



UNL

Universidad
Nacional
de Loja

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA
CARRERA DE LABORATORIO
CLÍNICO

**Microbiota intestinal y su relación con el cáncer colorrectal:
Revisión sistemática**

**Trabajo de Integración Curricular
para la obtención del título de
Licenciada en Laboratorio Clínico**

AUTORA:

Mireya Marixa Troya Abad

DIRECTORA:

Dra. Mgtr. Yessenia Mabel Jaramillo Tambo

LOJA -ECUADOR

2024

Educamos para **Transformar**

Certificación



unl

Universidad
Nacional
de Loja

Sistema de Información Académico
Administrativo y Financiero - SIAAF

CERTIFICADO DE CULMINACIÓN Y APROBACIÓN DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR

Yo, **JARAMILLO TAMBO YESSENIA MABEL**, director del Trabajo de Integración Curricular denominado **Microbiota intestinal y su relación con el cáncer colorrectal: Revisión sistemática.**, perteneciente al estudiante **MIREYA MARIXA TROYA ABAD**, con cédula de identidad N° **1105655086**.

Certifico:

Que luego de haber dirigido el **Trabajo de Integración Curricular**, habiendo realizado una revisión exhaustiva para prevenir y eliminar cualquier forma de plagio, garantizando la debida honestidad académica, se encuentra concluido, aprobado y está en condiciones para ser presentado ante las instancias correspondientes.

Es lo que puedo certificar en honor a la verdad, a fin de que, de así considerarlo pertinente, el/la señor/a docente de la asignatura de **Integración Curricular**, proceda al registro del mismo en el Sistema de Gestión Académico como parte de los requisitos de acreditación de la Unidad de Integración Curricular del mencionado estudiante.

Loja, 29 de Julio de 2024



YESSENIA MABEL
JARAMILLO TAMBO

F) _____

DIRECTOR DE TRABAJO DE INTEGRACIÓN
CURRICULAR



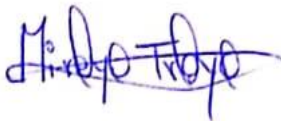
Certificado TIC/TT.: UNL-2024-001395

1/1
Educamos para Transformar

Autoría

Yo, **Mireya Marixa Troya Abad**, declaro ser autora del presente Trabajo de Integración Curricular y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos, de posibles reclamos y acciones legales, por el contrario del mismo. Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja la publicación de mi Trabajo de Integración Curricular, en el Repositorio Digital Institucional-Biblioteca Virtual.

Firma:



Autora: Mireya Marixa Troya Abad

Cedula de identidad: 1105655086

Fecha: Quince de agosto del dos mil veinticuatro

Correo electrónico: mireya.troya@unl.edu.ec

Teléfono: 0988270844

Carta de autorización

Yo, Mireya Marixa Troya Abad, declaro ser autora del Trabajo de Integración Curricular denominado: **Microbiota intestinal y su relación con el cáncer colorrectal: Revisión sistemática**, como requisito para optar por el título de Licenciada en Laboratorio Clínico, autorizo al sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que, con fines académicos, muestre la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido en el Repositorio Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el Repositorio Institucional, en las redes de información del país y del exterior con las cuales tengan convenio la Universidad. La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia del Trabajo de Integración Curricular que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, a los quince días del mes de agosto del dos mil veinticuatro

Firma:



Autora: Mireya Marixa Troya Abad

Cedula de identidad: 1105655086

Dirección: Pedestal, calle Eplicachima y Mayas

Correo electrónico: mireya.troya@unl.edu.ec

Teléfono: 0988270844

DATOS COMPLEMENTARIOS:

Directora del Trabajo de Integración Curricular o Titulación.

Dra. Mgtr. Yessenia Mabel Jaramillo Tambo

Dedicatoria

Dedico este logro a Dios, quien ha sido mi guía constante y mi fuente de fortaleza a lo largo de este viaje académico. Su amor y protección han iluminado mi camino en los momentos más oscuros y han sido la fuerza que me ha impulsado hacia adelante. A mi querida hija, Camila Cevallos, te dedico este logro con todo mi corazón. Tu amor incondicional ha sido mi mayor inspiración en este camino académico. Eres la luz de mi vida y mi mayor motivación para alcanzar nuevas metas. Que esta dedicación refleje mi eterna gratitud por tenerte a mi lado. A mi amado novio, Santiago Ordoñez, gracias por ser mi soporte y mi refugio en los momentos de debilidad. Tus brazos siempre han sido mi lugar seguro, y tu apoyo incondicional ha sido mi mayor fortaleza. A mi prima, Silvia Abad, tu apoyo incondicional ha significado el mundo para mí. Tu aliento y tu presencia han sido un regalo invaluable, y estoy eternamente agradecida por tenerte en mi vida. Que este logro sea un testimonio de nuestro amor, nuestra unidad y nuestra fortaleza como familia. Con profundo amor y gratitud, dedico este logro a cada uno de ustedes, quienes han sido mis pilares en este viaje hacia el éxito.

Mireya Marixa Troya Abad

Agradecimiento

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a la Universidad Nacional de Loja por ofrecerme la oportunidad para crecer tanto académica como personalmente. Agradezco sinceramente a todos los docentes de la carrera de Laboratorio Clínico por compartir sus conocimientos, experiencias, consejos, por su paciencia, dedicación y apoyo incondicional, los cuales fueron fundamentales para la culminación de este proyecto. También quiero reconocer el arduo trabajo del personal administrativo y otras autoridades de la carrera, cuyo constante esfuerzo contribuyó significativamente a mi desarrollo académico que ha sido fundamental para la culminación de este trabajo.

Agradezco especialmente a mi directora, la Dra. Mgtr. Yessenia Mabel Jaramillo Tambo, por su invaluable orientación y apoyo durante la realización de este trabajo de integración curricular. Sin su incasable esfuerzo, paciencia y dedicación, este logro no habría sido posible. Reconozco que, sin el respaldo de todas estas personas, este sueño no se habría convertido en realidad. Por ello, les doy las gracias por ayudarme a alcanzar esta importante meta.

Mireya Marixa Troya Abad

Índice de contenidos

Certificación	II
Autoría	¡Error! Marcador no definido.
Carta de autorización	¡Error! Marcador no definido.
Dedicatoria.....	V
Agradecimiento	VI
Índice de contenidos.....	VII
Índice de Figuras.....	XII
Índice de Tablas	XII
Índice de Anexos	XII
Lista de abreviaturas	XIII
1. Título.....	14
2. Resumen	15
Abstract.....	16
3. Introducción	17
4. Marco Teórico.....	19
4.1. Microbiota Intestinal.....	19
4.2. Composición de la Microbiota Intestinal	19
4.3. Funciones de la Microbiota Intestinal	20
4.3.1. Función Protectora	21
4.3.2. Función Inmunológica	21
4.3.3. Función Metabólica	22

4.3.4.	Función del Sistema Nervioso Central.....	23
4.4.	Factores que Alteran la Microbiota Intestinal	23
4.4.1.	Factores Intrínsecos	24
4.4.1.1.	Genética.	24
4.4.1.2.	Edad.	24
4.4.2.	Factores Extrínsecos	25
4.4.2.1.	Estrés.....	25
4.4.2.2.	Dieta.	26
4.4.2.3.	Uso de Antibióticos.	27
4.4.2.4.	Sedentarismo.	28
4.5.	Métodos de Estudio de la Microbiota Intestinal.....	28
4.5.1.	Técnicas Moleculares	28
4.5.2.	Secuenciación Masiva del 16S rRNA.	29
4.5.3.	Secuenciación de Nueva Generación (SNG)	29
4.5.4.	PCR en Tiempo Real	30
4.5.5.	Técnicas Basadas en Cultivos	31
4.6.	Disbiosis Intestinal	31
4.7.	Cáncer Colorrectal.....	32
4.8.	Factores protectores contra el cáncer colorrectal	33
4.8.1.	Dieta.	33
4.8.2.	Probióticos	34

4.8.3.	Prebióticos	34
4.8.4.	Actividad física	35
4.9.	Factores de Riesgo para el Desarrollo del Cáncer Colorrectal.....	35
4.9.1.	Modificables.....	35
4.9.1.1.	Dieta.	35
4.9.1.2.	Consumo de alcohol.	36
4.9.1.3.	Consumo de tabaco.	37
4.9.1.4.	Consumo de antibióticos.	37
4.9.1.5.	Obesidad.	38
4.9.1.6.	Sedentarismo.	38
4.9.2.	No modificables	38
4.9.2.1.	Edad.	39
4.9.2.2.	Síndromes hereditarios.....	39
4.9.2.3.	Diabetes.	39
4.9.2.4.	Colitis Ulcerosa.....	39
4.9.2.5.	Antecedentes familiares.....	40
4.9.2.6.	Género.....	40
4.10.	Composición de la Microbiota Intestinal en Pacientes con Cáncer Colorrectal	
	40	
4.10.1.	Fusobacterium nucleatum.....	41
4.10.2.	Escherichia coli.....	41
4.10.3.	Bacteroides fragilis.....	42

4.10.4.	Otras Bacterias.....	43
4.11.	Papel del Biofilm en la Iniciación del Cáncer Colorrectal.....	43
4.12.	Microbiota Intestinal como Agente Promotor Tumoral.....	44
4.12.1.	Bacteroides frá­giles.....	44
4.12.2.	Enterococcus faecalis.....	45
4.12.3.	Shigella flexneri.....	45
4.12.4.	Escherichia coli.....	45
4.13.	Microbiota Intestinal Como Agente Supresor Tumoral.....	45
5.	Metodología.....	47
5.1.	Diseño de Estudio.....	47
5.2.	Criterio de Elegibilidad -Formato Pico.....	47
5.3.	Fuentes de Información.....	48
5.4.	Estrategias de Búsqueda y Selección del Estudio.....	48
5.5.	Proceso de Recopilación y Extracción de Datos.....	50
5.6.	Lista de datos.....	50
5.7.	Evaluación de la Calidad de los Estudios.....	50
5.8.	Síntesis de Resultados.....	51
6.	Resultados.....	52
7.	Discusión.....	58
8.	Limitaciones.....	63
9.	Conclusión.....	¡Error! Marcador no definido.

10.	Recomendaciones	65
11.	Bibliografía	66

Índice de Figuras

Figura 1. Diagrama prisma de los estudios.....	49
Figura 2. Composición de la microbiota intestinal en pacientes con CCR.....	53
Figura 3. Factores protectores contra el desarrollo del cáncer colorrectal	56
Figura 4. Factores de riesgo modificables en el desarrollo de CCR.....	57
Figura 5. Factores de riesgo no modificables en el desarrollo del CCR.....	57

Índice de Tablas

Tabla 1. Composición de la microbiota intestinal en pacientes con cáncer colorrectal.....	52
Tabla 2. Factores protectores y de riesgo asociados al desarrollo de cáncer colorrectal	54

Índice de Anexos

Anexo 1. Tabla de características generales de los estudios	87
Anexo 2. Resultados de la evaluación de la calidad de los estudios	94
Anexo 3. Certificado de asignación de director del trabajo de integración curricular	95
Anexo 3. Evaluación de la calidad de la revisión sistemática	96
Anexo 5. Certificado de la traducción del resumen.....	97

Lista de abreviaturas

CCR: Cáncer colorrectal.

JBI: Instituto Joanna Briggs

MeSH: Medical Subject Headings

PICO: P: Population, I: Intervention, C: Comparación, O: Outcome

PCR: Reacción en cadena de Polimerasa

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

IARC: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer

1. Título

Microbiota intestinal y su relación con el cáncer colorrectal: Revisión sistemática

2. Resumen

La microbiota intestinal desempeña funciones esenciales para el correcto funcionamiento del organismo. No obstante, un estado de disbiosis puede contribuir al desarrollo de cáncer colorrectal. Este estudio tiene como propósito describir la composición de la microbiota intestinal en pacientes con cáncer colorrectal y enumerar los factores protectores y de riesgo asociados al desarrollo de esta enfermedad. Se realizó una búsqueda exhaustiva empleando combinaciones con los términos MeSH y el operador booleano “and” en bases de datos electrónicas: Scielo y Pubmed. Para el cribado, se aplicó el método PRISMA, seleccionando publicaciones a partir del año 2013, excluyendo la literatura gris. Se incluyeron 26 estudios en esta revisión sistemática, evaluados con la herramienta JBI, evidenciando un bajo riesgo de sesgo. Se identificó que la microbiota intestinal en pacientes con cáncer colorrectal tenía un predominio de bacterias patógenas como *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fraguiles*, *Escherichia*, *Shiguella* y menor cantidad *Peptostreptococcus*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus anginosus*, *Prevotella intermedia*, *Ascomycota* y *Basidiomycota*. Los factores protectores identificados incluyeron una dieta saludable, ejercicio y el consumo de probióticos y prebióticos. Los factores de riesgo evidenciados son la edad, género, genética, obesidad, sobrepeso, consumo de tabaco, alcohol, y la ingesta de carnes rojas y alimentos ultraprocesados.

Palabras clave: microbiota intestinal, cáncer colorrectal, bacterias, hongos, factores protectores, factores de riesgo

Abstract

The intestinal microbiota performs essential functions for the proper functioning of the body. However, a state of dysbiosis can contribute to the development of colorectal cancer. This study aims to describe the composition of the intestinal microbiota in patients with colorectal cancer and to list the protective and risk factors associated with the development of this disease. An exhaustive search was conducted using combinations of MeSH terms and the boolean operator "and" in electronic databases: Scielo and Pubmed. The PRISMA method was applied for screening, selecting publications from the year 2013 onwards, excluding grey literature. Twenty-six studies were included in this systematic review, evaluated using the JBI tool, demonstrating a low risk of bias. It was identified that the intestinal microbiota in patients with colorectal cancer had a predominance of pathogenic bacteria such as *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia*, *Shigella* and a lower amount of *Peptostreptococcus*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus anginosus*, *Prevotella intermedia*, *Ascomycota*, and *Basidiomycota*. The identified protective factors included a healthy diet, exercise, and the consumption of probiotics and prebiotics. The evidenced risk factors are age, sex, genetics, obesity, overweight, tobacco consumption, alcohol, and the intake of red meat and ultra-processed foods.

Keywords: intestinal microbiota, colorectal cancer, bacteria, fungi, protective factors, risk factors

3. Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es una entidad patológica que afecta significativamente a la humanidad, a pesar del desarrollo tecnológico, la implementación de nuevas terapias y el avance farmacológico presenta un alto índice de morbilidad y mortalidad (Ordóñez et al., 2021). Según información proporcionada por la base de datos del Observatorio Global del cáncer GLOBOCAN (2020) esta enfermedad a nivel mundial ocupa el tercer lugar en hombres y el segundo lugar en mujeres, representando casi 1,4 millones de nuevos casos anualmente en todo el mundo. La mayoría de los casos, comúnmente se presentaban en personas de edad avanzada. Sin embargo, en la actualidad se ha observado un incremento notable en la incidencia de casos en individuos jóvenes, especialmente en aquellos menores de 50 años, representando aproximadamente del 10 al 12% de los nuevos casos diagnosticados (Álvarez et al., 2021).

De acuerdo a las proyecciones epidemiológicas publicadas por Siegel et al (2019), quienes lideran el área de vigilancia epidemiológica de la Sociedad Americana del Cáncer, se estima que para el año 2030 exista un gran aumento de cáncer de colon y recto en personas de 20 a 34 años, así como un aumento del 27% al 40% en aquellos de 35 a 49 años, respectivamente.

A nivel de Latinoamérica, haciendo énfasis en México, investigaciones afirman que esta enfermedad, para el año 2015-2018 ocupó el tercer lugar, con una tasa de incidencia de 11,6 % y una tasa de mortalidad de seis por cada 100 000 habitantes (Caballero et al., 2023). Por otra parte, en Argentina esta patología se posesionó como la segunda causa principal de muerte en el país. Durante el año 2018, se diagnosticaron más de 12 000 casos, con un total de 7 500 defunciones registradas. Las tasas de incidencia y mortalidad alcanzaron niveles significativos, representando un 23,8 % por cada 100 000 habitantes, respectivamente (Alonso et al., 2021).

En Ecuador según, la base de datos del Observatorio Global del cáncer para el año 2020, se registraron 29.273 casos nuevos de cáncer colorrectal (GLOBOCAN.,2020). En ambos sexos esta enfermedad representa el 8,5% de los casos. En hombres para el año 2020 esta patología, ocupó el tercer lugar, mientras que en mujeres ocupa el cuarto (SOCIEDAD ECUATORIANA DE ONCOLOGIA, 2020).

El cáncer colorrectal es una enfermedad multifactorial, influenciada por factores de riesgo modificables y no modificables (Padron,2019). A pesar de existir factores predisponentes, se sabe que existen factores protectores que pueden contrarrestar el riesgo de desarrollar esta patología (Papadimitriou et al., 2022).

Estudios recientes sugieren que la disbiosis (cambios en la diversidad microbiana y los taxones microbianos) en la microbiota intestinal puede causar un desequilibrio en la homeostasis microbiana y la proliferación de microbios específicos, lo que contribuye al desarrollo del CCR a través de la inflamación, el daño de la barrera intestinal y la producción de metabolitos nocivos para las células intestinales (Liu et al., 2023). Dado que existe una estrecha relación entre el desequilibrio de la microbiota intestinal y el desarrollo del cáncer colorrectal ha surgido la siguiente interrogante: ¿Qué microorganismos presentes en la microbiota intestinal se asocian con una mayor predisposición al desarrollo de cáncer colorrectal?

En base a lo antes expuesto, la importancia de esta investigación radica en la necesidad de comprender la relación entre la microbiota intestinal y el cáncer colorrectal, con énfasis en el impacto y prevención de esta enfermedad. El objetivo principal de este trabajo es obtener una visión completa sobre la composición de la microbiota intestinal en pacientes con cáncer colorrectal, así como también conocer los factores protectores y de riesgo asociados a su desarrollo. Esto se logrará a través de una revisión sistemática que permitirá una comprensión más profunda y precisa.

4. Marco Teórico

4.1. Microbiota Intestinal

Se denomina microbiota intestinal al conjunto de microorganismos que se encuentran desde la cavidad oral hasta el colon (Valenzuela, 2019). Estos microorganismos incluyen bacterias, virus, hongos, arqueas y protozoos (Jandhyala et al., 2015). En el intestino, aproximadamente el 90% de la microflora está compuesta principalmente por los filotipos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, con una proporción menor de *Actinobacterias*. Las bacterias *Firmicutes* abarcan géneros como *Lactobacillus* y *Clostridium*, mientras que los *Bacteroidetes* incluyen géneros como *Bacteroides* y *Prevotella*. El filo *Actinobacteria* está compuesto por el género *Bifidobacterium* (Sebastián & Sánchez, 2018).

Estudios han estimado que en el intestino coexisten alrededor de 1800 géneros y entre 15,000 y 36,000 especies de bacterias, superando tanto el número de células humanas como más de 100 veces la cantidad de contenido genómico (microbioma) en comparación con el genoma humano que cuenta con 25,000 genes (Sender et al., 2016). Debido a la abundancia de células bacterianas en el cuerpo, tanto el huésped como los microorganismos que lo habitan son comúnmente denominados “superorganismo” (Thursby & Juge, 2017).

4.2. Composición de la Microbiota Intestinal

En el periodo inmediato al nacimiento, el intestino se encuentra en un estado de completa esterilidad, pero posteriormente, se introduce una variedad de microorganismos mediante la ingesta de alimentos. En lactantes que reciben leche materna, predomina el género *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. En contraste, en niños alimentados con fórmulas, se ha evidenciado una flora intestinal más variada con un predominio de *Bacteroides*, *Enterococos*, *Coliformes*, *Clostridios* y una menor concentración de *Bifidobacterium* (Davis et al., 2020). Cuando se inicia la alimentación complementaria y se suspende la lactancia materna, ocurren cambios significativos en la composición de la microflora intestinal. En este período, las

bacterias de los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes* tienden a volverse predominantes de por vida. Para la edad de tres años, la microbiota intestinal se asemeja a la de un adulto, aunque algunos grupos microbianos pueden alcanzar sus niveles definitivos durante la adolescencia (Álvarez et al., 2021).

La composición de las comunidades microbianas varía significativamente según la ubicación dentro del intestino, siendo el colon la región con mayor densidad de microorganismos. Esta sección del intestino se caracteriza por la presencia de especies pertenecientes a las familias *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, *Rikenellaceae*, *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae* (Donaldson et al., 2015). La parte proximal del intestino delgado, compuesta por el duodeno y el yeyuno, presenta una menor diversidad microbiana en comparación con el colon. Esto se debe a varios factores, incluidas las secreciones pancreáticas y biliares, la constante regeneración del mucus epitelial, cuya función principal es la absorción de nutrientes y minerales, y el movimiento peristáltico del intestino delgado, que limita el desarrollo microbiano. Los microorganismos que suelen habitar esta área incluyen miembros del filo *Lactobacillus*, *Enterococcus* y *Akkermansia*, así como del orden *Clostridiales* (Jandhyala et al., 2015).

