteria.

El paciente 07 presentó colitis grado II, sin diarrea franca, lo que sugiere un proceso inflamatorio mucoso relevante. A nivel microbiano, este paciente se presentó con disminución de diversidad alfa y un incremento relativo de Proteobacteria.

Por otro lado, el paciente 05 desarrolló diarrea grado II y sangrado rectal grado I, manifestaciones clínicas de toxicidad moderada. En este caso se observó una reducción clara de riqueza y diversidad filogenética, con pérdida de taxones comensales y aumento relativo de grupos inflamatorios.

En contraste, pacientes como 02 y 04, que presentaron toxicidad leve (grado I), pudo observarse la presencia de cambios mínimos en diversidad alfa, con preservación relativa de filos comensales dominantes. Este contraste refuerza la noción de que la magnitud de la disrupción microbiana se relaciona con la severidad clínica, aunque no de forma uniforme en todos los casos.

Aunque no se establece causalidad, los pacientes con toxicidad más severa mostraron perfiles microbianos consistentes con disbiosis proinflamatoria, lo que sugiere una relación biológicamente plausible entre microbiota y toxicidad gastrointestinal.

8. Discusión

De acuerdo con la literatura, la muestra estudiada es consistente con lo reportado en cáncer de recto, con una predominancia de hombres mayores de 50 años, con una media de edad de presentación a los 56 años. No obstante, también se observó la presencia de pacientes jóvenes, incluso menores de 40 años, lo cual concuerda con la estadística mundial sobre la incidencia de esta enfermedad. Además, se encontró que al menos el 44.4% de los pacientes presentaban sobrepeso u obesidad, factores de riesgo conocidos que están asociados con la dieta, la obesidad y el sedentarismo.

El índice de masa corporal promedio (IMC = 26.1 kg/m^2) sugiere un predominio de sobrepeso en la muestra, siendo solo el 55.5 % de los pacientes clasificados como normopeso. La obesidad y el sobrepeso son factores de riesgo establecidos para el desarrollo y progresión del cáncer rectal, además de estar asociados a peores resultados terapéuticos y mayor toxicidad durante el tratamiento (Chan & Giovannucci, 2010; Leung *et al.*, 2026). Asimismo, el 44.4 % presentó al menos una comorbilidad relevante, reflejando la coexistencia frecuente de enfermedades metabólicas como hipertensión y diabetes en esta población.

Este estudio se centró exclusivamente en pacientes candidatos a manejo neoadyuvante con quimiorradioterapia, terapia de elección para aquellos con enfermedad localmente avanzada, según las guías de la NCCN. Por lo tanto, toda la muestra corresponde a esta entidad. No obstante, resulta relevante señalar que la mayoría de los tumores se localizan en el recto medio o inferior, con un alto porcentaje de afectación ganglionar (77.7%).

Respecto a las modalidades de tratamiento, existe un uso predominante de modalidades para radioterapia con IMRT o VMAT, reflejando la alineación con las tendencias contemporáneas a nuevas modalidades de tratamiento que permiten la disminución de la toxicidad presentada, y su concomitancia con Capecitabina, como fármaco de elección, coincide con la tendencia actual del manejo neoadyuvante, permitiendo la reducción del tamaño tumoral prequirúrgico.

Se ha reportado que aproximadamente el 90% de los pacientes experimentan toxicidad aguda (<3 meses) durante el tratamiento con quimiorradioterapia, lo que concuerda con los resultados de este estudio, en el que el 100% de los pacientes presentó algún grado de toxicidad gastrointestinal. La diarrea, como síntoma más frecuente y significativo, se presentó en un 66.6% de los casos, lo que subraya la necesidad de implementar estrategias para mitigar los efectos adversos del tratamiento. Sin embargo, es importante destacar que solo se registró un paciente con toxicidad grado 3 y ninguno con grado 4, lo que probablemente se deba a que la mayoría de los pacientes fueron tratados con modalidades actuales de tratamiento, que permiten disminuir la toxicidad; sin embargo, subraya la necesidad de una vigilancia clínica estrecha y de estrategias de soporte nutricional y farmacológico adecuadas para prevenir complicaciones severas.

Respecto a los hábitos alimentarios se encontró que el 66.6% de los pacientes refirió no comprender las etiquetas nutrimentales, lo que sugiere una limitada alfabetización alimentaria. Esto puede derivar en elecciones dietéticas subóptimas que favorezcan el consumo de alimentos procesados, altos en azúcares simples y grasas saturadas, componentes asociados con un perfil de microbiota proinflamatorio y menor diversidad bacteriana (Larke *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2024).

El 44.4% consumía alimentos fritos, empanizados o capeados; además, aproximadamente el 50% de los participantes mencionó no retirar la grasa visible de las carnes. Este comportamiento dietario se ha asociado con una alta carga lipídica, especialmente de ácidos grasos saturados, que se ha vinculado con bacterias oportunistas proinflamatorias como *Fusobacterium nucleatum* en el microambiente intestinal (Garrett, 2015; Zhou *et al.*, 2025). Se ha reportado que *F. nucleatum* actúa como un puente entre la dieta y la oncogénesis rectal. El mecanismo molecular subyacente, descrito por Ou *et al.*, (2022) involucra la interacción de la adhesina *FadA* de la bacteria con la E-cadherina de las células epiteliales del hospedero. Esta unión no solo facilita la colonización bacteriana, sino que activa de forma aberrante la vía de señalización *Wnt/beta-catenina*, un

regulador maestro de la proliferación celular que, al verse sobreestimulado, acelera el crecimiento tumoral específicamente en la región rectal.

De acuerdo con lo reportado, un consumo elevado de grasas saturadas y alimentos procesados está asociado con un mayor riesgo de cáncer de recto, coincidiendo con los hábitos alimentarios observados en esta población de estudio, con un consumo habitual de snacks como galletas y frituras (hasta 66%) y bebidas azucaradas (33.3%). Dicha exposición dietética promueve una disbiosis intestinal significativa, manifestada por la reducción de taxones beneficiosos como *Akkermansia muciniphila* y *Faecalibacterium prausnitzii*, y un aumento de compensatorio de bacterias asociadas con metabolismo de carbohidratos simples (Verhoog *et al.*, 2019). Dos tercios de los pacientes comen fuera de casa al menos tres veces por semana, y el 66.6% realiza únicamente dos comidas importantes al día; esto sugiere una irregularidad en el patrón alimentario, además de una dieta pobre en fibra, otro factor relacionado con la carcinogénesis rectal. (Louis, 2014).

El análisis de diversidad alfa mostró una tendencia a la disminución de la riqueza y de la diversidad filogenética en las muestras postratamiento, mientras que la equidad se mantuvo relativamente estable. De forma paralela, el análisis taxonómico evidenció, en la mayoría de los pacientes, una reducción relativa de Firmicutes y un incremento de Proteobacteria posterior al tratamiento, junto con la pérdida de taxones minoritarios.

La disminución de riqueza y diversidad filogenética puede explicarse por la pérdida de taxones sensibles al tratamiento, particularmente bacterias comensales menos abundantes, muchas de ellas pertenecientes a Firmicutes productores de ácidos grasos de cadena corta (ej. butirato).

La estabilidad relativa del índice de Simpson sugiere que, aunque se pierden taxones, la comunidad remanente se reorganiza alrededor de un número reducido de grupos dominantes, fenómeno reflejado en el aumento relativo de Proteobacteria en varias muestras.

El análisis de diversidad beta mostró una separación parcial pre vs post con Bray–Curtis, con una separación más marcada con Jaccard y Unweighted UniFrac, y una separación moderada con Weighted UniFrac. Estos patrones sugieren que los cambios inducidos por el tratamiento afectan principalmente en la presencia de ciertos taxones y a la estructura filogenética, más que a la abundancia de los taxones dominantes; mostrando una pérdida de taxones minoritarios, con reemplazo por algunos grupos filogenéticamente distintos; sin embargo, con una persistencia relativa de filos dominantes.

En conjunto, la disminución de la diversidad alfa, el desplazamiento observado en la diversidad beta y la redistribución taxonómica convergen en un mismo fenómeno biológico: la quimiorradioterapia induce una disrupción del ecosistema microbiano intestinal caracterizado por pérdida de complejidad, reorganización filogenética y predominio de taxones asociados a disbiosis.

La integración de los análisis de diversidad alfa, beta y taxonomía sugiere que el impacto de la quimiorradioterapia sobre la microbiota intestinal no es uniforme, sino que se manifiesta como una pérdida selectiva de taxones sensibles, acompañada de una reorganización filogenética de la comunidad. Estos cambios podrían tener implicaciones clínicas relevantes, particularmente en la inflamación intestinal y la toxicidad gastrointestinal asociada al tratamiento.

La pérdida de riqueza y el desplazamiento en la diversidad beta son consistentes con una disbiosis inducida por el tratamiento. Estos cambios podrían contribuir tanto al desarrollo de la toxicidad gastrointestinal como a la variabilidad observada en la respuesta clínica.

El presente estudio exploró de manera integral los cambios en la microbiota intestinal inducidos por la quimiorradioterapia en pacientes con cáncer rectal; los resultados mostraron como el tratamiento se asocia con una disrupción heterogénea del ecosistema microbiano intestinal, caracterizada principalmente por una pérdida de diversidad, una reorganización estructural de la comunidad y

cambios taxonómicos hacia perfiles proinflamatorios, particularmente en los pacientes con mayor severidad de toxicidad gastrointestinal.

Por su parte, la diversidad alfa mostró una tendencia consistente hacia la disminución posterior al tratamiento, reflejada tanto en la reducción de la riqueza bacteriana (Observed Features) como de la diversidad filogenética (Faith), mientras que la equidad (Simpson) se mantuvo relativamente estable. Este patrón sugiere que la quimiorradioterapia induce una pérdida selectiva de taxones, especialmente aquellos de baja abundancia, sin modificar de forma uniforme la dominancia de los grupos bacterianos principales.

Estos hallazgos son concordantes con lo reportado por Wang et al. (2025) y Gerassy-Vainberg et al. (2018) quienes describieron una disminución significativa de la diversidad alfa en pacientes sometidos a radioterapia pélvica, asociada a mayor inflamación intestinal y peor tolerancia al tratamiento. La reducción de diversidad se ha relacionado con una menor capacidad funcional del ecosistema intestinal, particularmente en términos de producción de ácidos grasos de cadena corta, fundamentales para la integridad de la barrera epitelial y la regulación inmunológica.