En el intestino grueso, que se extiende desde el ciego hasta el recto, las condiciones ambientales son favorables al desarrollo microbiano, por lo que la colonización bacteriana es muy abundante, aunque también se encuentran arqueas, hongos y protozoos. Entre los grupos bacterianos que colonizan el intestino grueso, los *Firmicutes* son los más abundantes, representando entre el 51% y el 76%, seguidos por los *Bacteroidetes*, que ocupan aproximadamente entre el 16% y el 42% de la población microbiana (Beltran, 2017).

4.3. Funciones de la Microbiota Intestinal

La microbiota intestinal desempeña una serie de funciones vitales para la salud del huésped. Entre estas funciones se encuentran: función protectora, función del sistema

inmunológico, función metabólica y la función del sistema nervioso central (Jandhyala et al., 2015).

4.3.1. *Función Protectora*

Numerosas bacterias que habitan en el intestino tienen la capacidad de generar compuestos antimicrobianos, para de esta manera competir por los nutrientes y los lugares de adhesión en la capa intestinal, impidiendo así la invasión de patógenos. Este fenómeno se denomina efecto barrero o exclusión competitiva. En estudios de laboratorio, se ha observado que las bacterias no patógenas luchan por los sitios de adhesión en la superficie de las células epiteliales del intestino, lo que dificulta la unión y la posterior penetración de bacterias patógenas. Además, las bacterias tienen la capacidad de producir sustancias antimicrobianas llamadas bacteriocinas, las cuales pueden inhibir el crecimiento de sus competidores (Bull & Plumme, 2014).

4.3.2. *Función Inmunológica*

La microflora intestinal desempeña un papel fundamental en el desarrollo y la maduración del sistema inmunológico, especialmente durante la infancia. La exposición a una variedad de microorganismos ayuda a entrenar al sistema inmunológico para distinguir entre patógenos dañinos y microbios beneficiosos. La presencia de bacterias específicas en el intestino puede estimular la producción y activación de diversas células del sistema inmunitario, como linfocitos T, linfocitos B y macrófagos, que son esenciales para proteger al cuerpo contra infecciones y mantener la estabilidad de los tejidos (Álvarez et al., 2021).

Las células del epitelio intestinal tienen la capacidad de detectar y responder a las amenazas de patógenos al comunicarse con el sistema inmunológico innato a través de receptores especializados. Estos receptores reconocen moléculas específicas asociadas con las bacterias, desencadenando así la respuesta inmunitaria del huésped. Esta respuesta puede involucrar la liberación de péptidos protectores, citocinas y glóbulos blancos. Dependiendo de

la situación, puede haber una respuesta protectora contra las bacterias comensales, una respuesta inflamatoria contra organismos patógenos, o incluso la muerte celular del huésped como parte de la defensa inmunitaria (Bull & Plumme,2014).

4.3.3. Función Metabólica

Los microorganismos intestinales albergan diversas enzimas que desempeñan un papel fundamental en la transformación y metabolización de varios compuestos. Un ejemplo destacado es la fermentación de carbohidratos no digeribles, los cuales evaden la digestión en la parte superior del tracto gastrointestinal. Bacterias específicas en el colon llevan a cabo este proceso, generando productos finales esenciales como los ácidos grasos de cadena corta (Cani & Jordan, 2018). Los ácidos grasos de cadena corta como el butirato, propionato y acetato, no solo sirven como fuentes valiosas de energía para el huésped, sino que también desempeñan un papel crucial en la prevención de la acumulación de subproductos metabólicos potencialmente tóxicos, como el D-lactato (Jandhyala et al., 2015). Además, se ha observado que estos ácidos pueden inducir la apoptosis, en células malignas durante el desarrollo del cáncer de colon (Sebastián & Sánchez, 2018).

La síntesis de la vitamina K y varios componentes de la vitamina B es otra función metabólica importante de la microbiota intestinal. Se ha demostrado que miembros del género *Bacteroides*, como *Bacteroides intestinalis* y, en cierta medida, *Bacteroides fragilis* y *E. coli*, son capaces de sintetizar ácido linoleico conjugado. Este ácido se ha identificado como poseedor de propiedades antidiabéticas, antiaterogénicas e inmunomoduladoras (Garza et al.,2021). Adicionalmente, el microbioma participa activamente en la descomposición de varios polifenoles, que son compuestos fenólicos presentes en la dieta. Estos polifenoles, generalmente inactivos en su forma dietética, experimentan una biotransformación en compuestos activos después de la eliminación de los restos de azúcar por parte de los microorganismos intestinales (Jandhyala et al., 2015).

4.3.4. Función del Sistema Nervioso Central

Los microorganismos intestinales desempeñan un papel integral no solo en funciones metabólicas e inmunitarias, sino también en la regulación de diversas funciones del sistema nervioso central. En los últimos años, los investigadores han demostrado la existencia de una comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central (SNC) y el tracto gastrointestinal (GI), conocida como el “Eje cerebro-intestinal. Este eje permite a la microbiota intestinal comunicarse con el sistema nervioso a través del nervio vago, y sistema parasimpático (Pokusaeva et al., 2017).

El sistema nervioso central (SNC) modula el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso entérico mediante el sistema nervioso autónomo (SNA) y el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). Las ramas simpática y parasimpática del SNA regulan funciones intestinales como la motilidad, la secreción de ácido, la permeabilidad. En situaciones de estrés, la sobreactivación del sistema nervioso simpático puede comprometer la integridad del epitelio intestinal, alterando su motilidad y secreciones, lo cual afecta a la microbiota intestinal tanto de manera indirecta, a través de cambios en el entorno, como directamente, mediante moléculas de señalización (Mayer et al., 2015).

Además, la microbiota intestinal influye en la maduración y la función de la microglía y los astrocitos, células esenciales para procesos neurofisiológicos como el desarrollo neuronal, la neurotransmisión, la activación inmune del SNC y la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE). También modula las respuestas inmunes periféricas y tiene efectos significativos sobre la inflamación, las lesiones y el comportamiento cerebral (Pokusaeva et al., 2017). Se ha propuesto que un desequilibrio en la microbiota intestinal está asociada con trastornos del sistema nervioso central como el autismo, la ansiedad, la enfermedad de Parkinson y la depresión (Pokusaeva et al., 2017)

4.4. Factores que Alteran la Microbiota Intestinal

La microflora intestinal está expuesta a numerosos factores, tanto intrínsecos, es decir, aquellos inherentemente relacionados con el organismo (genética, edad), como extrínsecos, que dependen de una variedad de influencias externas al cuerpo (estrés, dieta, uso de antibióticos y estilo de vida) (Moreno et al., 2019).

4.4.1. Factores Intrínsecos

4.4.1.1. Genética. La microflora intestinal es altamente variable entre individuos, sin embargo, se han observado mayor similitud entre personas con parentesco familiar que entre individuos sin este tipo de parentesco. Dichas similitudes podrían deberse a la influencia de la dieta o factores ambientales compartidos, pero también podrían reflejar una influencia del fondo genético del hospedador (Arboleya et al., 2016). Además, los factores genéticos del individuo desempeñan un papel crucial en la regulación de las secreciones intestinales, la motilidad del intestino y la superficie del epitelio celular, lo que influye directamente en la composición de la microbiota intestinal (Arboleya et al., 2016).

4.4.1.2. Edad. La edad influye significativamente en la composición y diversidad de la microbiota intestinal a lo largo de la vida.

Durante el parto, el paso del feto por el canal vaginal y el contacto con el material fecal materno constituyen importantes fuentes de inóculo bacteriano. Los neonatos nacidos por vía vaginal presentan una colonización temprana predominante por *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium* y *Prevotella* (Gómez & Morales, 2017).

Además, la lactancia en los primeros días de vida es un factor crucial en el desarrollo de la microbiota intestinal. Los lactantes que son amamantados tienden a ser colonizados predominantemente por bacterias de los géneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*. En contraste, los lactantes que reciben leche artificial muestran una mayor colonización de bacterias de los géneros *Bacteroides*, *Clostridium* y de la familia *Proteobacteria* (Aceves et al., 2017). Sin embargo, la composición de la microbiota

comienza a cambiar gradualmente cuando se deja de amamantar y se introduce la alimentación complementaria. En esta etapa, los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* pasan a ser los dominantes y mantienen su preponderancia durante el resto de la vida (Álvarez et al., 2021).

En adultos, la población bacteriana se ha caracterizado por una disminución de bacterias productoras de butirato y lactato, así como una reducción en la proporción de *Firmicutes* y *Bacteroidetes* (Picca et al., 2018). Además, se ha observado una disminución de las bacterias comensales beneficiosas, como *Akkermansia muciniphila*, y de las bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta, como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Ruminococcus*. Esta disminución va acompañada de un aumento significativo de microorganismos comensales oportunistas y potencialmente proinflamatorios (Ragonnaud & Biragyn, 2021).

Por otro lado, el envejecimiento también conlleva cambios en la composición de la microbiota intestinal. Estos cambios se atribuyen a las modificaciones en el sistema inmunológico y cambios en la motilidad gastrointestinal (Picca et al., 2018). En esta población, se ha observado una disminución significativa de bacterias como *Lactobacillus*, *Bifidobacterias*, *Bacteroides* y *Prevotella*, y un aumento significativo de enterobacterias patógenas como *Enterobacter* y *Escherichia* (Requena & Fuente, 2017).

4.4.2. Factores Extrínsecos

4.4.2.1. Estrés. Diversos estudios mencionan que el estrés, ya sea físico o psicológico, es uno de los principales factores que impactan en nuestro microbiota y en la permeabilidad intestinal, generando una alteración que facilita el paso hacia la sangre de partes de bacterias, toxinas o alimentos a medio digerir. Esto desencadena una cascada de inflamación, llegando a alterar el funcionamiento de nuestro sistema nervioso, afectando la comunicación entre el cerebro y el intestino, contribuyendo a desequilibrios en la microbiota, generando condiciones propicias para el desarrollo de diversas afecciones, como trastornos gastrointestinales, depresión y cáncer (Peñafiel & Novo, 2023).

El estrés crónico puede provocar un desequilibrio en la composición de la microbiota intestinal. Este fenómeno se atribuye a múltiples mecanismos fisiológicos, incluida la activación eje intestino- cerebro, que involucra la liberación de neurotransmisores y hormonas relacionadas con el estrés tales como el cortisol. Esta activación conduce a cambios en la motilidad intestinal, la permeabilidad de la barrera intestinal y la respuesta inmune lo que favorece el crecimiento de bacterias patógenas como *Clostridium* y una disminución de *Lactobacillus* (Gómez et al., 2022). Por otra parte, en individuos con depresión, se ha observado, que existe una respuesta inmunológica disfuncional, que puede dar lugar al aumento de citosinas proinflamatorias. Estas citosinas pueden alterar el equilibrio de la microbiota intestinal, favoreciendo el crecimiento de bacterias patógenas como *Enterobacteriaceae* y *Alistipes*, junto con la disminución de bacterias buenas como *Faecalibacterium* (Gómez et al., 2022).

4.4.2.2. Dieta. Una dieta basada en un alto consumo de carnes rojas y alimentos ultraprocesados y baja en fibra, pueden tener efectos negativos en el microbioma intestinal, puesto que estos alimentos tienden a generar metabolitos relacionados con el cáncer (Padrón, 2019). Del mismo modo estudios mencionan que seguir una dieta occidental, provoca una notable reducción en la cantidad total de bacterias como, *Bifidobacterium* y *Eubacterium*. Por lo regular en estas dietas, una fracción pequeña de proteína puede evadir la digestión y llegar al colon, donde la microflora lleva a cabo la fermentación de esta proteína no digerida. Este proceso puede dar lugar a la formación de diversos metabolitos, incluyendo ácidos grasos de cadena corta, ácidos grasos ramificados y compuestos potencialmente dañinos como amonio, aminas, fenoles, sulfuro e índoles (Singh et al., 2017). Por otro lado, una alimentación rica en compuestos de azufre y sulfitos, como los presentes en mariscos y vegetales enlatados, puede fomentar el desarrollo de microorganismos que podrían ser perjudiciales para la salud. Estos microorganismos incluyen *Desulfovibrio spp* y *Bilophila wadsworthia* (Arce, 2020).

Además, la generación de sulfuro de hidrógeno como resultado de esta alimentación puede provocar distensión abdominal debido a la acumulación de gases, lo cual puede causar daño en la mucosa intestinal. Este gas también tiene el efecto de inhibir la oxidación del ácido butírico, que es un ácido graso beneficioso producido en el intestino durante la fermentación de ciertos alimentos. Así mismo, los alimentos que contienen altas cantidades de azúcares, promueven la actividad fermentativa bacteriana y el aumento en la concentración de ácidos biliares secundarios en el colon (Arce, 2020). Del mismo modo un ayuno prolongado y las alteraciones en los horarios de comida pueden afectar la microbiota intestinal al reducir la disponibilidad de nutrientes para las bacterias intestinales y desregular los ritmos circadianos del cuerpo, que están estrechamente vinculados a la función intestinal y la actividad microbiana. Estos cambios pueden llevar a favorecer el crecimiento de ciertos microorganismos sobre otros (Álvarez et al., 2018).

4.4.2.3. Uso de Antibióticos. El uso de antibióticos puede desencadenar disbiosis en el microbioma intestinal, alterando su composición y funcionamiento. Específicamente, los antibióticos de amplio espectro pueden afectar hasta el 30% de la abundancia bacteriana en la comunidad intestinal, lo que conduce a una rápida y significativa disminución en la riqueza, diversidad y uniformidad taxonómica. Aunque la microbiota puede eventualmente recuperar la composición similar a la original tras finalizar el tratamiento antibiótico, es poco común que el estado inicial se restablezca por completo. En ciertos casos, las modificaciones microbianas inducidas por los antibióticos pueden perdurar durante meses e incluso años (Sandoval et al., 2021). Los principales antibióticos que se sabe que causan daño a la microbiota intestinal incluyen la ciprofloxacina, la vancomicina, el metronidazol, y la amoxicilina. Por ejemplo, el tratamiento con amoxicilina genera una erradicación de *Lactobacillus* en todo el intestino y una drástica reducción de bacterias aerobias y anaerobias en el colon, en particular *Enterobacteriaceae* y *Enterococcus* (Montero.,2016). De manera general la ingesta de estos

medicamentos puede alterar la composición y la diversidad de las bacterias intestinales, lo que a su vez puede provocar desequilibrios en el ecosistema intestinal. Esto se debe a que los antibióticos no solo eliminan las bacterias patógenas que causan la infección para la que se recetan, sino que también afectan a las bacterias beneficiosas que son importantes para el funcionamiento saludable del sistema digestivo (Sandoval et al., 2021).

4.4.2.4. Sedentarismo. El sedentarismo provoca una disminución en la motilidad intestinal y favorece alteraciones en el funcionamiento del intestino, lo que da lugar a la disbiosis. Esta condición se manifiesta mediante síntomas como la producción excesiva de gases, distensión abdominal, inflamación y un aumento en la permeabilidad de las paredes del intestino, según lo señalado por (Caballero et al., 2021). En un estudio de intervención realizado en personas sedentarias con sobrepeso u obesidad, se observó una disminución en la diversidad de *Arqueas* (Moreno et al., 2019). Aunque la asociación más comúnmente observada entre el sedentarismo y la microbiota intestinal alterada se ha relacionado con el sobrepeso u obesidad, es importante reconocer que el sedentarismo puede afectar a personas de diferentes contexturas físicas, incluyendo a aquellas con una constitución delgada (Moreno et al., 2019).

4.5. Métodos de Estudio de la Microbiota Intestinal

Existen diversos métodos para investigar la microbiota intestinal, cada uno con enfoques particulares que ofrecen información valiosa sobre la composición y funcionalidad de la comunidad microbiana. Entre los métodos más comúnmente utilizados se encuentran las técnicas moleculares y las técnicas basadas en cultivos. La principal diferencia entre estos métodos radica en la manera de caracterizar o identificar a los microorganismos (Moore et al., 2016).

4.5.1. Técnicas Moleculares

Se centran en la identificación genética de los microorganismos. La técnica más común es la secuenciación del gen 16S ARNr, que permite identificar bacterias a nivel taxonómico.

Este enfoque ha ganado prominencia debido a su capacidad para detectar una amplia gama de microorganismos, incluidos aquellos que no pueden ser cultivados (Suárez, 2017).

4.5.2. *Secuenciación Masiva del 16S rRNA.*

La subunidad 16S del ARN ribosomal es considerada como la diana universal para la identificación bacteriana, por sus características y propiedades que permiten la caracterización taxonómica de las bacterias, pudiendo discernir hasta nivel de género y en algunos casos de especie (Suárez, 2017). El gen de la pequeña subunidad 16S del ARN tiene un tamaño aproximado de 1.540 pares de bases, variando ligeramente según la especie bacteriana (Hernández et al., 2019). En la técnica mencionada, se usa la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando cebadores diseñados para el gen del ARN ribosómico 16S (16S). Este proceso genera un conjunto de amplicones 16S, que luego se someten a secuenciación masiva paralela. Las secuencias resultantes se agrupan en Unidades Taxonómicas Operativas (OTU) en función del porcentaje de identidad, generalmente establecido en >97%. Posteriormente, estas OTU se clasifican utilizando una filogenia de referencia basada en una base de datos de secuencias de patrón. Finalmente se incluye la evaluación de la abundancia de OTU y las interacciones entre especies (Moore et al., 2016).

4.5.3. *Secuenciación de Nueva Generación (SNG)*

Para llevar a cabo este procedimiento, se comienza por fragmentar el ADN de la muestra y unirlo a adaptadores sintéticos, formando así una biblioteca. Estos adaptadores posibilitan la indexación o “codificación” de varias bibliotecas para multiplexarlas en una única reacción. Posteriormente, los fragmentos de ADN con adaptadores se adhieren a una superficie y se someten a una amplificación mediante PCR, utilizando cebadores que se enlazan a los adaptadores. Al final, los grupos amplificados se ordenan de manera simultánea, permitiendo la obtención de información genética de múltiples muestras en una única reacción (Moore et al., 2016).

4.5.4. PCR en Tiempo Real

También conocida como (qPCR) cuantitativa, es una variante de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional. Este método permite cuantificar la cantidad inicial de ADN presente en una muestra y seguir la amplificación de manera continua a lo largo de la reacción. Para ello utiliza cebadores específicos basados en el gen 16S rRNA y un marcador fluorescente que emite fluorescencia cuando se une al ADN durante la amplificación (Yang et al., 2015). Los instrumentos de PCR en tiempo real son capaces de detectar y medir la señal de fluorescencia en cada ciclo de amplificación. La intensidad de la señal de fluorescencia está directamente relacionada con la cantidad de ADN presente en la muestra. A medida que avanza la reacción, se observa un aumento exponencial en la señal de fluorescencia, y la cantidad inicial de ADN se puede cuantificar mediante la comparación con estándares de calibración (Yang et al., 2015). Además, se utilizan equipos llamados termocicladores, los cuales son responsables de realizar transiciones de temperaturas para las distintas etapas del proceso de amplificación del ADN, como la desnaturalización, alineamiento y extensión. Uno de los fluoróforos ampliamente utilizados debido a su costo y facilidad de estandarización es el agente intercalante SYBR Green. Este compuesto orgánico, perteneciente al grupo de las cianinas asimétricas, se une al surco menor del ADN de doble cadena y emite una señal de fluorescencia 1000 veces mayor que en su estado libre. La fluorescencia medida es directamente proporcional a la cantidad de ADN presente en la reacción (Aguilera et al., 2015). Para determinar la concentración de ADN blanco en la muestra, se calculan parámetros como la señal de fondo (ruido), el ciclo umbral (Ct), y la eficiencia de la reacción. Las fases de la reacción incluyen la fase inicial, logarítmica o exponencial, lineal y estacionaria o meseta. En la fase inicial (primeros 10-15 ciclos), no hay fluorescencia suficiente para diferenciarla del ruido. Luego, la fase logarítmica presenta una eficiencia casi total, seguida de la fase lineal donde los reactivos comienzan a ser limitantes. Finalmente, en la fase estacionaria, la reacción

se detiene al agotarse los reactivos (Aguilera et al., 2015). La qPCR es una técnica rentable y accesible, ya que la configuración, maquinaria y reactivos de laboratorio necesarios son similares a los requeridos para la preparación de bibliotecas NGS (Secuenciación de Nueva Generación). Ambas técnicas comparten una infraestructura común en términos de equipos y suministros de laboratorio (Jian et al., 2020). Otra característica para resaltar de qPCR, es la disminución del riesgo de contaminación porque los tubos de PCR se descartan sin abrir (Yepes et al., 2022).