El análisis de diversidad beta evidenció un desplazamiento claro de las muestras postratamiento en comparación con las muestras basales, especialmente en métricas basadas en presencia/ausencia y estructura filogenética (Jaccard y Unweighted UniFrac). Este hallazgo indica que los cambios inducidos por el tratamiento afectan de manera predominante a la composición cualitativa y a linajes bacterianos específicos, más que a la abundancia de los taxones dominantes.

Este patrón ha sido descrito previamente en estudios longitudinales de microbiota en pacientes oncológicos, donde la radioterapia actúa como un evento disruptivo capaz de reconfigurar la comunidad microbiana intestinal. Nam et al. demostraron que los pacientes con mayor desplazamiento en análisis de PCoA presentaron

mayor toxicidad gastrointestinal, apoyando la noción de que la magnitud de la reorganización microbiana se relaciona con la severidad clínica.

A nivel taxonómico, los resultados obtenidos muestran una redistribución consistente caracterizada por la disminución relativa de Firmicutes y el incremento de Proteobacteria en las muestras postratamiento, particularmente en pacientes con toxicidad moderada a severa. Este perfil es ampliamente reconocido como un marcador de disbiosis intestinal y se ha asociado con inflamación, aumento de permeabilidad intestinal y expansión de filos oportunistas.

La reducción de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta, particularmente del filo Firmicutes, puede comprometer los mecanismos de reparación epitelial y favorecer la inflamación inducida por radiación, debido a la disminución en la producción de butirato, un metabolito clave en la homeostasis intestinal y la integridad de la barrera mucosa. De manera paralela, la expansión de Proteobacteria se ha consolidado como un marcador de disbiosis e inestabilidad ecológica intestinal, asociado con aumento de permeabilidad, activación inmunitaria y estados inflamatorios crónicos. Estudios recientes han demostrado que la radioterapia induce un desplazamiento consistente hacia perfiles microbianos dominados por Proteobacteria, particularmente en pacientes que desarrollan mayor toxicidad gastrointestinal, lo que sugiere un papel activo de la microbiota en la modulación de la respuesta inflamatoria intestinal (Wang et al., 2025; Wu et al., 2025; Lu et al., 2024)

Un hallazgo particularmente relevante de este estudio es la pérdida selectiva de taxones menos frecuentes posterior al tratamiento, fenómeno que contribuye de manera directa a la disminución de la diversidad alfa y a la separación observada en diversidad beta. Aunque estos taxones representan una fracción pequeña de la abundancia total, desempeñan funciones clave en la estabilidad, resiliencia e inmunomodulación del ecosistema intestinal.

Estudios previos han demostrado que la desaparición de taxones minoritarios reduce la redundancia funcional de la microbiota y favorece la dominancia de grupos proinflamatorios. En el presente estudio, la pérdida de estos taxones fue más pronunciada en los pacientes con mayor toxicidad gastrointestinal, lo que sugiere que su presencia podría desempeñar un papel protector frente al daño inducido por el tratamiento.

La integración de los hallazgos microbianos con la toxicidad clínica mostró que los pacientes con diarrea, colitis y sangrado rectal de mayor severidad presentaron los cambios más profundos en diversidad y composición taxonómica. En particular, los pacientes con diarrea grado III y colitis grado II mostraron una disbiosis profunda caracterizada por pérdida de diversidad, desaparición de taxones minoritarios y expansión de Proteobacteria.

Estos resultados son coherentes con la literatura que vincula la disbiosis intestinal con mayor toxicidad gastrointestinal inducida por quimiorradioterapia. Gerassy-Vainberg et al. y Wang et al. (2025) han propuesto que la microbiota intestinal actúa como un modulador crítico de la respuesta tisular a la radiación, influyendo en la severidad de la toxicidad y en la recuperación mucosa.

Es importante destacar que no todos los pacientes siguieron el mismo patrón. En algunos casos se observaron perfiles de resiliencia microbiana, con preservación o recuperación relativa de Firmicutes y Bacteroidota posterior al tratamiento, pese a la presencia de toxicidad clínica. Este fenómeno ha sido descrito previamente y subraya la importancia de factores individuales como la microbiota basal, la dieta y la respuesta inmunológica en la modulación del impacto del tratamiento.

9. Conclusiones

Los resultados obtenidos en la presente investigación confirman que la radioterapia externa induce una disbiosis intestinal heterogénea, cuya magnitud se relaciona con la severidad de la toxicidad gastrointestinal. Este tratamiento indujo una disbiosis heterogénea caracterizada por la tendencia a la disminución de la riqueza bacteriana y de la diversidad filogenética, mientras que la equidad de las especies dominantes se mantuvo relativamente estable.

A nivel taxonómico, el estado de disbiosis inducido por el tratamiento se caracterizó consistentemente por una disminución relativa del filo Firmicutes y un incremento proporcional de Proteobacteria. Los hábitos alimentarios de la población estudiada revelan una limitada alfabetización nutricional y un consumo frecuente de dietas proinflamatorias, ricas en grasas saturadas y bajas en fibra. Esta base dietética, sumada a la pérdida de taxones comensales protectores durante el tratamiento, subraya la importancia de la microbiota como un potencial biomarcador predictivo y blanco terapéutico. Estos hallazgos abren la puerta a estrategias futuras orientadas a la modulación de la microbiota, como intervenciones dietéticas, prebióticos o probióticos, con el objetivo de reducir la toxicidad y mejorar la tolerancia al tratamiento.