4.5.5. Técnicas Basadas en Cultivos

Buscan cultivar microorganismos en medios de laboratorio para estudiar sus características fenotípicas. Sin embargo, presentan limitaciones importantes, ya que la gran mayoría de los organismos intestinales no pueden ser cultivados en condiciones estándar, llevando a una subestimación de la diversidad microbiana y a una focalización en aquellos microorganismos que pueden crecer fácilmente en el laboratorio. Dada esta limitación, los métodos tradicionales han perdido interés clínico, ya que solo se ha logrado cultivar entre el 5% y el 20% de las especies bacterianas, lo cual ha llevado a los investigadores a priorizar las técnicas moleculares (Merino et al., 2021). Hasta la actualidad la mayoría de estudios que investigan el microbioma intestinal, se han basado en muestras de heces, esto gracias a que este tipo de muestra es la más representativa del contenido del microambiente luminal del colon (Moore et al., 2016).

4.6. Disbiosis Intestinal

El término disbiosis intestinal se refiere a un desequilibrio de los microorganismos intestinales. Esta condición se puede identificar en tres categorías distintas que, a menudo, ocurren simultáneamente: a) disminución de las bacterias beneficiosas, b) proliferación excesiva de patógenos oportunistas, microorganismos potencialmente perjudiciales, y c) disminución de la diversidad total de los microorganismos intestinales. En realidad, la disbiosis

refleja cambios en la composición microbiana, desajuste metabólico y la alteración en la distribución de las bacterias, teniendo un impacto negativo en el equilibrio iniciando fenómenos patológicos (Koliarakis et al., 2019). Este desequilibrio puede resultar en cambios cualitativos y cuantitativos en la composición y funciones. La variabilidad inter e intraindividual en condiciones fisiológicas complica la definición de lo que se considera “normal”, ya que múltiples factores influyen en su configuración. Los cambios específicos pueden ser distintos para cada nicho y enfermedad, pudiendo provocar una alteración global en la estructura o la pérdida y adquisición de especies particulares (Álvarez et al., 2021).

4.7. Cáncer Colorrectal

El cáncer colorrectal, específicamente el adenocarcinoma, es un tipo de tumor maligno que se forma dentro de las paredes del intestino grueso. Este tipo de cáncer engloba varios segmentos del intestino grueso, incluyendo el ciego, colon ascendente, colon transverso, colon descendente y el sigmoides (Leal et al., 2019). Este tipo de carcinoma tiende a originarse a partir de lesiones identificadas como pólipos. Es importante destacar que los pólipos adenomatosos son considerados lesiones premalignas, ya que representan un riesgo de evolucionar hacia una condición cancerosa a lo largo de los años (Jiménez, 2022). Investigaciones realizadas hasta ahora han confirmado que el cáncer colorrectal surge como resultado de la combinación de factores ambientales (por ejemplo, estilo de vida), factores genéticos y sus interacciones (Xin et al., 2023).

Según Afanador et al (2022), el cáncer de colon y recto exhibe una incidencia del 80 % de casos esporádicos y un 20 % con origen familiar. Dentro de los casos familiares, los síndromes hereditarios más destacados incluyen el síndrome de Lynch, asociado a mutaciones en los genes MLH1 y MSH2, así como la poliposis adenomatosa familiar, vinculada al gen APC. Este tipo de cáncer se caracteriza por su notable heterogeneidad genética, la cual se origina a través de diversas vías tanto genéticas como epigenéticas.

La inactivación de genes supresores de tumores como APC, TP53 y DCC, junto con mutaciones en oncogenes como KRAS, SMAD y BRAF, induce inestabilidad genómica, formando la vía supresora o de inestabilidad cromosómico. En la carcinogénesis, la vía de mutación también juega un papel crucial, especialmente en relación con el sistema de reparación de bases mal apareadas. Las mutaciones en genes como MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 y PMS2 están implicadas en esta vía, dando lugar a tumores con inestabilidad microsatelital (Afanador et al., 2022).

El proceso de carcinogénesis inicia con la metaplasia del epitelio intestinal normal, lo que lleva a una mayor proliferación celular. Las células metaplásicas resultantes presentan una función y composición anormales, lo que las predispone a la formación de adenomas. Estos adenomas pueden crecer y transformarse en células malignas capaces de infiltrarse en las capas más profundas del intestino y diseminarse a otras partes del cuerpo (Tabowei et al., 2022). Por otro lado, la ubicación específica del cáncer colorrectal puede clasificarse en tres tipos: cáncer de colon en el lado izquierdo, cáncer de colon en el lado derecho y cáncer de recto. Se ha observado que esta patología en estas distintas ubicaciones presenta características biológicas y pronósticos diferentes, probablemente atribuibles a los diversos orígenes embrionarios de cada sitio. Además, ciertas mutaciones genéticas, como las mutaciones KRAS, PIK3CA y BRAF, tienen una mayor prevalencia en el cáncer de colon del lado derecho, mientras que las mutaciones TP53 son más comunes en el cáncer del recto (Zhao et al., 2023).

Dentro de los signos y síntomas de esta patología incluyen: presencia de sangre en las heces fecales, alteraciones en la consistencia de las deposiciones, pérdida de peso y fatiga. (Afanador et al. 2022).

4.8. Factores protectores contra el cáncer colorrectal

4.8.1. Dieta.

Investigaciones recientes, ha evidenciado que seguir un patrón alimentario basado en

un alto contenido de verduras, frutas, leche y yogur se relaciona con una disminución del riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, especialmente en individuos cuyo microbiota intestinal se clasifica como tipo I o tipo II. Estos tipos se caracterizan por estar dominados respectivamente por *Bacteroides* y *Lachnospirillum* y *Faecalibacterium*. Además, los beneficios asociados a estos alimentos en cuanto a la prevención del CCR se atribuyen a su alto contenido de antioxidantes, fibra, calcio, fitoquímicos y probióticos como los *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus* presentes en el yogur. Estos componentes poseen la capacidad de regular varios procesos fisiológicos en el colon, como el estrés oxidativo, la inflamación, el daño del ADN y la apoptosis (Cai et al.,2023).

Por otra parte, según un estudio publicado por Speciani et al (2023), el consumo de ajo también se ha asociado con una disminución de riesgo de cáncer colorrectal, esta relación se atribuye al hecho de que el ajo posee propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antibacterianas las mismas que actúan sobre la microbiota intestinal.

4.8.2. Probióticos

Son microorganismos vivos no patógenos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, pueden brindar beneficios para la salud del huésped. Estos microorganismos en la actualidad han sido utilizados como medida de prevención y tratamiento de diversas enfermedades incluido el cáncer colorrectal (Kvakova et al., 2022) .El papel protector de los probióticos se basa en la hipótesis de que la disbiosis es la principal causa del desarrollo de cáncer, entonces el uso de estos probióticos podría ayudar a restaurar la flora normal, la prevención de infecciones patógenas y la reducción de la adherencia de patógenos oportunistas a la mucosa intestinal. Entre los probióticos más comúnmente utilizados se encuentran : *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus* y *Bifidobacterium* (Mármol et al., 2017).

4.8.3. Prebióticos

Son ingredientes alimentarios no digeribles, ejercen efectos anticancerígenos al estimular el crecimiento de bacterias beneficiosas y el funcionamiento del microbioma del colon. Estos compuestos favorecen la producción de ácidos grasos de cadena corta como el ácido acético, propiónico y butírico, que pueden alterar el desarrollo del cáncer al inhibir la proliferación celular o estimular la apoptosis. Una combinación de probióticos y prebióticos, llamado simbióticos, puede ser más eficaz para prevenir el desarrollo de cáncer colorrectal que cualquiera de ellos por separado (Cruz et al., 2020).

4.8.4. Actividad física

El ejercicio físico desempeña un papel significativo como protector del cáncer colorrectal a través de mecanismos fisiológicos y metabólicos. Primero, el ejercicio ayuda a mantener un peso corporal saludable, lo que reduce la acumulación de grasa visceral, un factor de riesgo conocido para el desarrollo de cáncer colorrectal (An & Park, 2022). En segundo lugar, el ejercicio físico disminuye la inflamación crónica, mejora la motilidad intestinal, disminuyendo la exposición del colon a carcinógenos presentes en los alimentos (Lopez & Zarate, 2016).

4.9. Factores de Riesgo para el Desarrollo del Cáncer Colorrectal

La incidencia del cáncer colorrectal está relacionada con factores de riesgo que pueden clasificarse en dos categorías: modificables y no modificables

4.9.1. Modificables

4.9.1.1. Dieta. Estudios han revelado que el consumo regular y prolongado de carnes, especialmente de carnes rojas como res, cerdo y cordero, está asociado con un mayor riesgo de cáncer colorrectal. Este hallazgo puede explicarse en gran medida por los métodos de cocción a alta temperatura, que pueden desencadenar en la producción de componentes cancerígenos como aminas heterocíclicas e hidrocarburos poliaromáticos en la superficie de las carnes durante períodos de cocción prolongados (Gata, 2017). También se conoce que los alimentos

ultraprocesados tienen propiedades cancerígenas. Esto se debe a que este tipo de alimentos poseen un alto contenido en grasas totales, grasas saturadas y sal. Más allá de su contenido nutricional, estos alimentos pueden contener contaminantes neoformados, algunos de los cuales poseen propiedades cancerígenas. Entre estos contaminantes se encuentran la acrilamida, las aminas heterocíclicas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos, los cuales se generan durante el procesamiento térmico. Además, el envasado de este tipo de alimentación puede implicar el uso de material en contacto con los alimentos que han sido asociados con propiedades cancerígenas (Hang et al., 2023)

Por último, estos alimentos a menudo contienen aditivos alimentarios autorizados pero controvertidos, como el dióxido de titanio y el nitrito de sodio usado en la carne procesada, para el cual ha surgido su potencial carcinogénico tanto en modelos animales o celulares (Fiolet et al., 2018)

4.9.1.2. Consumo de alcohol. El consumo excesivo de alcohol puede estimular la proliferación celular al interferir con la donación de grupos metilo y obstaculizar el proceso de reparación del ADN (Pacheco et al., 2019) Además, esta sustancia puede aumentar el riesgo de carcinogénesis colorrectal a través de varios mecanismos. Entre ellos se incluye el efecto genotóxico del acetaldehído, un metabolito del etanol, la lesión tisular causada por especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, así como cambios en el metabolismo del folato y la disbiosis intestinal inducida por el alcohol. Es importante señalar que, además de los efectos tóxicos del alcohol y sus metabolitos cancerígenos, los bebedores crónicos suelen tener una dieta deficiente en ácido fólico y fibra, lo que podría aumentar aún más el riesgo de carcinogénesis colorrectal relacionada con el consumo de alcohol (Jin et al., 2023).

Investigaciones adicionales han revelado que el consumo diario promedio de más de 24.6g de etanol a lo largo de la vida se vincula con un aumento del 30% en el riesgo de cáncer colorrectal (Amitay et al., 2020). Asimismo, un estudio llevado a cabo en Corea señala que el

consumo excesivo de alcohol aumenta en un 20% el riesgo de cáncer colorrectal de inicio temprano (Jin et al., 2023).

4.9.1.3. Consumo de tabaco. El tabaco contiene una variedad de carcinógenos, como hidrocarburos aromáticos policíclicos, nicotina y aminas aromáticas, cuya exposición prolongada incrementa el riesgo de cáncer. El humo del tabaco puede desencadenar el desarrollo de cáncer colorrectal tras períodos prolongados de consumo, generalmente manifestándose después de 20 a 30 años de exposición crónica. Los carcinógenos presentes en el humo del tabaco afectan la mucosa del colon y recto, interfiriendo con la expresión de genes cruciales como el APC, lo que inicia y promueve la carcinogénesis colorrectal (Vanegas et al., 2020). Estudios indican que fumar sea asocia con un mayor riesgo de aparición de pólipos y adenomas convencionales, considerados lesiones precursoras de la mayoría de los cánceres colorrectales (Figueiredo et al., 2015). Además, fumar más de 29 paquetes al año se ha asociado con un aumento del 61 % en el riesgo de CCR en comparación con no fumar nunca (Amitay et al., 2020).

4.9.1.4. Consumo de antibióticos. Diversos estudios han resaltado que el uso excesivo de determinados antibióticos se ha vinculado como factor de riesgo asociado al desarrollo de cáncer colorrectal. Este riesgo se postula como causal debido a la capacidad de los antibióticos para inducir cambios significativos en la composición del microbioma intestinal (Ben et al., 2023). Además, un estudio publicado por Zhang et al (2019), señaló que el uso de antibióticos, incluso aquellos de espectro estrecho, ejercen efectos fuertes y persistentes sobre la estructura de la microbiota intestinal y el deterioro de la integridad de la barrera intestinal. Los antibióticos pueden facilitar la colonización de microorganismos patógenos y, por lo tanto, pueden propiciar la colonización de bacterias carcinogénicas que inducen inflamación local y la formación de tumores.

De acuerdo al estudio publicada por Dik et al (2016), dentro de los antibióticos que

influyen en el desarrollo de esta patología tenemos:

- Penicilinas
- Quinolonas

4.9.1.5. Obesidad. En opinión de Vanegas et al. (2020), la obesidad influye en el cáncer colorrectal de varias maneras. Primero, la obesidad está asociada con una mayor producción de hormonas como la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), que pueden estimular el crecimiento de células cancerosas en el colon y el recto. Además, la obesidad puede aumentar la inflamación crónica en el cuerpo, lo que también puede promover el desarrollo de cáncer colorrectal. Por otro lado, un estudio publicado por Murphy et al (2023), relata que las personas con obesidad tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, y ese riesgo se eleva con el aumento del Índice de Masa Corporal (IMC). Adicionalmente un estudio de metaanálisis realizado por García y Song (2019) informan que un IMC alto en los primeros años de vida se asoció con un aumento del 39 % en el riesgo de CCR en hombres adultos y un aumento del 19 % en el riesgo de CCR en mujeres adultas. Estos hallazgos subrayan la importancia de controlar el IMC desde una edad temprana para reducir el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal en la edad adulta.

4.9.1.6. Sedentarismo. Se define como un estilo de vida caracterizado por una actividad física mínima o incluso inexistente. El sedentarismo se relaciona con el cáncer colorrectal de varias maneras: Primero, el sedentarismo está asociado al aumento de peso y obesidad, que a su vez son factores de riesgo conocidos para desarrollar cáncer colorrectal. En segundo lugar, el sedentarismo puede influir directamente en la inflamación crónica tanto en el recto como el colon, en la composición y función de la microbiota intestinal, lo que podría afectar la salud del colon y aumentar el riesgo de desarrollar este tipo de enfermedad (An & Park, 2022).

4.9.2. No modificables

4.9.2.1. Edad. La edad del paciente se reconoce como el factor principal en el desarrollo del cáncer colorrectal (Pacheco et al., 2019). Se estima que aproximadamente 9 de cada 10 personas diagnosticadas con cáncer colorrectal tienen más de 50 años, y la incidencia de este tipo de cáncer alcanza su punto máximo especialmente después de los 70 años (Lewandowska et al., 2022). Sin embargo, investigaciones actuales señalan una alta incidencia de cáncer, particularmente entre aquellos jóvenes con una edad promedio de 30 a 49 años. Esta tendencia ha llevado a los médicos a reducir la edad recomendada para la primera prueba de detección, estableciéndola ahora a partir de los 30 años (Arias et al., 2023).

4.9.2.2. Síndromes hereditarios. Síndrome de Lynch (SL), es un síndrome genético autosómico dominante con penetrancia incompleta que aumenta el riesgo de desarrollar CCR. Este síndrome representa aproximadamente el 3% de todos los casos de CCR (Arias et al., 2023). El SL es causado por variantes patogénicas germinales en genes relacionados con la reparación de errores de replicación del ADN, principalmente MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, así como por deleciones germinales en el gen EPCAM. El diagnóstico clínico-genético implica evaluar la historia personal y familiar del paciente con CCR u otras neoplasias asociadas, junto con estudios moleculares para identificar las alteraciones en los genes relacionados con el SL (Castro & Barletta, 2018).

4.9.2.3. Diabetes. Se ha demostrado que la diabetes mellitus tipo 2 está relacionada con un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal. Es posible que haya una variedad de mecanismos involucrados en esta relación. Por ejemplo, la resistencia a la insulina, una característica común de la diabetes tipo 2, puede fomentar la proliferación celular y la inflamación, dos procesos que contribuyen al desarrollo del cáncer. Además, la hiperglucemia crónica puede aumentar el riesgo de cáncer al contribuir al daño del ADN y al estrés oxidativo (Juárez et al., 2013)

4.9.2.4. Colitis Ulcerosa. La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria crónica

del intestino que afecta principalmente el colon y el recto. El desarrollo de cáncer colorrectal es uno de los riesgos asociados con la colitis ulcerosa. La inflamación prolongada en el colon puede alterar las células epiteliales y aumentar la proliferación celular, aumentando el riesgo de cáncer y mutaciones genéticas. Además, la colitis ulcerosa puede provocar la formación de pólipos, crecimientos anormales en el revestimiento del colon, de los cuales algunos pueden convertirse en cáncer con el tiempo. En las personas con colitis ulcerosa, la vigilancia regular con colonoscopias y la detección temprana de cambios precancerosos reducen significativamente el riesgo de cáncer colorrectal (Vilar Tabanera et al., 2020).

4.9.2.5. Antecedentes familiares. En el caso de individuos con historial familiar, la probabilidad de desarrollar cáncer colorrectal se eleva en 2,24 veces para aquellos con al menos un pariente de primer grado afectado (como padres, hermanos o hijos), y en 3,97 veces para aquellos con al menos dos parientes de primer grado afectados (Grazioso et al., 2019).

4.9.2.6. Género. Existe evidencia científica, que los hombres tienen aproximadamente 1,5 veces más probabilidades de desarrollar CCR que las mujeres, y la mortalidad es aproximadamente un 25% mayor en los hombres que en las mujeres. Además, Baraibar et al. (2023), fortalece estos datos, considerando que las mujeres a diferencia de los hombres, son capaces de genera respuestas inmunitarias más fuertes, debido a la implicación de genes ligados al cromosoma X, como FOXP3 y TLR8, estos genes tienen respuestas antitumorales. Así mismo, las hormonas sexuales, específicamente los estrógenos en mujeres, podrían ofrecer protección contra el cáncer colorrectal. Estudios indican que los estrógenos pueden disminuir la proliferación celular y la inflamación el colon, reduciendo el riesgo de esta enfermedad (Baraibar et al., 2023).

4.10. Composición de la Microbiota Intestinal en Pacientes con Cáncer Colorrectal

Los microorganismos intestinales en estos pacientes difieren de la de individuos sanos, mostrando la presencia de cepas bacterianas específicas como *Fusobacterium nucleatum*,

Escherichia coli, *Bacteroides fragilis* entre otras (Rebersek, 2021).

4.10.1. *Fusobacterium nucleatum*

Es una bacteria anaeróbica Gram-negativa asociada al cáncer de colon y recto. Estudios de secuenciación del ARNr 16S y del genoma completo han revelado que la presencia de *F. nucleatum* tanto en tumores colorrectales como en muestras fecales se asocian con un peor pronóstico y mayor probabilidad de metástasis (Raskov et al., 2017). En condiciones normales, este microorganismo no forma parte de la microbiota intestinal, más bien es un comensal de la cavidad oral. Sin embargo, en situaciones patológicas, que van desde inflamación hasta tumores, esta bacteria puede incorporarse al intestino. La patogenicidad, radica en sus factores de virulencia, entre los cuales se destacan la presencia de fimbrias, lipopolisacáridos, factores que inhiben la quimiotaxis de los leucocitos, y la producción de metabolitos tóxicos tisulares (Bullman et al., 2017). Sin embargo, el más significativo es la adhesina FadA, dado que se ha comprobado que puede provocar una respuesta inflamatoria en el colon, lo que podría contribuir al desarrollo de un ambiente proinflamatorio que puede favorecer el crecimiento tumoral (Villar et al., 2022). Por otra parte, *F. nucleatum* puede alterar la respuesta inmunitaria para reconocer y eliminar las células cancerosas (Tilg et al., 2018).

Por otra parte, se conoce que *F. nucleatum*, no puede colonizar el colon de manera independiente, requiriendo la interacción con otras especies, como *Peptostreptococcus* y *Porphyromonas*, que proporcionan el entorno propicio para su crecimiento (Raskov et al., 2017).

4.10.2. *Escherichia coli*

Bacteria anaerobia facultativa, pertenece al grupo de las proteobacterias. Aunque no es muy abundante en el colon, es fácilmente cultivable. Dentro de los diversos grupos filogenéticos de *E. coli*, la cepa B2 se considera patógena, involucrándose en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y en el cáncer colorrectal. La cepa B2 alberga una isla genómica

denominada “pks”, que contiene genes que codifican la colibactina o el factor necrotizante citotóxico (cnf). En particular, la presencia de *E. coli* puede expandirse durante la inflamación, contribuyendo activamente a la acumulación de mutaciones inducidas por genotoxinas, dando lugar a cambios genéticos (Raisch et al., 2014).

Un estudio realizado en ratones colonizados con *Escherichia coli* o *Enterococcus faecalis*, presento inflamación, pero solo aquellos colonizados con *E. coli* tipo B2 desarrollaron tumores de colon, lo que identifica a la colibactina como un metabolito bacteriano con potencial cancerígeno (Raskov et al., 2017). Es importante resaltar que la presencia de *Escherichia coli* asociada a la mucosa es significativamente más frecuente en tejidos que presentan células cancerosas, mostrando una correlación con el estadio del tumor y su pronóstico. Las cepas de *Escherichia coli* que expresan la colibactina son más prevalentes en etapas avanzadas de la enfermedad (Tilg et al 2018). La cepa B2 de *E. coli* y la colibactina emergen como el candidato más sólido para la contribución bacteriana a la carcinogénesis (Raskov et al., 2017).

4.10.3. *Bacteroides fragilis*

Bacteria Gram-negativa anaeróbica que produce la toxina de *B. fragilis*. Dentro de la categoría de *B. fragilis*, se encuentra el subgrupo enterotoxigénico, causante de diarrea, especialmente en niños. Este microorganismo posee un único factor de virulencia reconocido, la toxina BFT o fragilisina. Esta toxina, dependiente de zinc, participa en la inducción de diarrea inflamatoria y la formación de tumores asociada a la inflamación. Estos procesos contribuyen al desarrollo del carcinoma colorrectal (Fan et al., 2021). A su vez, las toxinas liberadas tienen la capacidad de regular la espermina oxidasa, una enzima que participa en el catabolismo de las poliaminas. Este proceso conduce a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y provoca daños en el ADN, promoviendo así la inflamación y la tumorigénesis. Este proceso conduce a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y provoca daños en el ADN, promoviendo así la inflamación y la tumorigénesis (Tilg et al., en 2018).

4.10.4. Otras Bacterias

Un estudio publicado por Wirbel et al. (2019), menciona que se ha identificado un conjunto de 29 especies bacterianas relacionadas al desarrollo de cáncer colorrectal. Estas especies pertenecen a los géneros *Porphyromonas*, *Parvimonas*, *Peptostreptococcus*, *Gemella*, *Prevotella* y *Solobacterium*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Alistipes* y *Pseudomonas* y *Shigella*. La relación patogénica de estos microorganismos, se puede atribuir a la producción de metabolitos perjudiciales para la mucosa colorrectal, tales como aniones de radicales, superóxido y sulfuro de hidrógeno. En conjunto, estos compuestos podrían contribuir al daño en la mucosa, estableciendo así una conexión entre la presencia de estos microorganismos y la predisposición al desarrollo de cáncer (Fan et al., 2021).

4.11. Papel del Biofilm en la Iniciación del Cáncer Colorrectal

El biofilm es una compleja comunidad microbiana que se forma cuando las bacterias se adhieren a una superficie y secretan una matriz extracelular que las envuelve. Esta matriz ofrece protección contra el sistema inmunitario del huésped, así como contra tratamientos antibióticos y otros factores estresantes, como la radiación. La estructura del biofilm puede adaptarse en respuesta a la disponibilidad de diferentes nutrientes, lo que permite a las bacterias sobrevivir y persistir en una variedad de entornos (Chew et al., 2020). Este proceso de adaptación les proporciona a las bacterias una mayor capacidad para colonizar y persistir cerca de la barrera epitelial intestinal. Por consiguiente, el biofilm actúa como un hábitat protector que favorece la proximidad de las bacterias a la mucosa del colon. Su efecto patógeno se manifiesta mediante la alteración de la capa de moco colónico, principalmente debido a la acción de enzimas bacterianas como glucosidasas y proteasas, lo que crea un ambiente propicio para la colonización bacteriana. Estos biofilms están asociados con una mayor capacidad de las bacterias para adherirse e invadir el epitelio del colon, desencadenando respuestas inmunitarias anormales y provocando inflamación, lo que en última instancia conduce a una

mayor citotoxicidad y genotoxicidad (Koliarakis et al., 2019).

Estudios recientes también sugieren que el biofilm puede influir en la pérdida de la E-cadherina en las células epiteliales del colon y estimular reacciones inmunitarias anómalas, como la activación de linfocitos Th17 y la liberación de citocinas proinflamatorias. Estos eventos pueden contribuir al desarrollo de un estado prooncogénico y proinflamatorio en el colon, promoviendo así la iniciación y progresión del cáncer colorrectal (Chew et al., 2020).

Por otro lado, el biofilm formado por bacterias patógenas puede crear nuevos microambientes que favorecen la colonización de bacterias oportunistas, lo que podría considerarse como un impulsor independiente del cáncer colorrectal, incluso antes de la conversión de adenoma a carcinoma. Investigaciones han revelado la presencia de bacterias periodontales en los biofilms intestinales. Por ejemplo, *Campylobacter spp.*, colonizador común de la cavidad oral pero también un mediador importante del adenocarcinoma de colon, puede ser reclutado por *Fusobacterium nucleatum*. Este último actuaría como un microorganismo puente al colonizar la mucosa intestinal y atraer a otras bacterias orales compatibles. Esto sugiere que las bacterias originarias de la cavidad oral podrían trasladarse al colon, contribuyendo así a la disbiosis intestinal y al desarrollo del cáncer (Mirzaei et al., 2019).

4.12. Microbiota Intestinal como Agente Promotor Tumoral

La microbiota ha sido vinculada al cáncer colorrectal a través de la generación de metabolitos perjudiciales y genotóxicos durante la fermentación de componentes alimenticios. Estos metabolitos tienen la capacidad de unirse a receptores específicos en la superficie de las células intestinales, alterando así la transducción de señales intracelulares (Yu & Fang, 2015).

Dentro de los microorganismos que actúan como agentes promotores de tumores tenemos:

4.12.1. *Bacteroides fráigiles*

Bacteroides fráigiles desempeña un papel crucial en la fase inicial del cáncer colorrectal al generar la toxina *B. fráigiles*. Esta toxina tiene la capacidad de inducir la eliminación de las

células epiteliales intestinales y provocar la escisión de la proteína E- cadherina, mediada por la gamma-secretasa. Esta escisión resulta en un aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal, activando la vía de señalización β -catenina/Wnt en las células epiteliales intestinales. Este proceso contribuye significativamente a la proliferación celular y a la transformación oncogénica, eventos clave en el desarrollo de esta neoplasia maligna (Yu & Fang, 2015).

4.12.2. *Enterococcus faecalis*

Produce superóxido extracelular y peróxido de hidrógeno, lo que provoca daños en el ácido desoxirribonucleico de las células epiteliales intestinales in vivo e in vitro. Con base a lo antes mencionado se especula, que los intermediarios reactivos del oxígeno desempeñan un papel importante en la carcinogénesis al inducir daño en el ADN de las células epiteliales del colon en el proceso de inflamación (Yu & Fang, 2015).

4.12.3. *Shigella flexneri*

Secreta enzimas como el inositol fosfato fosfatasa D (Ipg D) y el gen de virulencia proteasa (VirA), las cuales inducen a la degradación de la proteína P53 en las células del huésped, produciendo mutaciones durante la respuesta de daño del ADN en células infectadas por esta bacteria (Rodríguez & Frías, 2021).

4.12.4. *Escherichia coli*

La presencia de colibactinas en cepas patógenas de *E. coli* sugiere un potencial riesgo para la integridad genética de las células hospedadoras, puesto que se asocian con el desarrollo de tumores malignos (Healy et al., 2020). Las colibactinas, consideradas agentes genotóxicos, son sustancias o compuestos químicos capaces de ocasionar daño al ADN y los cromosomas. Este daño puede inducir mutaciones en las células, dando lugar a la transformación maligna y el desarrollo de cáncer (Singh et al., 2017).

4.13. Microbiota Intestinal Como Agente Supresor Tumoral

Innumerables cantidades de bacterias intestinales han demostrado eficacia

anticancerígena en el tratamiento y la prevención del cáncer y en el aumento de la eficacia de la inmunoterapia (Quazi, 2022). Existen algunas moléculas fabricadas por las bacterias que pueden protegernos de los tumores malignos. En este caso se conoce que las Propionibacterias inducen la apoptosis del carcinoma colorrectal a través de ácidos grasos de cadena corta que actúan sobre las mitocondrias. Dentro de esta especie tenemos: *Propionobacterium acidipropionici* y *Propionobacterium freudenreichii*, estas pueden inducir a la muerte celular programada en dos líneas tumorales de carcinoma colorrectal, por medio de la producción de acetato y butirato, dos ácidos grasos de cadena corta que son capaces de inducir la apoptosis siendo el acetato el más tóxico (Rodríguez & Frías, 2021). Dada su capacidad para preservar la homeostasis intestinal, actualmente se estudian los probióticos para ayudar a combatir la disbiosis en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia y radioterapia, estudios independientes muestran que especies residentes en el intestino específicas pueden potenciar el resultado positivo de la inmunoterapia contra el cáncer, la bacteria más estudiada es el *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)*, como el más estudiado. Adicionalmente se conoce que el lipopolisacárido (LPS), un componente de la membrana externa de las bacterias gramnegativas, activa el receptor tipo Toll 4 (TLR4) de la superficie celular del huésped, desencadenando la activación de los linfocitos T contra las células cancerígenas (Vivarelli et al., 2019). Investigaciones mencionan que existen probióticos que poseen actividad antineoplásica. Un ejemplo es el metabolito ferricromo secretado por *Lactobacillus casei*, posee un efecto supresor de tumores en células de cáncer de colon, mediante el análisis del transcriptoma se revela que el tratamiento con ferricromo induce la apoptosis mediada por la activación de la quinasa N-terminal c-jun (JNK) (Konishi et al., 2016).

5. Metodología

5.1. Diseño de Estudio

Revisión sistemática de la literatura.

5.2. Criterio de Elegibilidad -Formato Pico

Para el desarrollo del presente estudio se consideraron las pautas del sistema Cochrane. Los criterios de elegibilidad se realizaron a través del formato PICO (P. Population, I. Intervention, C. Comparison, O. Outcome) para obtener la pregunta de investigación (Quispe et al., 2021).

- **Población:** Pacientes adultos con cáncer colorrectal
- **Intervención:** No aplica
- **Comparación:** No aplica
- **Resultados:** Describir la composición de la microbiota intestinal en pacientes con cáncer colorrectal, enumerar los factores protectores y de riesgo asociados a esta patología

Criterios de Inclusión

- Estudios relevantes que aporten al logro de los objetivos planteados
- Artículos publicados en español e inglés
- Artículos publicados a partir del año 2013
- Estudios de cohorte, revisiones sistemáticas, casos y controles
- Artículos de libre acceso

Criterios de Exclusión

- Estudios que no guarden relación con el tema de investigación
- Estudios que se estime como literatura gris
- Documentos o publicaciones que no tengan respaldo científico o académico
- Casos de disbiosis intestinal relacionado con otras patologías

- Estudios en animales

5.3. Fuentes de Información

Se realizó la búsqueda de información en las bases de datos: PubMed, Scielo. La búsqueda se ejecutó a partir del año 2013 al 2023. No se consideró el cribado de literatura gris para esta revisión

5.4. Estrategias de Búsqueda y Selección del Estudio

Para la identificación y búsqueda de las publicaciones se aplicó el método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis. Para la búsqueda de la información se utilizaron los términos MeSH (Medical Subject Headings) “Gut microbiota /microbiota intestinal”, “colorectal cancer / càncer colorrectal”, “colorectal neoplasm /neoplasia colorrectal”, “protective factors / factores protectores”, estos fueron asociados al operador booleano AND. Las combinaciones de búsqueda quedaron de la siguiente manera:

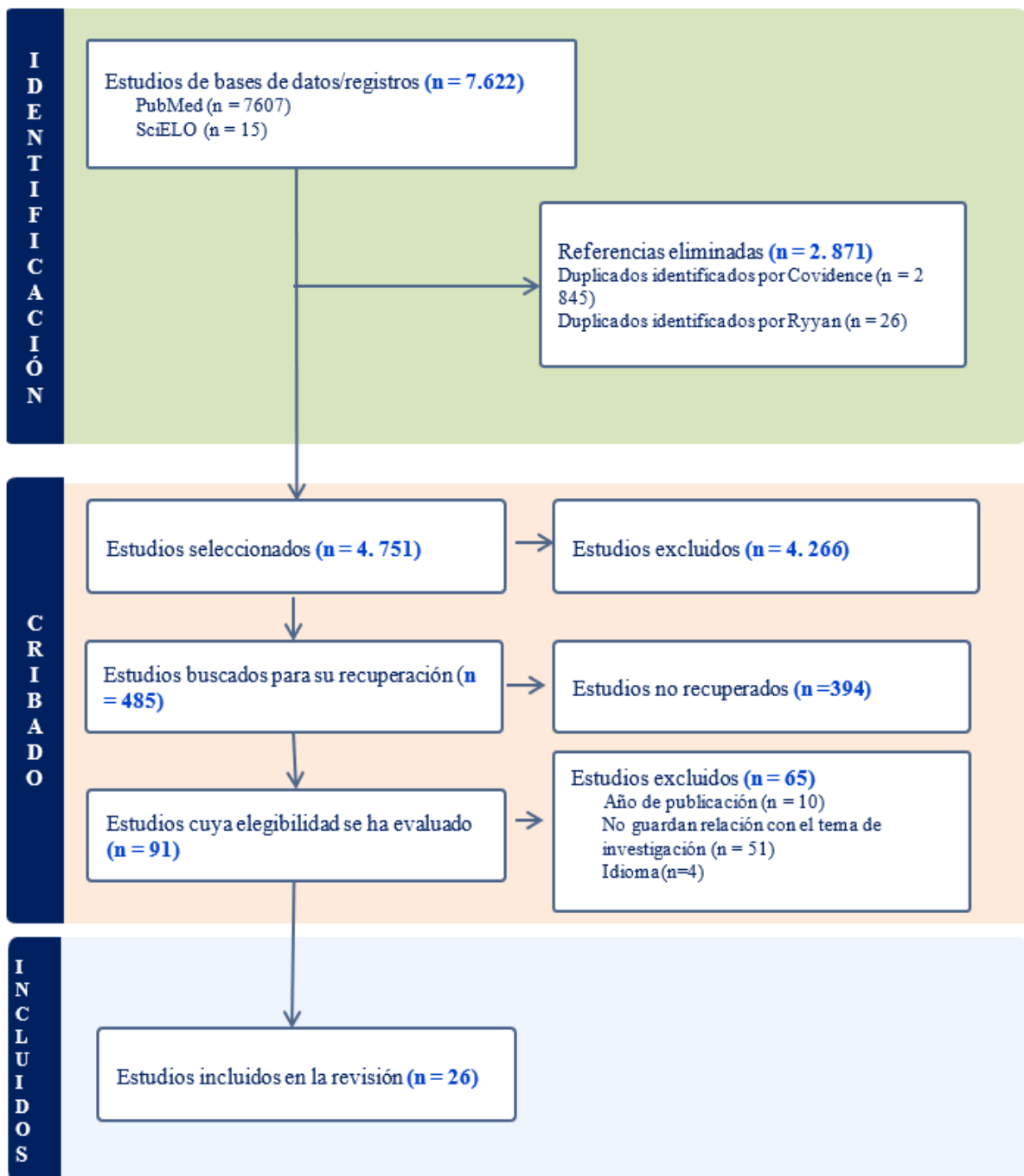
- ((Gut microbiota) AND (colorectal cancer))
- ((Gut microbiota) AND (colorectal neoplasm))
- ((Protective factors) AND (colorectal càncer))
- external factors influencing development of colorectal cancer
- internal factors influencing the development of colorectal cancer

Para esta revisión sistemática, se seleccionaron los textos en inglés y español publicados en los últimos 10 años. Se obtuvo un total de 7.622 estudios mediante la búsqueda en bases de datos electrónicas (PubMed = 7.607, SciELO = 15). Se llevó a cabo un proceso de cribado inicial utilizando las herramientas Covidence para la eliminación de duplicados (Fernández et al., 2020), también se usó Rayyan para verificar que no haya quedado ningún duplicado, y realizar las demás etapas del cribado de forma manual (Sgarbossa et al., 2022). Luego de depurar y eliminar los duplicados, se determinaron 4.751 estudios. Posteriormente, se recuperó un total de 485 artículos relevantes que fueron seleccionados de acuerdo con el título y/o

resumen; seguido de ello se eliminaron 394 estudios por ser artículos pagados, quedándonos un total de 91 estudios a texto completo que se analizaron para la elegibilidad. Después de examinar los artículos completos, 65 se excluyeron por no cumplir los criterios de inclusión; finalmente, los artículos restantes (n = 26) fueron seleccionados para esta revisión (**Figura 1**)

Figura 1.

Diagrama prisma de los estudios



5.5. Proceso de Recopilación y Extracción de Datos

Con el listado final de los artículos seleccionados, se procedió a extraer la información más relevante, elaborando una tabla de extracción de datos (**Anexo 1**), donde se registraron las características principales de cada artículo, como: título, autor, año, país, tipo de estudio, URL/DOI, esto permitió recopilar la información sistematizada para su análisis posterior. De los veintiséis artículos seleccionados para esta revisión, seis estudios son de China, dos de Países Bajos, uno de Arabia Saudita, Corea, Japón, Kenia, Irán, Hong Kong, Taiwán, Italia, Brasil, Alemania, Shanghái, Estados Unidos, Marruecos; los cinco estudios restantes no registran el país. De estos estudios veinte fueron casos y controles, cinco estudios de cohorte y un estudio de revisión sistemática. Todos los estudios fueron publicados en inglés.

5.6. Lista de datos

Las variables seleccionadas en cada uno de los estudios para responder a los objetivos planteados fueron: composición de la microbiota intestinal en pacientes con cáncer colorrectal, factores protectores y de riesgo que influyen en el desarrollo de cáncer colorrectal.

5.7. Evaluación de la Calidad de los Estudios

- **Riesgo de Sesgo entre los Estudios**

Se llevó a cabo una evaluación minuciosa de la calidad de los estudios incluidos en esta revisión utilizando la herramienta JBI, la cual consiste en un cuestionario con preguntas cerradas adaptadas al tipo de estudio evaluado (George et al., 2014). Las respuestas posibles son: Sí, No, No queda claro, No es aplicable. Esta metodología permite valorar tanto la calidad metodológica como el reporte de los estudios (Fàbregues & Serra, 2019). El riesgo de sesgo se determinó según el porcentaje de respuestas, de tal manera que si un estudio presenta < 50% de respuestas de “sí” se considerara que tiene un alto riesgo de sesgo, mientras que aquellos con un porcentaje entre 50y 60% indican un riesgo de sesgo moderado. Por otro lado, cuando un estudio obtiene más del 70% de respuestas “sí”, se considera que tiene un bajo riesgo de

sesgo (Goplen et al., 2019). La evaluación de la calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática se detalla en el (**Anexo 2**). En total, se evaluaron 26 estudios para determinar su calidad metodológica, de los cuales el 84,5% es decir veintitrés estudios obtuvieron un riesgo de sesgo bajo y el 15,5% correspondiente a tres estudios con un riesgo de sesgo moderado. Esto indica un rigor metodológico adecuado y una fiabilidad en sus resultados.

- **Evaluación de la Calidad de la Revisión Sistemática**

Esta revisión sistemática fue evaluada conforme a la declaración PRISMA 2020 la cual provee una lista de verificación de 27 ítems que abordan las secciones de introducción, metodología, resultados y discusión, y una lista de verificación de 12 elementos únicamente para el resumen. La metodología de clasificación de riesgo de la declaración PRISMA es similar a JBI, es decir, si el estudio cumple con el 70% o más de los ítems el riesgo sesgo es bajo, si el estudio cumple entre el 50-69% de los ítems el riesgo de sesgo es moderado, finalmente, si el estudio no supera el 50% de los ítems el riesgo de sesgo es alto. En resumen, nuestra revisión sistemática cumplió con el 74,07 % de los ítems (**Anexo 4**) lo que significa que el riesgo de sesgo es bajo con una calidad de metodológica alta.

5.8. Síntesis de Resultados

Los artículos seleccionados se presentaron en tablas de acuerdo a las variables estudiadas para dar cumplimiento a los objetivos planteados, describiendo la composición de la microbiota intestinal en pacientes con cáncer colorrectal y enumerando los factores protectores y de riesgo que influyen en el desarrollo de este tipo de cáncer

6. Resultados

Para describir la composición de la microbiota intestinal en pacientes con cáncer colorrectal, se analizaron doce artículos de investigación. Estos estudios fueron realizados por diversos autores como: Alhhazmi et al (2023), Zhang et al (2023) Dai et al (2018), Yu et al (2015), Yuan et al (2022), Zhang et al (2018), Obuya et al (2022), Berbert et al (2022), Wu et al (2013), Coker et al (2019), Coker et al (2022), Allali et al (2018). La (**Tabla 1**) refleja los autores antes mencionados con los respectivos microorganismos encontrados. A su vez la (**Figura 2**) representa los porcentajes para cada microorganismo encontrado en los doce estudios.

Con respecto a la presencia de bacterias, *Fusobacterium nucleatum* destacó en primer lugar, siendo predominante con un porcentaje del 28,0%. En segundo lugar, se identificaron *Bacteroides fráigiles*, *Shigella* y *Parvimonas micra*, cada una con un 13,8%. En tercer lugar, se evidenció *Escherichia* con 6,8%. Finalmente, con un 3,4% cada una, se encontraron *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus salivarius*, *Prevotella intermedia*, *Alistipes* y *Peptostreptococcus*.