No obstante, debido al tamaño muestral, los resultados deben interpretarse con cautela y como asociaciones biológicamente plausibles más que relaciones causales. Estudios prospectivos con mayor número de pacientes y análisis funcionales serán necesarios para confirmar estos hallazgos y definir biomarcadores microbianos predictivos de toxicidad.

10. Bibliografía o Referencias

Arthur, J. C., Perez-Chanona, E., Mühlbauer, M., Tomkovich, S., Uronis, J. M., Fan, T. J., Campbell, B. J., Abujamel, T., Dogan, B., Rogers, A. B., Rhodes, J. M., Stintzi, A., Simpson, K. W., Hansen, J. J., & Jobin, C. (2012). Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science*, *338*(6103), 120–123. <https://doi.org/10.1126/science.1224820>

Boland, C. R., & Goel, A. (2010). Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*, *138*(6), 2073–2087. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.064>

Bonù, M. L., et al. (2025). Microbiota modulation of radiosensitivity and toxicity in cancer. *Cancers*, *17*(4), 1123. <https://doi.org/10.3390/cancers17041123>

Callahan, B. J., McMurdie, P. J., Rosen, M. J., Han, A. W., Johnson, A. J. A., & Holmes, S. P. (2016). DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nature Methods*, *13*(7), 581–583. <https://doi.org/10.1038/nmeth.3869>

Caporaso, J. G., Kuczynski, J., Stombaugh, J., Bittinger, K., Bushman, F. D., Costello, E. K., Fierer, N., Peña, A. G., Goodrich, J. K., Gordon, J. I., Huttley, G. A., Kelley, S. T., Knights, D., Koenig, J. E., Ley, R. E., Lozupone, C. A., McDonald, D., Muegge, B. D., Pirrung, M., Zaneveld, J., & Knight, R. (2010). QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nature Methods*, *7*(5), 335–336. <https://doi.org/10.1038/nmeth.f.303>

Chan, A. T., & Giovannucci, E. L. (2010). Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*, *138*(6), 2029–2043. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.057>

Dalsania, R., Shah, N., Patel, A., Patel, M., Patel, R., & Jain, S. (2021). Radiation-induced bowel toxicity: Mechanisms, management, and prevention strategies. *Clinical and Translational Oncology*, *23*(5), 833–843. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02458-y>

Ferreira, M. R., Muls, A., Dearnaley, D. P., Andreyev, H. J. N., & Queiroz, K. C. S. (2021). Radiation-induced enteritis: Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention. *World Journal of Gastroenterology*, 27(29), 4787–4800. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i29.4787>

Galloway, J. N., Pratap, S., & Loden, M. (2020). Advances in bioinformatics tools for microbiome analysis. *Gut Microbes*, 12(1), 1–18. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1773122>

García-Rodríguez, A., Martínez-Castillo, A., & Moreno, V. (2020). Gut microbiota and colorectal cancer: Mechanisms and clinical implications. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 11(3), e00134. <https://doi.org/10.14309/ctg.000000000000134>

Garrett, W. S. (2015). Cancer and the microbiota. *Science*, 348(6230), 80–86. <https://doi.org/10.1126/science.aaa4972>

Gerassy-Vainberg, S., Blatt, A., Danin-Poleg, Y., Gershovich, K., Sabo, E., Nevelsky, A., ... & Ben-Neriah, Y. (2018). Radiation induces proinflammatory dysbiosis: Transmission of inflammatory susceptibility by host cytokine induction. *Gut*, 67(1), 97–107. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313433>

González-Mercado, V. J., Sánchez-Torres, L. E., Valdés-Miramontes, E. H., et al. (2020). Gut microbiota and fatigue in patients receiving pelvic radiotherapy. *Supportive Care in Cancer*, 28(5), 2341–2349. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05061-9>

Hall, E. J., & Giaccia, A. J. (2019). *Radiobiology for the radiologist* (8th ed.). Wolters Kluwer.

Hes, C., et al. (2024). Gut microbiome predicts mucositis severity in cancer patients. *EClinicalMedicine*.

Iacovacci, J., et al. (2024). Microbiota as predictor of gastrointestinal toxicity after radiotherapy. *eBioMedicine*.

International Agency for Research on Cancer. (2020). *Global cancer statistics 2020*. <https://gco.iarc.fr>

Jian, Y., Zhang, D., Liu, M., & Wang, S. (2021). Gut microbiota alterations and radiation-induced intestinal injury. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *11*, 642393. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.642393>

Khan, S., Moore, R. J., Stanley, D., & Griffiths, J. (2021). Gut microbiota and host interactions in colorectal cancer. *Cancers*, *13*(5), 1208. <https://doi.org/10.3390/cancers13051208>

Larke, J. A., Bacalzo, N., Castillo, J. J., Couture, G., Chen, Y., Xue, Z., & Lemay, D. G. (2023). Dietary intake of monosaccharides from foods is associated with characteristics of the gut microbiota and gastrointestinal inflammation in healthy US adults. *The Journal of Nutrition*, *153*(1), 106–119.

Leung, L. J. C. L., Sharma, R. S., Cheng, B., Akalanka, H. K., & Gopalan, V. (2026). Obesity and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Clinical Oncology*, *17*(1), 112369.

Liang, F., et al. (2025). Microbiome and response to radiochemotherapy. *Frontiers in Oncology*.

Liu, J., Zhang, Y., Zhang, X., Chen, L., Chen, H., Wang, L., Li, Y., & Zhou, M. (2021). Pelvic radiotherapy induces gut microbiota dysbiosis and increases gastrointestinal toxicity. *Radiotherapy and Oncology*, *154*, 68–75. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.09.015>

Liu, Z., Liu, M., Meng, J., Wang, L., & Chen, M. (2024). A review of the interaction between diet composition and gut microbiota and its impact on associated disease. *Journal of Future Foods*, *4*(3), 221–232.

Louis, P., Hold, G. L., & Flint, H. J. (2014). The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nature Reviews Microbiology*, *12*(10), 661–672. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3344>

Lu, L., Chen, C., Liu, Y., & Zhao, R. (2024). The role of gut microbiota in radiation-induced intestinal injury. *Cell & Bioscience*, 14(1), 87. <https://doi.org/10.1186/s13578-024-00873-0>

Mas-Lloret, J., Obón-Santacana, M., Ibáñez-Sanz, G., Guinó, E., Pato, M. L., Rodríguez-Moranta, F., Mata, A., García-Rodríguez, A., Moreno, V., & Pujana, M. A. (2020). Gut microbiota and colorectal cancer: A critical review. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8018. <https://doi.org/10.3390/ijms21228018>

Mitra, A., Grossman Biegert, G. W., Delgado, A. Y., et al. (2020). The vaginal microbiota, radiotherapy, and gastrointestinal toxicity in cervical cancer patients. *Clinical Cancer Research*, 26(9), 2345–2355. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2333>

Montassier, E., Batard, E., Massart, S., Gastinne, T., Carton, T., & Caillon, J. (2015). 16S rRNA gene sequencing reveals shift in intestinal microbiota of chemotherapy-treated patients. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(9), 864.e1–864.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.05.019>

Nam, Y. D., Kim, H. J., Seo, J. G., & Lee, B. H. (2013). Impact of pelvic radiotherapy on gut microbiota of gynecological cancer patients revealed by massive pyrosequencing. *PLoS One*, 8(12), e82659. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082659>

National Comprehensive Cancer Network. (2024). *NCCN clinical practice guidelines in oncology: Rectal cancer*. <https://www.nccn.org>

Oh, J. H., Kim, Y. J., Moon, S., Kim, H. J., Kim, J. H., Kim, H. R., & Lee, K. H. (2021). Gut microbiota diversity is associated with gastrointestinal toxicity following pelvic radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 157, 88–94. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.01.012>

Ou, S., Wang, H., Tao, Y., Luo, K., Ye, J., Ran, S., & Huang, R. (2022). *Fusobacterium nucleatum* and colorectal cancer: From phenomenon to mechanism.

Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 12, 1020583.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1020583>

Ozyigit, G., & Selek, U. (2020). Radiation-induced bowel toxicity: Clinical aspects and management. *The Lancet Oncology*, 21(4), e190–e199.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30752-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30752-5)

Paschke, S., Jafarov, S., Staib, L., et al. (2018). Are colon and rectal cancer two different tumor entities? *World Journal of Gastroenterology*, 24(29), 3187–3198.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i29.3187>

Segata, N., Izard, J., Waldron, L., Gevers, D., Miropolsky, L., Garrett, W. S., & Huttenhower, C. (2011). Metagenomic biomarker discovery and explanation. *Genome Biology*, 12(6), R60. <https://doi.org/10.1186/gb-2011-12-6-r60>

Theethira, T. G., & Garg, S. K. (2022). Radiation enteritis: Pathogenesis, clinical features, and treatment. *Current Gastroenterology Reports*, 24(4), 257–265.
<https://doi.org/10.1007/s11894-022-00862-4>

Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*, 361, k2179.
<https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>

Verhoog, S., Taneri, P. E., Roa Díaz, Z. M., Marques-Vidal, P., Troup, J. P., Bally, L., & Muka, T. (2019). Dietary factors and modulation of bacteria strains of *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii*: A systematic review. *Nutrients*, 11(7), 1565. <https://doi.org/10.3390/nu11071565>

Viaud, S., Saccheri, F., Mignot, G., et al. (2013). The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science*, 342(6161), 971–976.
<https://doi.org/10.1126/science.1240537>

Wang, A., Ling, Z., Yang, Z., Kiela, P. R., Wang, T., Wang, C., et al. (2021). Gut microbial dysbiosis may predict diarrhea and fatigue in patients undergoing pelvic

cancer radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 156, 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.11.005>

Wang, Q., Zhang, X., Liu, Y., Li, Z., & Chen, W. (2025). Radiation-induced intestinal injury and the role of gut microbiota. *Frontiers in Microbiology*, 16, 1456789. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1456789>

Wu, B., Li, J., Zhang, Y., & Wang, H. (2025). Gut microbiota-mediated radiosensitivity and intestinal toxicity. *Frontiers in Microbiology*, 16, 1689735. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1689735>

Yi, Y., et al. (2023). Gut microbiota as a potential target to improve radiotherapy outcomes. *Gut Microbes*.