En cuanto a la presencia de hongos, solo un artículo menciona *Ascomycota* y *Basidiomycota*, cada uno con un porcentaje del 3,4% (Coker et al 2019)

Tabla 1.

Composición de la microbiota intestinal en pacientes con cáncer colorrectal

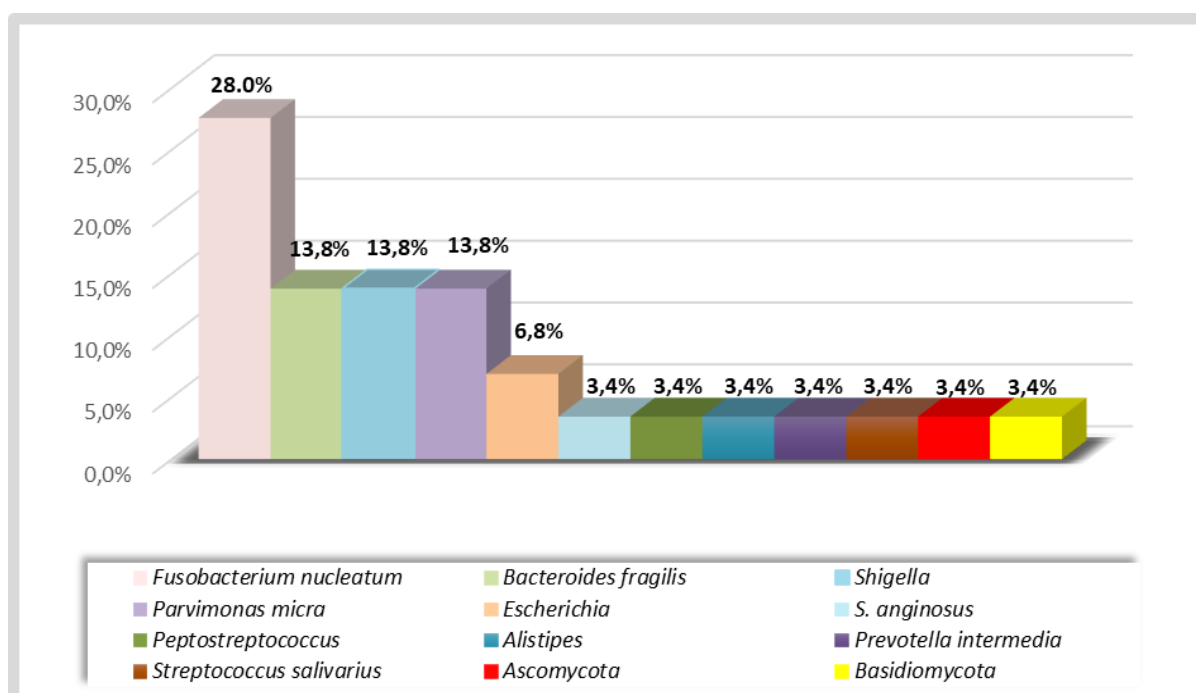
Nro.	Autor/es	Año	Resultados
1	Alhhazmi et al	2023	<i>Escherichia</i> , <i>Shigella</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> , <i>Streptococcus anginosus</i> , <i>Prevotella intermedia</i>
2	Zhang et al	2023	<i>Escherichia</i> , <i>Shigella</i> y <i>Fusobacterium nucleatum</i>
3	Dai et al	2018	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Parvimonas micra</i>
4	Yuan et al	2022	<i>Shigella</i> , <i>Alistipes</i>
5	Zhang et al	2018	<i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Parvimonas micra</i>

6	Obuya et al	2022	<i>Bacteroides fragilis</i>
7	Berbert et al	2022	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
8	Wu et al	2013	<i>Fusobacterium nucleatum, Escherichia, Shigella.</i>
9	Allali et al	2018	<i>Bacteroides fragilis, Fusobacterium nucleatum,</i>
10	Coker et al	2019	<i>Ascomycota y Basidiomycota</i>
11	Yu et al	2015	<i>P. micra F. nucleatum</i>
12	Coker et al	2022	<i>F. nucleatum, P. micra y B. fragilis</i>

Fuente: Elaboración propia

Figura 2.

Composición de la microbiota intestinal en pacientes con CCR



Fuente: Elaboración propia

Para dar cumplimiento al segundo objetivo, se analizaron 14 artículos publicados por Jian et al (2023), Dick et al (2015), Lewandowska et al (2022), Cruz et al (2020), Wu et al (2022), Wang et al (2022); Jeon et al (2018) Murphy et al (2023); Kamiza et al (2021), Speciani et al (2023), Chen et al (2022), Papadimitriou et al (2021) Dashti et al (2018) y Amitay et al

(2020). La (**Tabla 2**) hace énfasis en los autores antes mencionados.

Entre los factores protectores (**Figura 3**), destacan la actividad física, consumo de yogurt, verduras, ajo, fibra, alimentos ricos en calcio, vitamina B 6, consumo de probióticos y prebióticos. La actividad física y el consumo de yogur obtuvieron un porcentaje del 20% cada uno, mientras que el resto de factores alcanzaron el 10% para cada uno.

En cuanto a los factores de riesgo modificables (**Figura 4**), el consumo de tabaco, alcohol, obesidad y sobrepeso predominaron con un porcentaje del 16,7% para cada uno, seguido por el consumo de carnes rojas 12,3% y alimentos ultraprocesados con el 8,3%. Otros factores de riesgo, como el sedentarismo, consumo de antibióticos y el consumo de alimentos ricos en grasas, representaron un 4,2% para cada uno.

Por otro lado, se identificaron los factores de riesgo no modificables (**Figura 5**). Los antecedentes familiares ocuparon el 33,3%, seguido por el sexo con un 25,1%, y la edad con un 16,7%. Finalmente, la colitis ulcerosa, diabetes y el Síndrome de Lynch obtuvieron el menor porcentaje, con un 8,3% para cada uno.

Tabla 2.

Factores protectores y de riesgo asociados al desarrollo de cáncer colorrectal

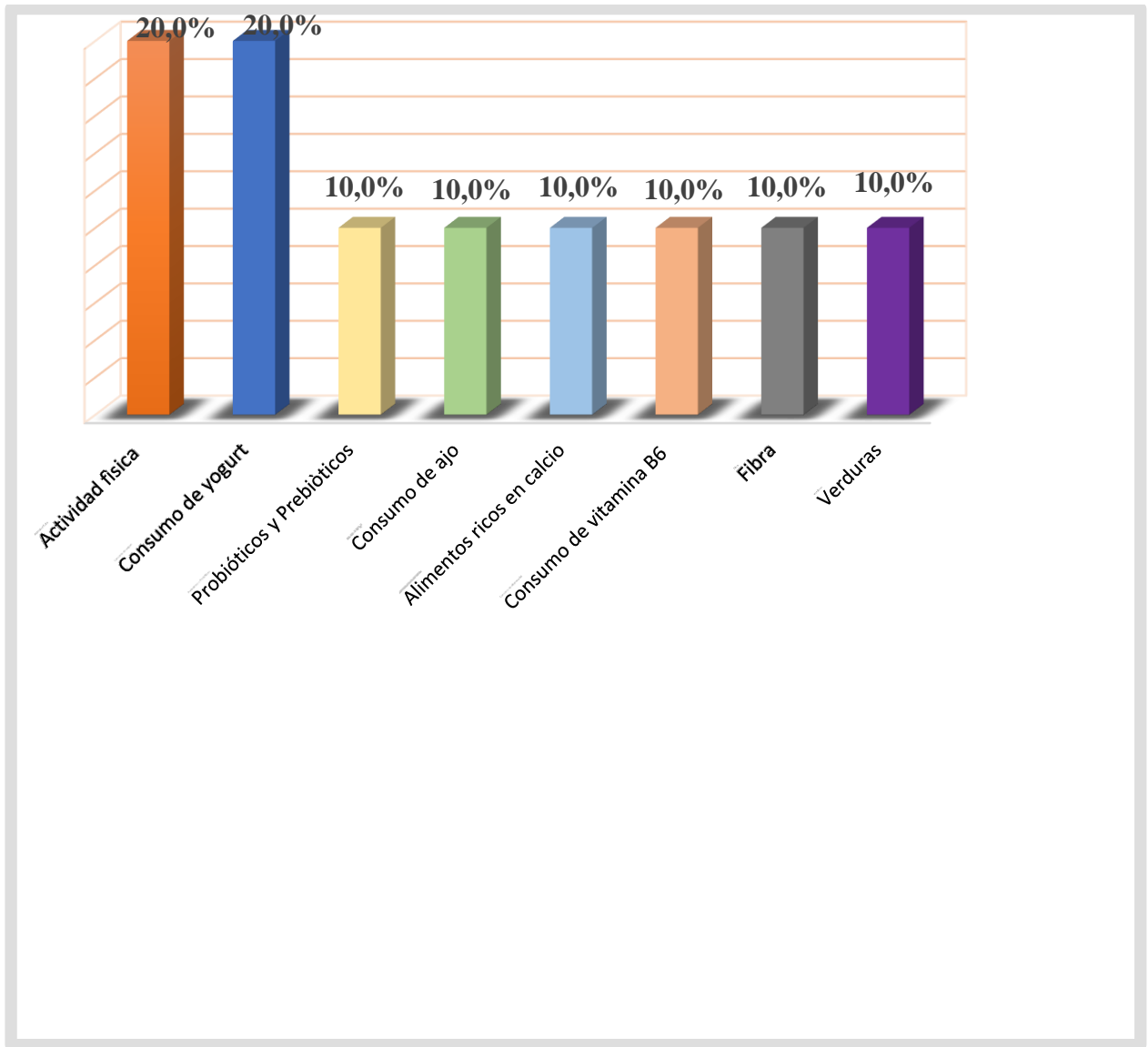
Nro.	Autor/es	Año	Resultados
1	Chen et al	(2020)	Factores protectores
	Dashti et a	(2018)	
2	Cruz et al	(2020)	-Consumo de prebióticos y probióticos
			- Consumo de yogurt
3	Papadimitriou et al	(2021)	-Consumo de vitamina B2y B6
			-Consumo de fibra
			-Alimentos ricos en calcio
			-Consumo de verduras
4	Dick et al	(2015)	-Consumo de ajo
			Factores de riesgo modificables
			-Consumo de antibióticos (penicilina y

			quinolona)
	Jeon et al	(2018)	
	Lewandowska et al	(2022)	
5	Wu et al	(2022)	-Consumo de tabaco
	Amitay et al	(2020)	-Consumo de alcohol
	Jian et al	(2023)	
	Murphy et al	(2023)	
	Lewandowska et al	(2022)	-Obesidad
6	Wu et al	(2022)	-Sobrepeso
	Chen et al	(2022)	
7	Lewandowska et al	(2022)	-Sedentarismo
	Lewandowska et al	(2020)	
	Jeon et al	(2018)	-Consumo de carne roja
8	Chen et al	(2022)	-Consumo de alimentos ricos en grasa
	Papadimitriou et al	(2021)	-Alimentos ultraprocesados
	Wang et al	(2022)	
			Factores de riesgo no modificables
9	Lewandowska et al	(2022)	-Colitis ulcerosa
	Wu et al	(2022)	
10	Jin et al	(2022)	-Edad
	Wu et al	(2022)	
11	Murphy et al	(2023)	-Género
	Lewandowska et al	(2022)	
	Wu et al	(2022)	
12	Jeon et al	(2018)	-Antecedentes familiares de primer grado
	Murphy et al	(2023)	
	Chen et al	(2020)	
13	Lewandowska et al	(2022)	-Diabetes
14	Kamiza et al (2018)	(2018)	-Síndrome de Lynch

Fuente: Elaboración propia

Figura 3.

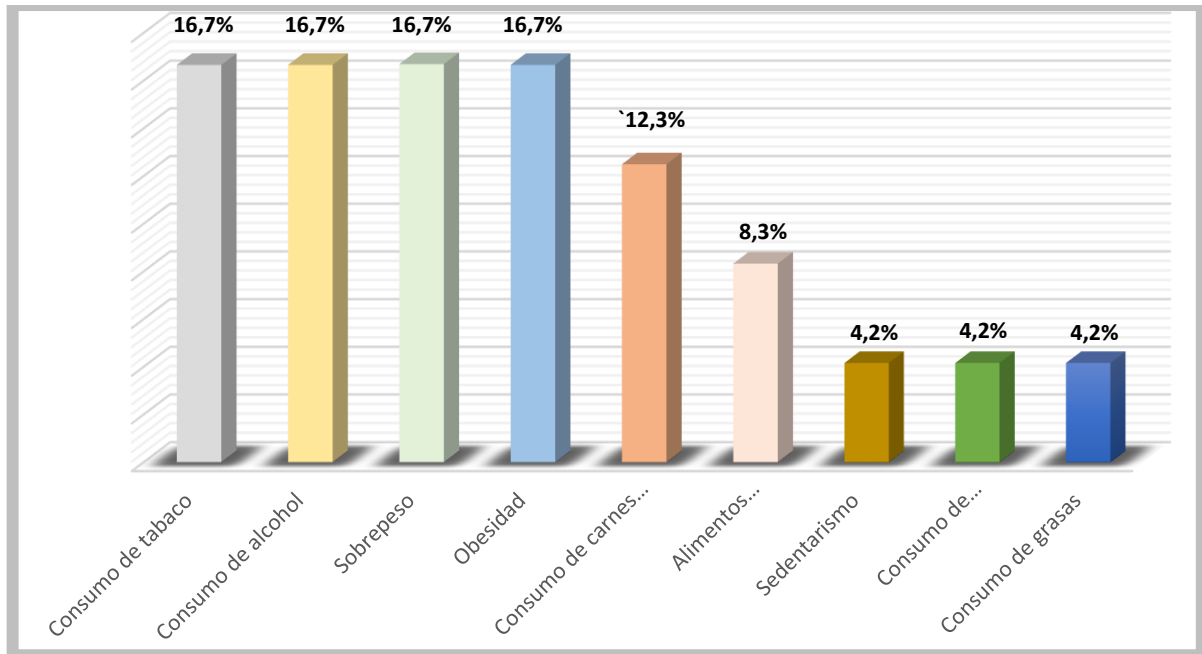
Factores protectores contra el desarrollo del cáncer colorrectal



Fuente: Elaboración propia

Figura 4.

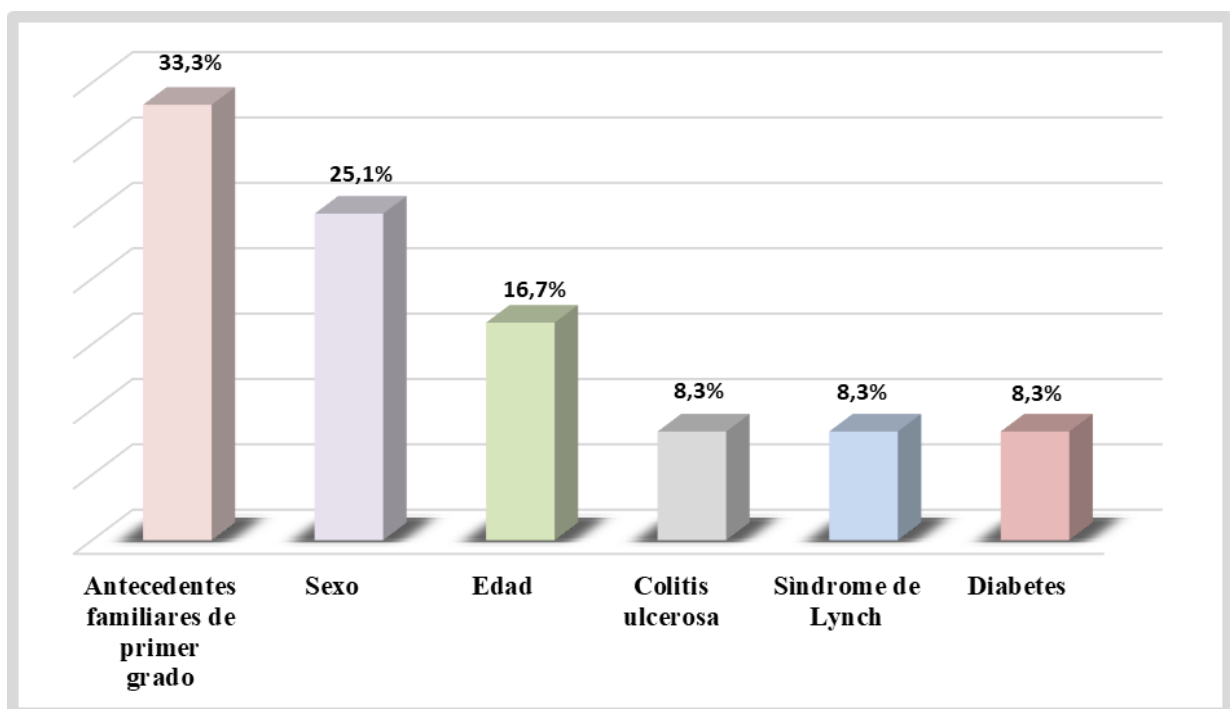
Factores de riesgo modificables en el desarrollo de CCR



Fuente: Elaboración propia

Figura 5.

Factores de riesgo no modificables en el desarrollo del CCR



Fuente: Elaboración propia

7. Discusión

Investigaciones recientes han demostrado que un desequilibrio en la composición de la microbiota intestinal, puede contribuir al desarrollo del cáncer colorrectal (Sousa et al., 2020).

Zhang et al. (2023) y Dai et al. (2018) encontraron un aumento significativo de *Fusobacterium nucleatum* en pacientes con CCR, de manera similar Shariati et al. (2021) encontraron la misma bacteria tanto en muestras fecales como en tejidos tumorales. Por otra parte, Alhhazmi et al. (2023) identificaron en pacientes con CCR la presencia de *Bacteroides fráigiles*, *Shigella*, *Escherichia* y *Parvimonas micra*. Según Liu et al. (2019) y Wu et al. (2013), estas últimas bacterias producen toxinas que desencadenan respuestas inmunitarias que dañan el epitelio colónico, creando así un entorno propicio para la carcinógenesis. Zhang et al. (2023), recalca que *Shigella* produce inflamación crónica, mientras que *Escherichia* puede inducir roturas de ADN. Con relación a *Parvimonas micra*, Yu et al. (2017), afirma que se correlacionada con *Fusobacterium nucleatum*, sugiriendo que podrían servir como biomarcadores para el diagnóstico de CCR. Además, Zhao et al. (2022), amplia estos resultados, afirmando que esta bacteria se observa en el estadio II del CCR.

Además, Alhhazmi y Zhang et al. (2018) identificaron la presencia, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus salivarius*, *Alistipes*, *Prevotella intermedia* y *Peptostreptococcus* en pacientes diagnosticados con CCR. Llibre et al.(2021),refuerza estos hallazgos, al señalar que estas bacterias son capaces de producir lactato, el cual se ha asociado con el desarrollo tumoral al proveer de energía a las células cancerosas y al mismo tiempo evadir las defensas inmunitarias. *Prevotella intermedia*, se asocia con la mutación del gen supresor de tumores *P53* (Lo et al., 2022) y *Peptostreptococcus*, tiene un enriquecimiento en muestras de cáncer de colon en etapa III (Gu et al.,2023). A pesar de que la mayoría de los estudios, se han centrado en el análisis de la microbiota bacteriana. Un estudio llevado a cabo por Coker et al. (2019) revelo la presencia de especies fúngicas como *Ascomycota* y *Basidiomycota* tanto en alimentos consumidos por los pacientes con CCR como en muestras fecales.

Es importante conocer que existen factores protectores y de riesgo que están asociados a esta enfermedad. Como factores protectores se incluyen ciertos hábitos como la actividad física, mantener una dieta saludable y el consumo de probióticos y prebióticos. Es así como Chen et al. (2022) y Dashti et al. (2018) mencionan que la actividad física es un factor protector del CCR, lo cual coincide con los hallazgos de Assi et al. (2020) quienes sugieren que el ejercicio ayuda a la motilidad gastrointestinal y a mantener un peso saludable.

En cuanto a la dieta, Papadimitriou et al. (2022) y Wang et al. (2022) afirman que alimentos ricos en calcio, frutas, fibra, vegetales y productos lácteos, puede reducir el riesgo de cáncer colorrectal. El calcio, en particular, puede unirse a ácidos libres y reducir sus efectos tóxicos en el colon (Wang et al.,2022). Asimismo, Martínez et al.(2021) y Reguera.(2022) destacan los efectos antioxidantes de las frutas, que neutralizan radicales libres y reducen el estrés oxidativo, impidiendo el desarrollo de tumores. Por otro lado, se ha evidenciado que el consumo de fibra acelera el tránsito intestinal, reduciendo el tiempo de exposición a carcinógenos. Adicionalmente, Speciani et al. (2023) asociaron el consumo de ajo con una reducción en el riesgo de esta patología, debido a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antibacterianas, que ejercen un efecto positivo sobre la microbiota intestinal. Si consideramos el consumo de probióticos y prebióticos, Cruz et al.(2020) sugieren que pueden restaurar la microbiota intestinal y reducir la adherencia de patógenos oportunistas a la mucosa intestinal. Además ,el consumo de probióticos presentes en alimentos como el yogur puede estimular el sistema inmunológico y combatir las células cancerosas (Villamil et al., 2020).

Dentro de los factores de riesgo de CCR, encontramos tanto factores modificables como no modificables. Los factores modificables son aquellos que podemos cambiar (dieta poco saludable, alcohol, cigarrillo, obesidad, sobrepeso, sedentarismo y el consumo de ciertos antibióticos). En cambio, los factores no modificables, son aquellos que no podemos cambiar

(antecedentes familiares, edad, sexo, genética y ciertas enfermedades preexistentes). Aludiendo a los factores modificables Wang et al. (2022) señalan que una dieta que incluya carnes rojas, alimentos con alto contenido de grasas y alimentos ultraprocesados incrementan el riesgo de padecer esta patología. Kim et al. (2013) afirmaron que cocinar la carne a altas temperaturas, como en la parrilla, produce aminas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos, ambos clasificados como carcinógenos por la (IARC). Además, Gurjao et al. (2021) señalan que el consumo excesivo de carne roja puede alterar los genes KRAS y PIK3, cruciales en la regulación celular. También se conoce que alimentos ricos en grasas incrementan la producción de ácidos biliares, los cuales pueden dañar las células del colon (Cervera & Díaz, 2014). Asimismo, los alimentos ultraprocesados contienen aditivos como emulsionantes y edulcorantes artificiales, que pueden alterar la microbiota intestinal y promover la inflamación, lo cual contribuye a la carcinogénesis del colon (Wang et al.,2022).

Por otro lado, se conoce que, el consumo alcohol y tabaco influyen en el desarrollo de esta patología (Lewandowska et al.,2022). El alcohol eleva el riesgo de cáncer colorrectal, debido al efecto genotóxico del acetaldehído, un metabolito del etanol, que ocasiona daño tisular y disbiosis intestinal (Jin et al., 2023). En cuanto al tabaco, Vanegas et al.(2020) sostienen que contienen carcinógenos como hidrocarburos aromáticos y nicotina, los cuales alteran la mucosa colorrectal, y afectan la expresión de genes como el APC. Así mismo, Amitay et al. (2020) reconoce que el tabaquismo provoca mutaciones en el gen BRAF y metilación del gen supresor de tumores p16.

Otros factores de riesgo modificables son: el sedentarismo, la obesidad y el sobrepeso. Las personas con un estilo de vida sedentario tienen hasta un 30% más de riesgo de desarrollar CCR, ya que el sedentarismo está asociado con el aumento de peso (Murphy et al.,2023) Además, Wu et al. (2022) amplifican esta evidencia al afirmar que la obesidad y el sobrepeso provocan un estado de inflamación de bajo grado, que puede dañar el ADN de las células y

promover el crecimiento de células tumorales.

Por otro parte, Dik et al. (2016) mencionaron que el consumo de ciertos antibióticos, como penicilina y quinolona, aumenta el riesgo de desarrollar CCR al eliminar bacterias beneficiosas, dejando el intestino susceptible a la invasión de microorganismos patógenos.

En lo relativo a factores de riesgo no modificables, Rubín et al. (2022) afirmaron que los antecedentes familiares de primer grado son significativos para el inicio del cáncer colorrectal, cuando hay dos o más familiares afectados, como padres y hermanos. Esta relación, se debe, en parte, a la herencia de mutaciones en líneas germinales. Otro factor de riesgo no modificable es la edad, Wu et al. (2022) indican que el desarrollo de CCR es raro antes de los 40 años y que la incidencia comienza a aumentar entre los 40 y 50 años. Sin embargo, Jin et al. (2023) menciona que la enfermedad puede manifestarse entre los 30 y 40 años, especialmente en la población joven que consume alcohol, un factor de riesgo significativo.

Otro factor de riesgo no modificable es el sexo, según Lewandowska et al. (2022), los hombres tienen aproximadamente 1,5 veces más probabilidades de desarrollar CCR que las mujeres. Por su parte, Baraibar et al. (2023) sostienen que las mujeres generan respuestas inmunitarias más fuertes, atribuidas a la implicación de genes ligados al cromosoma X, como FOXP3 y TLR8, los cuales juegan un papel crucial en las respuestas antitumorales.

Por otro lado, Lewandowska et al. (2022) y Kamiza et al. (2018) han identificado que la colitis ulcerosa, diabetes y el síndrome de Lynch influyen en el desarrollo de CCR. Esta asociación se ve respaldada por Scarpa et al. (2014), quienes destacan que la colitis ulcerosa crea un ambiente inflamatorio que favorece el desarrollo de tumores en el colon. En relación con la diabetes, Hernández & Herrera (2022) señalaron que esta enfermedad tiene un vínculo con el CCR, ya que la resistencia a la insulina facilita que el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) promueva la proliferación y el crecimiento de células tumorales. Haciendo énfasis al síndrome de Lynch, Ortega et al. (2018), relata que esta enfermedad aumenta el riesgo

de CCR debido a mutaciones en genes responsables de la reparación del ADN.

8. Limitaciones

La presente revisión sistemática presenta algunas limitaciones en cuanto a la búsqueda de la información. Aunque se identificaron artículos altamente relevantes para nuestros resultados, muchos de ellos eran de acceso pago y no pudieron ser incluidos. Además, los estudios seleccionados provienen de diferentes países, y la composición de la microbiota intestinal varía según la región geográfica, lo que puede introducir un sesgo al generalizar los datos

9. Conclusiones

- Los estudios demostraron una microbiota intestinal heterogénea en pacientes con CCR, caracterizada por la abundancia de microorganismos patógenos. Entre los más destacados se encontraron *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fráigiles*, *Shigella*, *Parvimonas micra* y *Escherichia*. Además, se identificó la presencia de hongos de los filos *Ascomycota* y *Basidiomycota*. Estos microorganismos contribuyen al desarrollo de CCR mediante la inducción de procesos inflamatorios y la generación de lesiones en el ADN.
- El cáncer colorrectal es una de las neoplasias más comunes en hombres y su desarrollo está vinculado a factores de riesgo modificables y no modificables. Los factores no modificables como su nombre lo indica no se los puede cambiar. Sin embargo, adoptar un estilo de vida saludable, y mantener una dieta equilibrada, son estrategias clave que están en nuestras manos para disminuir el riesgo de desarrollar esta enfermedad

10. Recomendaciones

1. Se recomienda promover estilos de vida saludables en la población a través de charlas educativas, campañas en colegios, y eventos públicos, para de esta forma tratar de disminuir el riesgo de desarrollar esta enfermedad.
2. Concientizar a la población sobre los factores de riesgo mediante campañas educativas para de esta forma trabajar en la prevención de este tipo de cáncer, sobre todo en las personas con mayor susceptibilidad.
3. Incentivar a los futuros profesionales a explorar la fascinante relación entre la microbiota intestinal y el cáncer colorrectal. Involucrarse en esta área no solo enriquecerá su carrera profesional, sino que también permitirá desarrollar soluciones innovadoras para prevenir y diagnosticar esta patología.

11. Bibliografía

- Aceves Michel, R., Izeta Gutiérrez, A., Torres Alarcón, G., & Michel Izeta, A. (2017). La microbiota y el microbioma intestinal humano. (Entre las llaves del reino y unanueva caja de Pandora). *Revista de Sanidad Militar México*, 71(5), 443–448. <https://doi.org/https://revistasanidadmilitar.org/index.php/rsm/article/download/123/124>
- Afanador, C. H., Palacio, K. A., Isaza, L. F., Ahumada, E., Ocampo, C. M., Muñetón, C. M. (2022). Molecular characterization of colorectal cancer patients. *Biomedica*, 42, 154-171. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5957>
- Aguilera Penelope, Ruiz Marta, Rocha Marta, Pineda Benjamin, C. E. (2015). Herramientas moleculares aplicadas en ecología: aspectos teóricos y prácticos. [https://www2.congreso.gob.pe/sicr/cendocbib/con4_uibd.nsf/770DBBBD5ADF759505257D4900580FE6/\\$FILE/HerramientasMolecularesAplicadasEcología.pdf](https://www2.congreso.gob.pe/sicr/cendocbib/con4_uibd.nsf/770DBBBD5ADF759505257D4900580FE6/$FILE/HerramientasMolecularesAplicadasEcología.pdf)
- Alonso, J. P., Belizán, M., Comolli, M., González, L., Roberti, J., Pichón-Riviere, A., & Bardach, A. (2021). Formative research for the design and implementation of a strategy to increase colorectal cancer screening in the workplace in Argentina. *Cadernos de Saude Pública*, 37(11). <https://doi.org/10.1590/0102311X00313620>
- Álvarez-Calatayud, G., Guarner, F., Requena, T., & Marcos, A. (2018). Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutr Hosp*, 35(sp6), 11–15. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.20960/nh.2280>
- Álvarez, M. D., Quintana, I., Terradas, M., Mur, P., Balaguer, F., & Valle, L. (2021). The inherited and familial component of early-onset colorectal cancer. *Cells*, 10(3), 1–19. <https://doi.org/10.3390/cells10030710>
- Álvarez, J., Fernández Real, J. M., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., Saenz de Pipaon, M., & Sanz, Y. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y*

- Hepatologia, 44(7), 519–535. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
- Alhazmi, A. A., Almutawif, Y. A., Mumena, W. A., Alhazmi, S. M., Abujamel, T. S., Alhusayni, R. M., Aloufi, R., Al-Hejaili, R. R., Alhujaily, R., Alrehaili, L. M., Alsaedy, R. A., Khoja, R. H., Ahmed, W., Abdelmohsen, M. F., & Mohammed-Saeid, W. (2023). Identification of Gut Microbiota Profile Associated with Colorectal Cancer in Saudi Population. *Cancers*, 15(20), 1–27. <https://doi.org/10.3390/cancers15205019>
- Arce, W. (2020). Disbiosis intestinal: alteración de la relación mutualista entre microbiota y sistema inmune Intestinal dysbiosis : alteration of the mutualistic relationship between microbiota and immune system. *Acta Academica*, 67(67), 171–182. <http://revista.uaca.ac.cr/index.php/actas/article/view/913/1190>
- Arias, F. D., Risue, F. A., Ayala, M. E., Aldaz, Y. P., Morales, N. E., Lagla, C. D., & Toro, S. V. (2023). Cáncer colorrectal – diagnóstico y tratamiento: revisión bibliográfica. *Revista Gastroenterología Latinoamericana*, 34(1), 31–38. <https://doi.org/10.46613/gastrolat2023001-06>
- Arbolea Montes, S., Delgado Palacio, S., & Gueimonde Fernández, M. (2016). Factores que influyen en el desarrollo de la microbiota. *Probióticos, Prebióticos y Salud: Evidencia Científica*, 51–58. https://digital.csic.es/bitstream/10261/189446/1/Factores_influyen.pdf
- Amitay, E. L., Carr, P. R., Jansen, L., Roth, W., Alwers, E., Herpel, E., Kloor, M., Bläker, H., Chang-Claude, J., Brenner, H., & Hoffmeister, M. (2020). Smoking, alcohol consumption and colorectal cancer risk by molecular pathological subtypes and pathways. *British Journal of Cancer*, 122(11), 1604–1610. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0803-0>
- An, S., & Park, S. (2022). Association of Physical Activity and Sedentary Behavior With the Risk of Colorectal Cancer. *Journal of Korean Medical Science*, 37(19), 1–10.

<https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e158>

- Assi, M., Dufresne, S., & Rébillard, A. (2020). Exercise shapes redox signaling in cancer. *Redox Biology*, 35(January), 101439. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101439>
- Allali, I., Boukhatem, N., Bouguenouch, L., Hardi, H., Boudouaya, H. A., Cadenas, M. B., Ouldin, K., Amzazi, S., Azcarate-Peril, M. A., & Ghazal, H. (2018). Gut microbiome of Moroccan colorectal cancer patients. *Medical Microbiology and Immunology*, 207(3–4), 211–225. <https://doi.org/10.1007/s00430-018-0542-5>
- Baraibar, I., Ros, J., Saudi, N., Salvà, F., García, A., Castells, M. R., Tabernero, J., & Élez, E. (2023). Sex and gender perspectives in colorectal cancer. *ESMO Open*, 8(2), 101204. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101204>
- Beltrán María Rosario (2017, 1 marzo). Microbiota autóctono. *Farmacia Profesional*. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-microbiota-autoctona-X0213932417608739>
- Ben-Aharon, I., Rotem, R., Melzer-Cohen, C., Twig, G., Cercek, A., Half, E., Goshen-Lago, T., Chodik, G., & Kelsen, D. (2023). Pharmaceutical Agents as Potential Drivers in the Development of Early-Onset Colorectal Cancer: Case-Control Study. *JMIR Public Health and Surveillance*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.2196/50110>
- Berbert, L., Santos, A., Magro, D. O., Guadagnini, D., Assalin, H. B., Lourenço, L. H., Martinez, C. A. R., Saad, M. J. A., & Coy, C. S. R. (2022). Metagenomics analysis reveals universal signatures of the intestinal microbiota in colorectal cancer, regardless of regional differences. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 55, 1–9. <https://doi.org/10.1590/1414-431X2022e11832>
- Bull Matthew; Plummer Nigel. (2014). *The Human Gut Microbiome in Health and Disease. Metagenomics: Perspectives, Methods, and Applications*, 197–213. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566439/>

- Bullman, S., Pedamallu, C. S., Sicinska, E., Clancy, T. E., Zhang, X., Cai, D., Neuberger, D., Huang, K., Guevara, F., Nelson, T., Chipashvili, O., Hagan, T., Walker, M., Ramachandran, A., Diosdado, B., Serna, G., Mulet, N., Landolfi, S., Ramon, S., ... Meyerson, M. (2017). Analysis of Fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science*, 358(6369), 1443–1448. <https://doi.org/10.1126/science.aal5240>
- Caballero Barrios, J., Eladio, A., Torres, C., & Fernández Vélez, Y. E. (2021). Consideraciones breves sobre microbiota intestinal en la prevención y tratamiento de la covid-19. 5(1), 38–44. <https://revistas.utm.edu.ec/index.php/QhaliKay>
- Caballero-Avendaño, A., Ramírez-García, S. A., Gutiérrez-Angulo, M., Cabrera-Pivaral, C. E., Dávalos-Rodríguez, N. O., & Rincón-Sánchez, A. R. (2023). Epidemiology of environmental factors related to beta-catenin pathway and its impact on the development and progression of colorectal cancer. *Gaceta Medica de Mexico*, 159(3), 245–252. <https://doi.org/10.24875/GMM.23000077>
- Cai, J. A., Zhang, Y. Z., Yu, E. Da, Ding, W. Q., Jiang, Q. W., Cai, Q. C., & Zhong, L. (2023). Gut Microbiota Enterotypes Mediate the Effects of Dietary Patterns on Colorectal Neoplasm Risk in a Chinese Population. *Nutrients*, 15(13). <https://doi.org/10.3390/nu15132940>
- Castro-Mujica, M. D. C., & Barletta-Carrillo, C. (2018). [Lynch syndrome: genetic, clinical and diagnostic aspects]. *Revista de Gastroenterología Del Perú : Organo Oficial de La Sociedad de Gastroenterología Del Perú*, 38(3), 265–279. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30540731>
- Cani, P. D., & Jordan, B. F. (2018). Gut microbiota-mediated inflammation in obesity: a link with gastrointestinal cancer. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 15(11), 671–682. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0025-6>

- Cervera-Inolopú, W., & Díaz-Vélez, C. (2014). Influencia de la dieta en la aparición del cáncer colorrectal en una población de Chiclayo. *Revista Venezolana de Oncología*, 26(1), 32–40. [https://doi.org/10.1016/s0014-2565\(04\)71484-8F](https://doi.org/10.1016/s0014-2565(04)71484-8F)
- Coker, O. O., Nakatsu, G., Dai, R. Z., Wu, W. K. K., Wong, S. H., Ng, S. C., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., & Yu, J. (2019). Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer. *Gut*, 68(4), 654–662. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317178>
- Coker, O. O., Liu, C., Wu, W. K. K., Wong, S. H., Jia, W., Sung, J. J. Y., & Yu, J. (2022). Altered gut metabolites and microbiota interactions are implicated in colorectal carcinogenesis and can be non-invasive diagnostic biomarkers. *Microbiome*, 10(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01208-5>
- Cruz, B. C. S., Sarandy, M. M., Messias, A. C., Gonçalves, R. V., Ferreira, C. L. L. F., & Peluzio, M. C. G. (2020). Preclinical and clinical relevance of probiotics and synbiotics in colorectal carcinogenesis: A systematic review. *Nutrition Reviews*, 78(8), 667–687. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz087>
- Chen, X., Guo, F., Chang-Claude, J., Hoffmeister, M., & Brenner, H. (2023). Physical activity, polygenic risk score, and colorectal cancer risk. *Cancer Medicine*, 12(4), 4655–4666. <https://doi.org/10.1002/cam4.5072>
- Chew, S. S., Tan, L. T., Law, J. W., Pusparajah, P., Goh, B. H., Ab Mutalib, N. S., & Lee, L.H. (2020). Targeting Gut Microbial Biofilms-A Key to Hinder Colon Carcinogenesis? *Cancers*, 12(8), 2272. <https://doi.org/10.3390/cancers12082272>
- Dai, Z., Coker, O. O., Nakatsu, G., Wu, W. K. K., Zhao, L., Chen, Z., Chan, F. K. L., Kristiansen, K., Sung, J. J. Y., Wong, S. H., & Yu, J. (2018). Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. *Microbiome*, 6(1), 70. <https://doi.org/10.1186/s40168-018->

- Dashti, S. G., Win, A. K., Hardikar, S. S., Glombicki, S. E., Thirumurthi, S., Peterson, S. K., You, Y. N., Daniel, D., Potter, J. D., Lindor, N. M., Marchand, L. Le, & Haile, R. W. (2019). Physical activity and risk of colorectal cancer in Lynch syndrome. *143*(9), 2250–2260. <https://doi.org/10.1002/ijc.31611>.Physical
- Davis, E. G., Dinsmoor, A. M., Wang, M., & Donovan, S. M. (2020). Microbiome composition in pediatric populations from birth to adolescence: impact of diet and prebiotic and probiotic interventions. *Digestive Diseases and Sciences*, *65*(3), 706–722. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06092-x>
- Dik, V. K., van Oijen, M. G. H., Smeets, H. M., & Siersema, P. D. (2016). Frequent Use of Antibiotics Is Associated with Colorectal Cancer Risk: Results of a Nested Case–Control Study. *Digestive Diseases and Sciences*, *61*(1), 255–264. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3828-0>
- Donaldson, Gregory P., S. Melanie Lee, and Sarkis K. Mazmanian. 2015. «Gut biogeography of the bacterial microbiota». *Nature Reviews Microbiology* *14* (1):20–32. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3552>
- Fan, X., Jin, Y., Chen, G., Ma, X., & Zhang, L. (2021). Gut Microbiota Dysbiosis Drives the Development of Colorectal Cancer. *Digestion*, *102*(4), 508–515. <https://doi.org/10.1159/000508328>
- Fàbregues, S., & Serra, V. (2019). La evaluación de la calidad de los estudios incluidos en revisiones sistemáticas. *FUOC*. https://www.researchgate.net/publication/339658369_La_evaluacion_de_la_calidad_de_los_estudios_incluidos_en_revisiones_sistematicas
- Fernández, H., King, K., & Enríquez, C. (2020). Revisiones Sistemáticas Exploratorias como metodología para la síntesis del conocimiento científico. *Enfermería Universitaria*, *17*(1), 87–94. <https://doi.org/https://doi.org/10.14482/INDES.30.1.303.661>

- Figueiredo, J. C., Crockett, S. D., Snover, D. C., Morris, C. B., McKeown-Eyssen, G., Sandler, R. S., Ahnen, D. J., Robertson, D. J., Burke, C. A., Bresalier, R. S., Church, J. M., Church, T. R., & Baron, J. A. (2015). Smoking-associated risks of conventional adenomas and serrated polyps in the colorectum. *Cancer Causes and Control*, 26(3), 377–386. <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0513-0>
- Fiolet, T., Srour, B., Sellem, L., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Méjean, C., Deschasaux, M., Fassier, P., Latino-Martel, P., Beslay, M., Hercberg, S., Lavalette, C., Monteiro, C. A., Julia, C., & Touvier, M. (2018). Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: Results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ (Online)*, 360. <https://doi.org/10.1136/bmj.k322>
- Garza-Velasco, Raúl, Garza-Manero, Sylvia Patricia, & Perea-Mejía, Luis Manuel.(2021).Microbiota intestinal: aliada fundamental del organismo humano. *Educación química*, 32(1), 10-19. Epub 13 de agosto de2021. <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2021.1.75734>
- Garcia, H., & Song, M. (2019). Early-life obesity and adulthood colorectal cancer risk: A meta-analysis. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*, 43, 1–8. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.3>
- Gata Flamil, V. (2017). Evidencia de la asociación entre cáncer colorrectal y la ingesta de carnes procesadas. *Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria*, 37(2), 69–74. <https://doi.org/10.12873/372gata>
- Gao, Z., Guo, B., Gao, R., Zhu, Q., & Qin, H. (2015). Microbiota dysbiosis is associated with colorectal cancer. *Frontiers in Microbiology*, 6(FEB), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00020>
- George, P., De Castro Molina, J., & Heng, B. (2014). The methodological quality of systematic reviews comparing intravitreal bevacizumab and alternates for neovascular