Yu, J., Feng, Q., Wong, S. H., et al. (2017). Metagenomic analysis of fecal microbiome as a tool for colorectal cancer detection. *Gut*, 66(1), 70–78. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309800>

Zhao, Y., Wu, J., Li, J. V., Zhou, N. Y., Tang, H., & Wang, Y. (2019). Gut microbiota composition modifies the effects of ionizing radiation on intestinal injury. *Frontiers in Microbiology*, 10, 2671. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02671>

Zhou, Z., Niu, Y., Ma, Y., Zhang, D., Wang, Y., Ji, R., & Chen, P. (2025). Lipid accumulation inhibition strategies alleviate *Fusobacterium nucleatum*-infected colorectal cancer. *Microbiome*, 13(1), 181.

Zitvogel, L., Ma, Y., Raouf, D., Kroemer, G., & Gajewski, T. F. (2018). The microbiome in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, 18(4), 245–259. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.25>

Anexo 1 *Consentimiento informado*

Carta de consentimiento bajo información

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio	Asociación entre la composición de la microbiota intestinal y la toxicidad presentada por radioterapia externa en pacientes con cáncer de recto
Patrocinador externo (si aplica)	NO APLICA (sin relación con industria farmacéutica.)
Lugar y fecha	Santiago de Querétaro, Qto.
Número de Registro	
Justificación y Objetivo del Estudio	<p>A través de esta carta, usted está siendo invitado a participar en el estudio de investigación titulado “Asociación entre la composición de la microbiota intestinal y la toxicidad presentada por radioterapia externa en pacientes con cáncer de recto”</p> <p>En los pacientes con cáncer de recto, como el que Usted presenta, es frecuente que, como resultado de la propia enfermedad y sus tratamientos, principalmente la radioterapia a pelvis se vea afectada su microbiota intestinal, lo que podría impactar en el grado de toxicidad presentado durante el tratamiento. Esta situación puede influir en la sintomatología presentada, y comprometer su calidad de vida en el corto y el largo plazo.</p> <p>Es por esto que nos proponemos estudiar cómo es que su microbiota cambia durante y posterior al tratamiento con radioterapia externa, así como los factores externos que pueden influir en la sintomatología gastrointestinal.</p>

Procedimientos

1. Su médico evaluará si cumple con los criterios necesarios para ingresar en este estudio.
2. Si Usted decide participar en este estudio se le pedirá que lea y firme este Consentimiento Bajo Información.
3. Una vez que Usted hubiese decidido participar, la evaluación inicial de sus condiciones de salud y encuesta nutricional nos llevará aproximadamente 0 minutos, como parte de la consulta inicial del estudio.
4. Se le harán preguntas sobre su historial clínico general como: antecedentes generales, enfermedades concomitantes, tratamientos recibidos, medicamentos, y hábitos nutricionales.
5. Se le pedirá que previo al inicio de tratamiento nos proporcione una muestra de heces para estudio.
6. Durante el tratamiento, se realizará seguimiento de sintomatología gastrointestinal y general.
7. Al término del tratamiento se le solicitará nuevamente una muestra de heces para estudio.

Posibles Riesgos y molestias

Los procedimientos de este estudio pueden ocasionarle alguna sensación de incomodidad por la naturaleza de las preguntas; sin embargo, los cuestionarios, no generan riesgo para su salud. La recolección de la muestra fecal le puede ser incómoda, sin representar riesgo para su salud, si algo lo llegara a hacer sentir incómodo(a), usted tiene todo el derecho de no responder o comentarlo.

Posibles beneficios que recibirá al participar

No recibirá un pago por su participación en este estudio, ni este estudio implica gasto alguno para usted. Si el estudio revela algún problema de salud, el personal que lo identifique lo derivará de forma directa con su médico o enfermera, quienes se encargarán de realizar las acciones pertinentes para que Usted sea atendido. Por lo tanto, los resultados del estudio también pueden ser beneficiosos para usted. Sin embargo, el beneficio más importante relacionado con este estudio es que ayude a futuros pacientes.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento

Su médico le mantendrá informado sobre cualquier hallazgo significativo en cuanto a afectación importante durante el desarrollo del presente estudio.

Participación o retiro

Usted se encuentra en pleno derecho de decidir si participa o no en este estudio, sin que esto afecte la atención médica que Usted recibirá.

Ninguno de sus derechos será alterado si es que Usted se niega a la participación.

En caso de que Usted decida voluntariamente ser participante en este estudio, podrá rehusarse a participar o cambiar de opinión y suspender su participación en cualquier momento, sin que esto involucre alguna sanción o pérdida de sus derechos.

Privacidad y confidencialidad

Usted tiene derecho a la privacidad, y toda información que se obtenga en relación con este estudio que pueda identificarlo por su nombre permanecerá en el anonimato. Su nombre no será revelado en ninguno de los informes o publicaciones de este estudio, sin contar con su consentimiento.

Al firmar este consentimiento Usted otorga su permiso para que su expediente médico pueda ser revisado o copiado por los representantes permitidos por las autoridades de salud pertinentes y por el comité de ética responsable.

Las hojas utilizadas para la entrevista contendrán solo un número de estudio consecutivo que no estará vinculado a su registro médico u otros datos confidenciales. Todos los datos se almacenan y tratan de acuerdo con las directivas locales y nacionales. Los resultados del estudio se publicarán en una revista médica como resultados grupales sin posibilidad de identificar a los encuestados individuales.

En caso de colección de material biológico (Recolección de heces)

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica)

Usted recibirá atención médica en el hospital de su conveniencia. En el caso de detectar alguna anomalía en sus condiciones de salud, usted será enviado a los servicios correspondientes de atención médica dentro de dicho hospital y con su médico tratante.

Beneficios al término del estudio

Los resultados del estudio permitirán conocer el impacto que tiene la radioterapia en su microbiota intestinal, y el impacto que estos cambios tienen en su sintomatología gastrointestinal presentada, lo que permitirá diseñar y probar en estudios posteriores algunas estrategias de tratamiento que puedan ser modificados en beneficio de la calidad de vida de personas con esta enfermedad.

En caso de dudas o aclaraciones relacionada con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador responsable: **Dra. Samantha Herrada Velázquez ced esp 12540688**, al teléfono 461 103 0744 o 2291334037. Radioterapia.

Colaboradores

El cuerpo de colaboradores de este estudio está conformado por:

Dra. Mardey Liceth Cuellar Nuñez

Dra. Samantha Herrada Velázquez

Dra. Haydé Azaneth Vergara

Dra. Ana Gabriela Hernández Puga

Dr. Ivan Luzardo

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro.

Nombre y Firma del Sujeto

Nombre y Firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, relación y firma

Nombre, relación y firma

Anexo 2: Cuestionario de comportamiento alimentario modificado

Datos generales		
Folio	Edad	
Género	Estado civil	
Ocupación		
Tratamiento		
Diagnóstico	Localización tumoral	
Tamaño tumoral	Ganglios linfáticos	
Cirugía	Quimioterapia	
Radioterapia	Dosis	Técnica
Evaluación general		
Medicamentos		
Suplementos		
Alergia o intolerancia alimentaria		
Peso	Talla	
IMC	Movilidad	
ECOG		
Actividad física	Tabaquismo	
Ingesta de alcohol		
Cuestionario de Comportamiento Alimentario		
1. ¿Qué factor consideras más importante al elegir un alimento para su consumo?		
a. Su sabor		
b. Su precio		
c. Que sea agradable a la vista		
d. Su caducidad		
e. Su contenido nutrimental		
Me es difícil leer las etiquetas nutrimentales:		
a. Por falta de tiempo		
b. Porque no me interesa		
5 c. Porque no las entiendo		
d. Por pereza		
e. Sí las leo y las entiendo		
3. Si evitas algún alimento, ¿Por qué motivo lo haces?		
a. Porque no me gusta		
b. Por cuidarme		
c. Porque me hace sentir mal		
d. No suelo evitar ningún alimento		
4. ¿Cuál es la preparación más habitual de tus alimentos?		

- a. Fritos (Incluye empanizados y capeados)
- b. Al vapor o hervidos
- c. Asados o a la plancha
- d. Horneados
- e. Guisados o salteados

5. ¿Quién prepara tus alimentos con mayor frecuencia durante la semana?

- a. Yo
- b. Mi mamá
- c. Los compro ya preparados
- d. Otro:

6. ¿Qué haces normalmente cuando te sientes satisfecho?

- a. Dejo de comer sin problema
- b. Dejo de comer, pero me cuesta hacerlo
- c. Sigo comiendo sin problema
- d. Sigo comiendo, pero me siento mal de hacerlo

7. ¿Qué haces con la grasa visible de la carne?

- a. La quito toda
- b. Quito la mayoría
- c. Quito un poco
- d. No quito nada

8. Habitualmente mastico cada bocado más de 25 veces:

- a. Totalmente en desacuerdo
- b. En desacuerdo
- c. Ni de acuerdo ni en desacuerdo
- d. De acuerdo
- e. Totalmente de acuerdo

9. Entre semana

Hora Con quién

10. El fin de semana

Hora Con quién

Marca la opción correspondiente de acuerdo con tu agrado para comer los siguientes alimentos

a. Me agrada c. Ni me agrada ni mucho b. Me agrada me desagrada d. Me desagrada e. Me desagrada mucho

- 11. Frutas
 - 12. Verduras
 - 13. Carnes y pollo
 - 14. Pescados y mariscos
 - 15. Lácteos
 - 16. Pan, tortillas, papa, pasta, cereales
 - 17. Frijoles, garbanzos, lentejas
 - 18. Alimentos dulces
 - 19. Huevo
 - 20. Almendras, nueces, pistaches,
-

semillas, etc.

21. Bebidas alcohólicas

22. Alimentos empaquetados

23. ¿Qué sueles beber en mayor cantidad durante el día?

- a. Agua fresca
 - b. Agua natural
 - c. Refresco, jugos o té industrializados
 - d. Leche
 - e. Otro:
-

24. ¿Qué sueles ingerir habitualmente entre comidas?