- age related macular degeneration: A systematic review of reviews. *Indian Journal of Ophthalmology*, 62(7), 761–767. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.138615>
- Gómez-Chavarín, M., & María del Rocio Morales-Gómez. (2017). Comunicación bidireccional de la microbiota intestinal en el desarrollo del sistema nervioso central y en la enfermedad de Parkinson. *Archivos de Neurociencias*, 22(2), 53–71. <https://doi.org/10.31157/archneurosciencesmex.v22i2.153>
- Goplen, C., Verbeek, W., Kang, S., Jones, C., Voaklander, D., Churchill, T., & Beaupre, L. (2019). Preoperative opioid use is associated with worse patient outcomes after Total joint arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 20(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S12891-019-2619-8/TABLES/5>
- Gurjao, C., Zhong, R., Haruki, K., Li, Y. Y., Spurr, L. F., Lee-Six, H., Reardon, B., Ugai, T., Zhang, X., Cherniack, A. D., Song, M., Van Allen, E. M., Meyerhardt, J. A., Nowak, J. A., Giovannucci, E. L., Fuchs, C. S., Kana, W., Ogino, S., & Giannakis, M. (2021). Discovery and features of an alkylating signature in colorectal cancer. *Cancer Discovery*, 11(10), 2446–2455. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1656>
- Gu, J., Lv, X., Li, W., Li, G., He, X., Zhang, Y., Shi, L., & Zhang, X. (2023). Deciphering the mechanism of *Peptostreptococcus anaerobius*-induced chemoresistance in colorectal cancer: the important roles of MDSC recruitment and EMT activation. *Frontiers in Immunology*, 14(September), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1230681>
- GLOBACAN. (2020). Colon. *Essentials of Visceral Surgery: For Residents and Fellows*, 419, 49–76. https://doi.org/10.1007/978-3-662-66735-4_3
- Gómez-Martínez, S., Prieto, L. E. D., Rebato, E. N., & Sánchez, A. M. (2022). Estrés, sueño y consumo de tabaco como factores determinantes en la composición de la microbiota. 16. <https://digital.csic.es/bitstream/10261/307029/1/estresueño.pdf>

- Grazioso, T. P., Brandt, M., & Djouder, N. (2019). Diet, Microbiota, and Colorectal Cancer. *IScience*, 21, 168–187. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.10.011>
- Hang, D., Wang, L., Fang, Z., Du, M., Wang, K., He, X., Khandpur, N., Rossato, S. L., Wu, K., Hu, Z., Shen, H., Ogino, S., Chan, A. T., Giovannucci, E. L., Zhang, F. F., & Song, M. (2023). Ultra-processed food consumption and risk of colorectal cancer precursors: results from 3 prospective cohorts. *Journal of the National Cancer Institute*, 115(2), 155–164. <https://doi.org/10.1093/jnci/djac221>
- Healy, A. R., Herzon, S. B., Haven, N., States, U., Haven, W., States, U., & Haven, N. (2020). Molecular Basis of Gut Microbiome-Associated Colorectal Cancer: A Synthetic Perspective. *Journal of the American College of Surgeons*, 139(42), 14817–14824. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b07807>
- Hernández, M., Quijada, N. M., Rodríguez-Lázaro, D., & Eiros, J. M. (2019). Aplicación de la secuenciación masiva y la bioinformática al diagnóstico microbiológico clínico. *Revista Argentina de Microbiología*, 52(2), 150–161. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2019.06.003>
- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Reddy, D. N. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, 21(29), 8836–8847. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
- Jeon, J., Du, M., Schoen, R. E., Hoffmeister, M., Newcomb, P. A., Berndt, S. I., Caan, B., Campbell, P. T., Chan, A. T., Chang-Claude, J., Giles, G. G., Gong, J., Harrison, T. A., Huyghe, J. R., Jacobs, E. J., Li, L., Lin, Y., Le Marchand, L., Potter, J. D., ... Hsu, L. (2018). Determining Risk of Colorectal Cancer and Starting Age of Screening Based on Lifestyle, Environmental, and Genetic Factors. *Gastroenterology*, 154(8), 2152–2164.e19. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.02.021>
- Jin, E. H., Han, K., Shin, C. M., Lee, D. H., Kang, S. J., Lim, J. H., & Choi, Y. J. (2023). Sex

- and Tumor-Site Differences in the Association of Alcohol Intake With the Risk of Early-Onset Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 41(22), 3816–3825.
<https://doi.org/10.1200/JCO.22.01895>
- Jiménez, B. (2022). Cáncer colorrectal COLORECTAL CANCER. V, 4–29.
<https://www.npunto.es/content/src/pdf-articulo/6387597aef334art1.pdf>
- Jian, C., Luukkonen, P., Yki-Järvinen, H., Salonen, A., & Korpela, K. (2020). Quantitative PCR provides a simple and accessible method for quantitative microbiota profiling. *PLoS ONE*, 15(1), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227285>
- Juárez-Vázquez, C., Mónica, Y., Rosales-Reynoso, A., Alejandra, M., & Reynoso, R. (2013). Diabetes mellitus tipo 2 y cáncer colorrectal: posibles mecanismos moleculares asociados *Gaceta Médica de México*. 2013;149:322-4 Artículo De revisión correspondencia. 149.
- Kamiza, A. B., Wang, W. C., You, J. F., Tang, R., Chien, H. T., Lai, C. H., Chiu, L. L., Lo, T. P., Hung, K. Y., Hsiung, C. A., & Yeh, C. C. (2021). Cumulative risks of colorectal cancer in Han Chinese patients with Lynch syndrome in Taiwan. *Scientific Reports*, 11(1), 8899. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88289-2>
- Kvakova, M., Kamlarova, A., Stofilova, J., Benetinova, V., & Bertkova, I. (2022). Probiotics and postbiotics in colorectal cancer: Prevention and complementary therapy. *World Journal of Gastroenterology*, 28(27), 3370–3382.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i27.3370>
- Kim, E., Coelho, D., & Blachier, F. (2013). Review of the association between meat consumption and risk of colorectal cancer. *Nutrition Research*, 33(12), 983–994.
<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2013.07.018>
- Koliarakis, I., Messaritakis, I., & Nikolouzakis, T. K. (2019). Oral Bacteria and Intestinal Dysbiosis in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*.

<https://doi.org/https://doi.org/10.3390/ijms20174146>

- Konishi, H., Fujiya, M., Tanaka, H., Ueno, N., Moriichi, K., Sasajima, J., Ikuta, K., Akutsu, H., Tanabe, H., & Kohgo, Y. (2016). Probiotic-derived ferrichrome inhibits colon cancer progression via JNK-mediated apoptosis. *Nature Communications*, 7, 1–12. <https://doi.org/10.1038/ncomms12365>
- Leal-Omar, J., Zarate-Guzmán, J., Peniche-Moguel, P., Gil-Rojas, N., Briones-Fraga, S., Gómez-García, T., Morones-Navarrete, G., Mena-Contreras, A. A., Leal-Omar, J., Zarate-Guzmán, J., Peniche-Moguel, P., Gil-Rojas, N., Briones-Fraga, S., Gómez-García, T., Morones-Navarrete, G., & Mena-Contreras, A. A. (2019). Demografía del cáncer colorrectal en los últimos 5 años de un hospital oncológico. *Endoscopia*, 31(2), 363–369. <https://doi.org/10.24875/END.M19000125>
- Lewandowska, A., Rudzki, G., Lewandowski, T., Strykowska-Góra, A., & Rudzki, S. (2022). Title: Risk Factors for the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Cancer Control*, 29, 1–15. <https://doi.org/10.1177/10732748211056692>
- Liu, C. J., Zhang, Y. L., Shang, Y. U. N., Wu, B., Yang, E. N., Luo, Y. Y., & Li, X. R. (2019). Intestinal bacteria detected in cancer and adjacent tissue from patients with colorectal cancer. *Oncology Letters*, 17(1), 1115–1127. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9714>
- Llibre, A., Grudzinska, F. S., Shea, M. K. O., Duffy, D., & Thickett, D. R. (2021). Lactate cross-talk in host – pathogen interactions. 0(April), 3157–3178. <https://doi.org/10.1042/BCJ20210263>
- Lopez.-K., & Zarate Alejandro J, C. (2012). El deporte y la actividad física en la prevención del cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(3), 262–265. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(12\)70309-7](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(12)70309-7)
- Lo, C. H., Wu, D. C., Jao, S. W., Wu, C. C., Lin, C. Y., Chuang, C. H., Lin, Y. B., Chen, C. H., Chen, Y. T., Chen, J. H., Hsiao, K. H., Chen, Y. J., Chen, Y. T., Wang, J. Y., & Li,

- L. H. (2022). Enrichment of *Prevotella intermedia* in human colorectal cancer and its additive effects with *Fusobacterium nucleatum* on the malignant transformation of colorectal adenomas. *Journal of Biomedical Science*, 29(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/s12929-022-00869-0>
- Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *The Journal of Clinical Investigation*. 2015; 125:926-938
- Martínez Martínez, A., Loreto, M., Marcos, T., & Tárraga López, P. J. (2021). 12. Análisis de la relación entre aspectos de la nutrición y el cáncer Análisis de la relación entre aspectos de la nutrición y el cáncer Analysis of the relationship between aspects of nutrition and cancer. *Journal of Negative and No Positive Results*, 2, 321–357. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.3809>
- Merino Rivera, J. A., Taracena Pacheco, S., Díaz Greene, E. J., & Rodríguez Weber, F. L. (2021). Microbiota intestinal: el órgano olvidado. *Acta Médica Grupo Ángeles*,19(1), 92–100. <https://doi.org/10.35366/98577>
- Mirzaei, R., Mirzaei, H., Alikhani, M. Y., Sholeh, M., Arabestani, M. R., Saidijam, M., Karampoor, S., Ahmadyousefi, Y., Moghadam, M. S., Irajian, G. R., Hasanvand,H., & Yousefimashouf, R. (2020). Bacterial biofilm in colorectal cancer: What is the real mechanism of action? *Microbial Pathogenesis*, 142(104052), 104052. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104052>
- Moore-Connors, J. M., Dunn, K. A., Bielawski, J. P., & Van Limbergen, J. (2016). Novel Strategies for Applied Metagenomics. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(3),709–718. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000717>
- Moreno, B. L., Soltero, R. G., Bressa, C., Bailén, M., & Larrosa, M. (2019). Modulación a través del estilo de vida de la microbiota intestinal. *Nutricion Hospitalaria*, 36(Ext3), 35–39. <https://doi.org/doi: 10.20960/nh.0280>

- Montero, M. (2016). Efecto de los antibióticos en el microbioma intestinal. Uned.ac.cr.
<https://revistas.uned.ac.cr/index.php/repertorio/article/download/2530/3218/7324>
- Murphy, N., Newton, C. C., Song, M., Papadimitriou, N., Hoffmeister, M., Phipps, A. I., Harrison, T. A., Newcomb, P. A., Aglago, E. K., Berndt, S. I., Brenner, H., Buchanan, D. D., Cao, Y., Chan, A. T., Chen, X., Cheng, I., Chang-Claude, J., Dimou, N., Drew, D., ... Campbell, P. T. (2023). Body mass index and molecular subtypes of colorectal cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 115(2), 165–173.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djac215>
- Ordóñez Ureta, G., Navas Flores, V., & Buitrón Andrade, R. (2021). Estudio actuarial de supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal, atendidos en la unidad de oncología del Hospital Eugenio Espejo, Quito, periodo 2010 - 2016. *Oncología (Ecuador)*, 31(3), 201–212. <https://doi.org/10.33821/589>
- Ortega Deballon, P., Fernández Luengas, D., Angulo Morales, F. J., Maillo Oliva, C. L., Jover Navalón, J. M., & Moreno Azcoita, M. (2017). Síndrome de Lynch. In *Cirugía Española* (Vol. 70, Issue 3). [https://doi.org/10.1016/S0009-739X\(01\)71871-4](https://doi.org/10.1016/S0009-739X(01)71871-4)
- Obuya, S., Elkholy, A., Avuthu, N., Behring, M., Bajpai, P., Agarwal, S., Kim, H. G., El-Nikhely, N., Akinyi, P., Orwa, J., Afaq, F., Abdalla, M., Michael, A., Farouk, M., Bateman, L. B., Fouad, M., Saleh, M., Guda, C., Manne, U., & Arafat, W. (2022). A signature of *Prevotella copri* and *Faecalibacterium prausnitzii* depletion, and a link with bacterial glutamate degradation in the Kenyan colorectal cancer patients. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 13(5), 2282–2292. <https://doi.org/10.21037/jgo-22-116>
- Papadimitriou, N., Bouras, E., van den Brandt, P. A., Muller, D. C., Papadopoulou, A., Heath, A. K., Critselis, E., Gunter, M. J., Vineis, P., Ferrari, P., Weiderpass, E., Boeing, H., Bastide, N., Merritt, M. A., Lopez, D. S., Bergmann, M. M., Perez-Cornago, A., Schulze, M., Skeie, G., ... Tsilidis, K. K. (2022). A Prospective Diet-Wide Association

- Study for Risk of Colorectal Cancer in EPIC. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 20(4), 864-873.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.04.028>
- Padrón Pereira, C. A. (2019). Microbiota intestinal humana y dieta. *Ciencia y Tecnología*, 12(1), 31–42. <https://doi.org/10.18779/cyt.v12i1.315>
- Pacheco-Pérez, L. A., Ruíz-González, K. J., De-La-Torre-Gómez, A. C., Guevara-Valtier, M. C., Rodríguez-Puente, L. A., & Gutiérrez-Valverde, J. M. (2019). Factores ambientales y conciencia sobre el cáncer colorrectal en personas con riesgo familiar. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 27. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.3082.3195>
- Peñafiel, M. B., & Novo Pinos, K. M. (2023). Eje intestino-cerebro y su impacto en el estrés. *Reciamuc*, 7(2), 576–584. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/7.\(2\).abril.2023.576-584](https://doi.org/10.26820/reciamuc/7.(2).abril.2023.576-584)
- Picca, A., Fanelli, F., Calvani, R., Mulè, G., Pesce, V., Sisto, A., Pantanelli, C., Bernabei, R., Landi, F., & Marzetti, E. (2018). Gut Dysbiosis and Muscle Aging: Searching for Novel Targets against Sarcopenia. *Mediators of Inflammation*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7026198>
- Pokusaeva, K., Johnson, C., Luk, B., Uribe, G., Fu, Y., Oezguen, N., Matsunami, R. K., Lugo, M., Major, A., Mori-Akiyama, Y., Hollister, E. B., Dann, S. M., Shi, X. Z., Engler, D. A., Savidge, T., & Versalovic, J. (2017). GABA-producing *Bifidobacterium dentium* modulates visceral sensitivity in the intestine. *Neurogastroenterology and Motility*, 29(1), 1–14. <https://doi.org/10.1111/nmo.12904>
- Quazi, S. (2022). Anti-cancer activity of human gastrointestinal bacteria. *Medical Oncology*, 39(12). <https://doi.org/10.1007/s12032-022-01771-3>
- Quispe, A., Hinojosa, Y., Miranda, H., & Sedano, C. (2021). Serie de Redacción Científica: Revisiones Sistemáticas. *Revista Del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*, 14(1), 94–99. <https://doi.org/10.35434/RCMHNA.AA.2021.141.906>

- Ragonnaud, E., & Biragyn, A. (2021). Gut microbiota as the key controllers of “healthy” aging of elderly people. *Immunity and Ageing*, 18(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00213-w>
- Raisch, J., Buc, E., Bonnet, M., Sauvanet, P., Vazelle, E., de Vallée, A., Déchelotte, P., Darcha, C., Pezet, D., Bonnet, R., Bringer, M. A., & Darfeuille-Michaud, A. (2014). Colon cancer-associated B2 Escherichia coli colonize gut mucosa and promote cell proliferation. *World Journal of Gastroenterology*, 20(21), 6560–6572. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i21.6560>
- Raskov, H., Burcharth, J., & Pommergaard, H. C. (2017). Linking gut microbiota to colorectal cancer. *Journal of Cancer*, 8(17), 3378–3395. <https://doi.org/10.7150/jca.20497>
- Requena, T., & Fuente, y M. D. la. (2017). MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS AL ENVEJECER. *Вестник Росздравнадзора*, 4(1), 9–15. [https://digital.csic.es/bitstream/10261/228923/3/Microbiota%2CPro y prebioticos%2C Envejecimiento.pdf](https://digital.csic.es/bitstream/10261/228923/3/Microbiota%2CPro%2Cy%20prebioticos%2CEnvejecimiento.pdf)
- Rebersek, M. (2021). Gut microbiome and its role in colorectal cancer. *BMC Cancer*, 21(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-09054-2>
- Reguera Suárez, L. (2022). Cáncer colorectal: calidad de vida y educación para la salud de los pacientes con ostomías digestivas. *NPunto*, 5(47), 33–51. www.cedro.org
- Rodríguez Veintimilla, D., & Frías Toral, E. (2021). Microbiota intestinal y cáncer. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*, 4(1), 94–102. <https://doi.org/10.35454/rncm.v4n1.175>
- Rubín-García, M., Martín, V., Vitelli-Storelli, F., Moreno, V., Aragonés, N., Ardanaz, E., Alonso-Molero, J., Jiménez-Moleón, J. J., Amiano, P., Fernández-Tardón, G., Molina-Barceló, A., Alguacil, J., Dolores-Chirlaque, M., Álvarez-Álvarez, L., Pérez-Gómez, B., Dierssen-Sotos, T., Olmedo-Requena, R., Guevara, M., Fernández-Villa,

- T., ... Benavente, Y. (2022). Family history of first degree as a risk factor for colorectal cancer. *Gaceta Sanitaria*, 36(4), 345–352.
<https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2021.04.006>
- Sandoval, R., de Lourdes Patricia, M., Pérez, L., Ramírez, V., Adriana, M. (2021). Antibióticos y disbiosis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, 41(3), 118–122.
<https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2021/ei213f.pdf>
- Shariati, A., Razavi, S., Ghaznavi-Rad, E., Jahanbin, B., Akbari, A., Norzaee, S., & Darban-Sarokhalil, D. (2021). Association between colorectal cancer and *Fusobacterium nucleatum* and *Bacteroides fragilis* bacteria in Iranian patients: a preliminary study. *Infectious Agents and Cancer*, 16(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13027-021-00381-4>
- Sgarbossa, N., Cobaisse, M., González, G., Bracchiglione, J., & Ariel, J. (2022). Revisiones sistemáticas: conceptos clave para profesionales de la salud. *Medwave*, 22(9).
<https://doi.org/10.5867/MEDWAVE.2022.09.2622>
- Scarpa, M., Castagliuolo, I., Castoro, C., Pozza, A., Scarpa, M., Kotsafti, A., & Angriman, I. (2014). Inflammatory colonic carcinogenesis: A review on pathogenesis and immunosurveillance mechanisms in ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(22), 6774–6785. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i22.6774>
- Sebastián-Domingo, J.-J., Sánchez-Sánchez, C. (2018). De la flora intestinal al microbioma TT - From the intestinal flora to the microbiome. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 110(1), 51–56. <https://doi.org/10.17235/reed.2018.4947/2018>
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology*, 14(8), 1–14.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
- Siegel, R. L., Medhanie, G. A., Fedewa, S. A., & Jemal, A. (2019). State variation in early-