- a. Dulces
 - b. Fruta o verdura
 - c. Galletas o pan dulce (bollería)
 - d. Yogurt
 - e. Papitas, churritos, frituras, etc.
 - f. Cacahuates u otras semillas.
 - g. Nada
-

25. ¿Qué incluyes habitualmente en tu tiempo de comida principal durante el día?

- a. b.
 - 25.1. Botana (aperitivo) sí no
 - 25.2. Sopa o caldo u otro entrante sí no
 - 25.3. Plato fuerte sí no
 - 25.4. Carne, pescado, pollo o mariscos sí no
 - 25.5. Arroz, pasta o frijoles sí no
 - 25.6. Verduras o ensalada sí no
 - 25.7. Tortillas, pan “salado”, bolillo o tostadas sí no
 - 25.8. Postre sí no
 - 25.9. Fruta sí no
 - 25.10. Bebida sí no
 - 25.11. Bebida endulzada sí no
 - 25.12. Bebida sin endulzar sí no
-

26. ¿Con qué frecuencia comes alimentos fuera de casa?

- a. Todos los días
 - b. 5 a 6 veces a la semana
 - c. 3 a 4 veces a la semana
 - d. 1 a 2 veces a la semana
 - e. Una vez cada 15 días
 - f. Una vez al mes
 - g. Menos de una vez al mes
-

27. ¿Con qué frecuencia crees que comes alimentos en exceso?

- a. Todos los días
 - b. 5 a 6 veces a la semana
 - c. 3 a 4 veces a la semana
 - d. 1 a 2 veces a la semana
-

- e. Una vez cada 15 días
- f. Una vez al mes
- g. Menos de una vez al mes

28. ¿Qué haces o estarías dispuesto a hacer para cuidar tu cuerpo?

- a. Cuidar mi alimentación
- b. Seguir un régimen dietético temporal
- c. Hacer ejercicio
- d. Cuidar mi alimentación y hacer ejercicio
- e. Tomar suplementos dietéticos o productos herbolarios
- f. Nada

29. ¿Qué consideras que te hace falta para mejorar tu alimentación?

- a. Más información
- b. Apoyo social
- c. Dinero
- d. Compromiso o motivación personal
- e. Tiempo
- f. Nada, creo que mi alimentación es saludable
- g. No me interesa mejorar mi alimentación

30. Consideras que tu dieta es:

- a. Diferente cada día
- b. Diferente solo algunas veces durante la semana
- c. Diferente solo durante los fines de semana
- d. Muy monótona

31. ¿Crees que eres capaz de utilizar un consejo de nutrición para mejorar tu estado de salud?

- a. Totalmente en desacuerdo
- b. En desacuerdo
- c. Ni de acuerdo ni en desacuerdo
- d. De acuerdo
- e. Totalmente de acuerdo

Nota: A continuación, se enlistan las respuestas “saludables” sugeridas por los autores con base en lo reportado en la literatura, no obstante, no se descarta que las otras respuestas puedan ser de utilidad para quien lo aplica, dependiendo el propósito del uso del cuestionario.

1 = e, 2 = e, 3 = b, 4 = b/c, 5 = a, 6 = a, 7 = a/b, 8 = d/e, 9 = Al menos 3 tiempos de comida al día, 10 = Al menos 3 tiempos de comida al día, 11 = a/b, 12 = a/b, 13 = a/b, 14 = a/b, 15 = a/ b, 16 = a/b, 17 = a/b, 18 = d/e, 19 = a/b, 20 = a/b, 21 = d/e, 22 = d/e, 23 = b, 24 = b, 25.1 = b, 25.2 = a/b, 25.3 = a, 25.4 = a, 25.5 = a/b, 25.6 = a, 25.7 = a/b, 25.8 = b, 25.9 = a, 25.10 = a, 25.11 = b, 25.12 = a, 26 = f/g, 27 = f/g, 28 = d, 29 = f, 30 = a, 31 = d/e.

Anexo 4. Revisión y aprobación del Comité de Ética en Investigación



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE MEDICINA



Querétaro, Qro. 13 de Mayo de 2024

Samanta Herrada Velázquez

Por medio de la presente le hacemos llegar las observaciones y recomendaciones al Protocolo de Tesis, versión de Abril 2024 autorizado por el Director de Tesis Dra. Mardely Liceth Cuellar Núñez

"Asociación entre la composición de la microbiota intestinal y la toxicidad presentada por radioterapia externa en pacientes con cáncer de recto"

Que ha turnado a este Comité de Ética en Investigación.

Con base a lo anterior el dictamen correspondiente es de:

REVISADO Y APROBADO, CON No. DE REF. BIOM-004/2024-5

**"EDUCO EN LA VERDAD Y EN EL HONOR"
"POR LA VIDA Y LA SALUD"**

Dra. Aracely Márquez Terán
Presidente del Comité de Ética en
Investigación
Facultad de Medicina

Dra. Alexandra Jarro Castañeda
Secretaria del Comité de Ética en
Investigación
Facultad de Medicina

UAQ CRECER EN LA
DIVERSIDAD

442 192 1273
442 192 1200 EXT. 6200, 6201 Y 6214

Clavel No. 200, Col. Prados de la Capilla,
Santiago de Querétaro, Qro. México. C.P. 76170.