- onset colorectal cancer in the United States, 1995-2015. *Journal of the National Cancer Institute*, 111(10), 1104–1106. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz098>
- Singh, R. K., Chang, H. W., Yan, D., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., Abrouk, M., Farahnik, B., Nakamura, M., Zhu, T. H., Bhutani, T., & Liao, W. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*, 15(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>
- Sousa, D. J. M. de, Sousa, L. L. C. de, Fontenele, L. C., Nogueira, T. R., & Freitas, B. de J. e. S. de A. (2020). Gut microbiota in colorectal cancer: Evidence from observational studies. *Revista Chilena de Nutricion: Organo Oficial de La Sociedad Chilena de Nutricion, Bromatologia y Toxicologia*, 47(6), 1009–1017. <https://doi.org/10.4067/s0717-75182020000601009>
- SOCIEDAD ECUATORIANA DE ONCOLOGIA. (2020). *Cáncer de colon*. 590, 1–20. <https://seo.com.ec/wp-content/uploads/guias-2021-2023/9guia-cancer-colon-2023.pdf>
- Suárez Moya, A. (2017). Microbioma y secuenciación masiva. *Secuenciación Masiva Rev Esp Quimioter*, 30(5), 305. <https://seq.es/wp-content/uploads/2017/09/suarez17jul2017.pdf>
- Speciani, M. C., Gargari, G., Penagini, R., Mutignani, M., Ferraroni, M., Natale, A., Katsoulis, M., Cintolo, M., Leone, P., Airoldi, A., Vecchi, M., Bonzi, R., Ciafardini, C., Oreggia, B., Carnevali, P., Guglielmetti, S., Riso, P., La Vecchia, C., & Rossi, M. (2023). Garlic consumption in relation to colorectal cancer risk and to alterations of blood bacterial DNA. *European Journal of Nutrition*, 62(5), 2279–2292. <https://doi.org/10.1007/s00394-023-03110-2>
- Scarpa, M., Castagliuolo, I., Castoro, C., Pozza, A., Scarpa, M., Kotsafti, A., & Angriman, I. (2014). Inflammatory colonic carcinogenesis: A review on pathogenesis and immunosurveillance mechanisms in ulcerative colitis. *World Journal of*

- Gastroenterology, 20(22), 6774–6785. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i22.6774>
- Tabowei, G., Gaddipati, G. N., Mukhtar, M., Alzubaidee, M. J., Dwarampudi, R. S., Mathew, S., Bichenapally, S., Khachatryan, V., Muazzam, A., Hamal, C., Velugoti, L. S. D. R., & Mohammed, L. (2022). Microbiota Dysbiosis a Cause Colorectal Cancer or Not? A Systematic Review. *Cureus*, 14(10), 1–10. <https://doi.org/10.7759/cureus.30893>
- Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 474(11), 1823–1836. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>
- Tilg, H., Adolph, T. E., Gerner, R. R., & Moschen, A. R. (2018). The Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer. *Cancer Cell*, 33(6), 954–964. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.004>
- Vanegas, D. P., Ramírez López, L. X., Limas Solano, L. M., Pedraza Bernal, A. M., & Monroy Díaz, A. L. (2020). Revisión: Factores asociados a cáncer colorrectal. *Revista Médica de Risaralda*, 26(1), 686877. <https://doi.org/10.22517/25395203.23111>
- Valenzuela Alex. (2019). REVISIÓN: MICROBIOTA INTESTINAL Y OBESIDAD. 1–12. <https://www.sochob.cl/web1/wp-content/uploads/2019/07/MICROBIOTA-INTESTINAL-Y-OBESIDAD-2.pdf>
- Villar-Ortega, P., Expósito-Ruiz, M., Gutiérrez-Soto, M., Ruiz-Cabello Jiménez, M., Navarro-Marí, J. M., & Gutiérrez-Fernández, J. (2022). La asociación entre *Fusobacterium nucleatum* y el cáncer colorrectal: una revisión sistemática y metaanálisis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 40(5), 224–234. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.01.005>
- Vivarelli, S., Salemi, R., Candido, S., Falzone, L., Santagati, M., Stefani, S., Torino, F., Banna, G. L., Tonini, G., & Libra, M. (2019). Gut microbiota and cancer: From pathogenesis to therapy. *Cancers*, 11(1), 1–26. <https://doi.org/10.3390/cancers11010038>
- Vilar Tabanera, A., Puerta Vicente, A., Abadía, P., & Die, J. (2020). Resecciones colorrectales

- segmentarias en pacientes con colitis ulcerosa y displasia o adenocarcinoma. *Revista de Cirugía*, 72(5), 455–459. <https://doi.org/10.35687/s2452-45492020005691>
- Wang, L., Du, M., Wang, K., Khandpur, N., Rossato, S. L., Drouin-Chartier, J. P., Steele, E. M., Giovannucci, E., Song, M., & Zhang, F. F. (2022). Association of ultra-processed food consumption with colorectal cancer risk among men and women: Results from three prospective US cohort studies. *The BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068921>
- Wirbel, J., Pyl, P. T., Kartal, E., Zych, K., Kashani, A., Milanese, A., Fleck, J. S., Voigt, A. Y., Palleja, A., Ponnudurai, R., Sunagawa, S., Coelho, L. P., Schrotz-king, P., Vogtmann, E., Habermann, N., Niméus, E., Thomas, A. M., Manghi, P., & Gandini, S. (2019). Global Microbial Signatures That Are Specific for Colorectal Cancer. *Nature Medicine*, 25(April), 679–689. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0406-6>. Meta-analysis
- Wong, CC, Yu, J. La microbiota intestinal en el desarrollo y la terapia del cáncer colorrectal. *Nat Rev Clin Oncol* 20, 429–452 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00766-x>
- Wu, N., Yang, X., Zhang, R., Li, J., Xiao, X., Hu, Y., Chen, Y., Yang, F., Lu, N., Wang, Z., Luan, C., Liu, Y., Wang, B., Xiang, C., Wang, Y., Zhao, F., Gao, G. F., Wang, S., Li, L., ... Zhu, B. (2013). Dysbiosis Signature of Fecal Microbiota in Colorectal Cancer Patients. *Microbial Ecology*, 66(2), 462–470. <https://doi.org/10.1007/s00248-013-0245-9>
- Wu, W. M., Gu, K., Yang, Y. H., Bao, P. P., Gong, Y. M., Shi, Y., Xu, W. H., & Fu, C. (2022). Improved risk scoring systems for colorectal cancer screening in Shanghai, China. *Cancer Medicine*, 11(9), 1972–1983. <https://doi.org/10.1002/cam4.4576>
- Xin, J., Du, M., Gu, D., Jiang, K., Wang, M., Jin, M., Hu, Y., Ben, S., Chen, S., Shao, W., Li, S., Chu, H., Zhu, L., Li, C., Chen, K., Ding, K., Zhang, Z., Shen, H., & Wang, M.

- (2023). interacciones de factores ambientales, como el estilo de vida, factores genéticos y las interacciones entre ellos. (Zhao et al., 2023). *Genome Medicine*, 15(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13073-023-01156-9>
- Yang, Y., Du, L., Shi, D., Kong, C., Liu, J., Liu, G., Li, X., & Ma, Y. (2021). Dysbiosis of human gut microbiome in young-onset colorectal cancer. *Nature Communications*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27112-y>
- Yepes-Pérez, M., Carrero, K., Vásquez, N., & Correa, E. (2022). Validación de PCR convencional para detectar *E. coli* O157. *Información Tecnológica*, 33(2), 3–12. <https://doi.org/10.4067/s0718-07642022000200003>
- Yu, Y.-N., & Fang, J.-Y. (2015). Gut Microbiota and Colorectal Cancer. *Gastrointestinal Tumors*, 2(1), 26–32. <https://doi.org/10.1159/000380892>
- Yu, J., Feng, Q., Wong, S. H., Zhang, D., Yi Liang, Q., Qin, Y., Tang, L., Zhao, H., Stenvang, J., Li, Y., Wang, X., Xu, X., Chen, N., Wu, W. K. K., Al-Aama, J., Nielsen, H. J., Kiilerich, P., Jensen, B. A. H., Yau, T. O., ... Wang, J. (2017). Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut*, 66(1), 70–78. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309800>
- Yuan, D., Tao, Y., Wang, H., Wang, J., Cao, Y., Cao, W., Pan, S., & Yu, Z. (2022). A comprehensive analysis of the microbiota composition and host driver gene mutations in colorectal cancer. *Investigational New Drugs*, 40(5), 884–894. <https://doi.org/10.1007/s10637-022-01263-1>
- Zhao, K., Li, H., Zhang, B., Pang, W., Yan, S., Zhao, X., Liu, X., Wang, W., Han, Q., Yao, Y., Chu, T., Feng, Z., Zhang, Q., & Zhang, C. (2023). Factors influencing advanced colorectal neoplasm anatomic site distribution in China: An epidemiological study based on colorectal cancer screening data. *Cancer Medicine*, October, 22252–22262. <https://doi.org/10.1002/cam4.6722>

- Zhao, L., Zhang, X., Zhou, Y., Fu, K., Lau, H. C. H., Chun, T. W. Y., Cheung, A. H. K., Coker, O. O., Wei, H., Wu, W. K. K., Wong, S. H., Sung, J. J. Y., To, K. F., & Yu, J. (2022). Parvimonas micra promotes colorectal tumorigenesis and is associated with prognosis of colorectal cancer patients. *Oncogene*, 41(36), 4200–4210. <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02395-7>
- Zhang, J., Haines, C., Watson, A. J. M., Hart, A. R., Platt, M. J., Pardoll, D. M., Cosgrove, S. E., Gebo, K. A., & Sears, C. L. (2019). Oral antibiotic use and risk of colorectal cancer in the United Kingdom, 1989-2012: A matched case-control study. *Gut*, 68(11), 1971–1978. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318593>
- Zhang, H., Jin, K., Xiong, K., Jing, W., Pang, Z., Feng, M., & Cheng, X. (2023). Disease-associated gut microbiome and critical metabolomic alterations in patients with colorectal cancer. *Cancer Medicine*, 12(14), 15720–15735. <https://doi.org/10.1002/cam4.6194>
- Zhang, Y., Yu, X., Yu, E., Wang, N., Cai, Q., Shuai, Q., Yan, F., Jiang, L., Wang, H., Liu, J., Chen, Y., Li, Z., & Jiang, Q. (2018). Changes in gut microbiota and plasma inflammatory factors across the stages of colorectal tumorigenesis: A case-control study. *BMC Microbiology*, 18(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12866-018-1232-6>

Anexo 1.

Tabla de características generales de los estudios

Nro.	Título	Autor/es	Año	País	Tipo de estudio	Población de estudio	Técnica de análisis	DOI/URL
1	Identification of Gut Microbiota Profile Associated with Colorectal Cancer in Saudi Population	Alhhazmi et al	2023	Arabia Saudita	Casos y controles	25 pacientes con CCR y 25 controles	Secuenciación del gen 16S rRNA	https://doi.org/10.3390/cancers15205019
2	Disease-associated gut microbiome and critical metabolomic alterations in patients with colorectal cancer.	Zhang et al	2023	China	Casos y controles	50 pacientes con CCR y 52 controles	Secuenciación del gen 16S rRNA	https://doi.org/10.1002/cam4.6194
3	Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers	Dai et al	2018	Cohorte trasversal	526 muestras	Secuenciación del gen 16S rRNA	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5896039/
4	Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer	Yu et al	2015	China	Casos y controles	74 pacientes con CCR y 54 controles	PCR cuantitativa	https://gut.bmj.com/content/66/1/70

5	Altered gut metabolites and microbiota interactions are implicated in colorectal carcinogenesis and may serve as non-invasive diagnostic biomarkers.	Coker et al	2022	China	Casos y controles	118 pacientes con CCR, y 128 controles	Secuenciación del ARNr 16S	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8862353/
6	Gut microbiome of Moroccan colorectal cancer patients	Allali et al	2018	Marruecos	Casos y controles	11 pacientes con cáncer colorrectal y 12 sujetos sanos	Secuenciación del ARNr 16S	https://link.springer.com/article/10.1007/s00430-018-0542-5
7	A comprehensive analysis of the microbiota composition and host driver gene mutations in colorectal cancer.	Yuan et al	2022	China	Casos y controles	44 pacientes con CCR y 20 controles	Secuenciación del ARNr 16S	https://link.springer.com/article/10.1007/s10637-022-01263-1
8	Changes in gut microbiota and plasma inflammatory factors across the stages of colorectal tumorigenesis: a case-control study.	Zhang et al	2018	China	Casos y controles	130 pacientes con CCR, y 130 controles	Secuenciación de ADN ribosómico 16S (ADNr 16S)	https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-018-1232-6

9	A signature of <i>Prevotella copri</i> and <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> depletion, and a link with bacterial glutamate degradation in the Kenyan colorectal cancer patients, Kenya	Obuya et al	2022	Kenia	Casos y controles	8 pacientes con CCR Y 18 controles	Secuenciación del ARNr 16S	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9660062/
10	Metagenomics analysis reveals universal signatures of the intestinal microbiota in colorectal cancer, regardless of regional differences	Berbert et al	2022	Brasil	Casos y controles	28 individuos CRC y 23 controles	Secuenciación del ARNr 16S	https://doi.org/10.1590/1414-431x2022e11832
11	Dysbiosis Signature of Fecal Microbiota in Colorectal Cancer Patients	Wu et al	2013	China	Casos y controles	19 pacientes con CCR y 20 control	Pirosecuenciación de la región V3 del gen 16S rRNA	https://link.springer.com/article/10.1007/s00248-013-0245-9
12	Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal	Coker et al	2019	Hong Kong	Casos y controles	184 pacientes con CCR, 204 control	Secuenciación metagenómica	https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317178

	cancer					a de escopeta	
13	Sex and Tumor-Site Differences in the Association of Alcohol Intake With the Risk of Early-Onset Colorectal Cancer	Jian et al	2023	Corea	Cohorte retrospectiva	5.666.576 personas de entre 20 y 49 años https://doi.org/10.1200/JCO.22.01895
14	Frequent Use of Antibiotics Is Associated with Colorectal Cancer Risk: Results of a Nested Case–Control Study	Dick et al	2015	Países Bajos	Casos y controles	4029 casos y 15.988 controles. https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-015-3828-0#Tab2
15	Title: Risk Factors for the Diagnosis of Colorectal Cancer	Lewandowska et al	2022	Casos y controles	400 con CCR y 400 controles https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8753079/
16	Preclinical and clinical relevance of probiotics and synbiotics in colorectal carcinogenesis: a systematic review	Cruz et al	2020	Revisión Sistemática https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/78/8/667/5699624
17	Improved risk scoring	Wu et al	2022	Shanghái	Cohorte	807.695 https://onlinelibrary

	systems for colorectal cancer screening in Shanghai, China.				retrospectiva	sujetos con y sin cáncer colorrectal		.wiley.com/doi/full/10.1002/cam4.4576
18	Association of ultra-processed food consumption with colorectal cancer risk among men and women: results from three prospective US cohort studies	Wang et al	2022	Estados Unidos	Cohorte trasversal	121,700 participantes	https://www.bmj.com/content/bmj/378/bmj-2021-068921.full.pdf
19	Determining Risk of Colorectal Cancer and Starting Age of Screening Based on Lifestyle, Environmental, and Genetic Factors.	Jeon et al	2018	Casos y controles	9.748 casos de CCR y 10.590 controles	https://doi.org/10.1053%2Fj.gastro.2018.02.021
20	Body mass index and molecular subtypes of colorectal cancer.	Murphy et al	2023	Casos y controles	11.872 casos de CCR y 11.013 controles	https://doi.org/10.1093%2Fjnci%2Fdjac215
21	Cumulative risks of	Kamiza et al	2021	Taiwán	Casos y	321 con	https://sci-

	colorectal cancer in Han Chinese patients with Lynch syndrome in Taiwan				controles	mutaciones en MLH1 o MSH2.419 sin mutaciones		hub.se/10.1038/s41598-021-88289-2
22	Garlic consumption in relation to colorectal cancer risk and to alterations of blood bacterial DNA	Speciani et al	2023	Italia	Casos y controles	100 casos incidentes de CCR, 100 controles sanos	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10349700/
23	Physical activity, polygenic risk score, and colorectal cancer risk"	Chen et al	2022	Alemania	Casos y controles	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9972112/
24	A Prospective Diet-Wide Association Study for Risk of Colorectal Cancer in EPIC	Papadimitriou et al.	2021	Países Bajos	Cohorte trasversal	5.069 pacientes con CCR	https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(21)00462-6/fulltext
25	Physical activity and risk of colorectal cancer in Lynch syndrome	Dashti et al	2018	Cohorte prospectiva	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6195467/
26	Smoking, alcohol consumption and colorectal	Amitay et al	2020	Casos y	2444 casos		https://www.nature.

cancer risk by molecular
pathological subtypes and
pathways

controles con CCR y
2475
controles.

com/articles/s4141
6-020-0803-0

Nota. (CCR) cáncer colorrectal, (PCR) reacción en cadena de polimerasa

Anexo 2.

Resultados de la evaluación de la calidad de los estudios

Nro.	Autor	%Si	Riesgo
1	Alhhazmi et al	90%	Bajo
2	Zhang et al	90%	Bajo
3	Dai et al	50%	Moderado
4	Yu et al	70%	Bajo
5	Allali et al	70%	Bajo
6	Coker et al	70%	Bajo
7	Yuan et al	60%	Bajo
8	Zhang et al	50%	Moderado
9	Obuya et al	70%	Bajo
10	Berbert et al	70%	Bajo
11	Wu et al	80%	Bajo
12	Coker et al	80%	Bajo
13	Jian et al	73%	Bajo
14	Dik et al	80%	Bajo
15	Lewandowska et al	80%	Bajo
16	Cruz et al	70%	Bajo
17	Wu et al	63%	Bajo
18	Wang et al	60%	Bajo
19	Jeon et al	70%	Bajo
20	Murphy et al	80%	Bajo
21	Papadimitriou et al	63%	Bajo
22	Kamiza et al	70%	Bajo
23	Speciani et al	50%	Moderado
24	Chen et al	80%	Bajo
25	Dashti et al	70%	Bajo
26	Amitay et al	80%	Bajo

Fuente: Elaboración propia

Anexo 3.

Certificado de asignación de director del trabajo de integración curricular



unl

Universidad
Nacional
de Loja

Facultad
de la Salud
Humana

Memorando N°. UNL-FSH-DCLC-2024-25-M
Loja, 16 de abril de 2024

PARA: Doctora

Yasenia Jaramillo Tambo

**DOCENTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA-UNL.**

ASUNTO: Designación de Dirección del Trabajo de Integración Curricular

Por medio del presente, y dando cumplimiento a lo dispuesto en el Artículo 228 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja, aprobado el 27 de enero de 2021 una vez que ha cumplido con todos los requisitos y considerando que el proyecto de tesis fue aprobado; me permito hacerle conocer que esta Dirección le ha designado Directora para el Trabajo de Integración Curricular, titulado: "**Microbiota intestinal y su relación con el cáncer colorrectal: Revisión sistemática**", autoría de la Srta. Mireya Marixa Troya Abad.

Particular que me permito comunicar para fines pertinentes

Atentamente,



SANDRA ELIZABETH
FREIRE CUESTA

Dra. Esp. Sandra Freire Cuesta

**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL.**

Archivo Cc. Mireya Marixa Troya Abad
Secretaría de la Carrera
SFC/ tsc.

Anexo 4.

Evaluación de la calidad de la revisión sistemática

Lista de verificación PRISMA 2020		Sí	Parcial	No
Título	1 Título	X		
Resumen	2 Resumen estructurado	X		
Introducción	3 Justificación	X		
	4 Objetivos	X		
Métodos	5 Criterios de elegibilidad	X		
	6 Fuentes de información	X		
	7 Estrategia de búsqueda	X		
	8 Proceso de selección de los estudios	X		
	9 Proceso de extracción de los datos	X		
	10 Lista de los datos	X		
	11 Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	X		
	12 Medidas del efecto			X
	13 Métodos de síntesis		X	
	14 Evaluación del sesgo en la publicación	X		
Resultados	15 Evaluación de la certeza de la evidencia	X		
	16 Selección de estudios	X		
	17 Características del estudio	X		
	18 Riesgo de sesgo de los estudios individuales	X		
	19 Resultados de los estudios individuales	X		
	20 Resultados de la síntesis		X	
	21 Sesgos en la publicación			X
	22 Certeza de la evidencia			X
Discusión	23 Discusión	X		
Otra información	24 Registro y protocolo			X
	25 Financiación	X		
	26 Conflicto de intereses			X
	27 Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	X		
	Total		20	2
%		74,07	7,4	18,51

Nota. PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis

$$\frac{20 \times 100}{27} = 74,07 \%$$

Anexo 5.Certificado de la traducción del resumen

Loja, 05 de julio del 2024

El suscrito, Fredi Alex Bravo Encalada, Licenciado en Ciencias de la Educación Especialidad Inglés-UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA (bajo registro número 744) a petición de la parte interesada y en forma legal

CERTIFICA:

Que la traducción del resumen del documento adjunto, solicitado por la señorita: **Mireya Marixa Troya Abad** con cedula de ciudadanía N°. **1105655086**, cuyo tema de investigación se titula “**Microbiota intestinal y su relación con el cáncer colorrectal: Revisión sistemática**” ha sido realizado y aprobado por mi persona, Fredi Alex Bravo Encalada, Licenciado en Inglés.

El apartado del Abstracto es una traducción textual del resumen aprobado en español.

Particular que comunico en honor a la verdad para los fines académicos pertinentes, facultando al portador del presente documento, hacer uso legal pertinente.

**FREDI ALEX
BRAVO
ENCALADA**

Firmado digitalmente
por FREDI ALEX BRAVO
ENCALADA
Fecha: 2024.07.05
09:24:26 -05'00'

Lic. Fredi Alex Bravo Encalada

1102903869

ENGLISH TEACHER