
Impacto de la dieta en el microbioma, su relación con el cáncer gastrointestinal y papel de los probióticos en su tratamiento

Modalidad **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Trabajo Final de Máster

Máster Universitario de Nutrición y Salud

Autora: María Castiñeira Busto
Tutora del TFM: Paula Sol Ventura Wichner

2º Semestre de 2022



Esta obra está bajo una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.es>)

Índice

Resumen.....	4
Abstract	5
1. Introducción	6
Estadísticas del cáncer	6
Nutrición, estilo de vida y cáncer	9
Microbiota y cáncer	10
2. Objetivos	11
Objetivos generales.....	11
Objetivos específicos.....	11
3. Preguntas investigables.....	12
4. Metodología	13
Estrategia de búsqueda sistemática.....	13
Criterios de inclusión.....	13
Criterios de exclusión	14
Búsqueda inicial	14
Búsqueda sistemática.....	14
Selección de los estudios y extracción de datos	15
Síntesis de la evidencia.....	16
5. Resultados	18
6. Discusión	37
7. Limitaciones y fortalezas.....	42
8. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación.....	43
9. Conclusiones.....	48
10. Bibliografía	49

Resumen

Antecedentes: El cáncer gastrointestinal es una de las neoplasias más prevalentes a nivel global y su incidencia se prevé que aumentará exponencialmente en las próximas décadas. La microbiota intestinal es un conjunto de microorganismos vivos cuya composición se ve influenciada por factores exógenos, entre los que se incluye la dieta. Estos microorganismos mantienen la estabilidad del ambiente intestinal, habiéndose relacionado su alteración con diversas enfermedades gastrointestinales, incluyendo el cáncer.

Objetivos: Analizar la evidencia disponible acerca del impacto de los diferentes tipos de dieta, así como del empleo de probióticos, en la composición de la microbiota intestinal y su relación con el desarrollo, prevención y tratamiento del cáncer.

Materiales y métodos: Revisión sistemática basada en la guía PRISMA de trabajos científicos sobre la influencia de las dietas en la composición de la microbiota intestinal y el papel de la suplementación con probióticos durante el tratamiento del cáncer gastrointestinal.

Resultados: Se incluyeron un total de 12 estudios. Los resultados indican que las dietas de estilo occidental promueven un estado de disbiosis a nivel de la microbiota intestinal, aumentando las especies bacterianas asociadas con mayor riesgo de desarrollo de neoplasias gastrointestinales, y que la suplementación con probióticos durante el tratamiento quimioterápico y/o quirúrgico del cáncer gastrointestinal aporta beneficios en términos de tolerancia a las terapias y en resultados de morbilidad a corto plazo.

Conclusión: La modulación de cambios en la microbiota intestinal a través de educación nutricional a la población o la toma de probióticos se postula como una nueva estrategia para la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer gastrointestinal.

Palabras clave: Cáncer gastrointestinal, dieta, dieta occidental, dieta mediterránea, microbiota, probióticos, simbióticos, quimioterapia, cirugía, revisión sistemática.

Abstract

Background: Gastrointestinal cancer is one of the most prevalent neoplasms globally and its incidence is expected to increase exponentially in the coming decades. The intestinal microbiota is a set of living microorganisms whose composition is influenced by exogenous factors, including diet. These microorganisms maintain the stability of the intestinal environment, with their alteration having been related to various gastrointestinal diseases, including cancer.

Aims: To analyse the available evidence about the impact of different types of diet, as well as the use of probiotics, on the composition of the intestinal microbiota and its relationship with the development, prevention, and treatment of cancer.

Materials and methods: Systematic review based on the PRISMA guideline of scientific papers about the influence of diets on the composition of the intestinal microbiota and the role of probiotic supplementation during the treatment of gastrointestinal cancer.

Results: A total of 12 studies were included. The results indicate that Western-style diets promote a state of dysbiosis at the intestinal microbiota, increasing the bacterial species associated with a greater risk of development of gastrointestinal neoplasms, and that probiotic supplementation during chemotherapy and/or surgical treatment of gastrointestinal cancer provides benefits in terms of tolerance to therapies and in short-term morbidity and mortality results.

Conclusion: The modulation of changes in the intestinal microbiota through nutritional education to the population or the use of probiotics is postulated as a new strategy for the prevention, diagnosis and treatment of gastrointestinal cancer.

Keywords: Gastrointestinal cancer, diet, western diet, Mediterranean diet, microbiota, probiotics, synbiotics, chemotherapy, surgery, systematic review.

1. Introducción

Estadísticas del cáncer

La palabra “cáncer” es un término genérico que se emplea para designar un grupo muy amplio de diferentes enfermedades, las cuales pueden originarse y afectar a múltiples partes del organismo. Todas ellas tienen en común la existencia de unas células que no siguen los procesos normales de división celular y apoptosis, si no que, por diferentes razones, mutan y comienzan una multiplicación rápida y sin control de células anómalas. Estas células cancerosas pueden crecer en el lugar de origen, formando lo que se denomina “tumores”, pero además poseen la capacidad de invadir partes adyacentes al mismo o incluso migrar a otros órganos, en un proceso conocido como “metástasis”. De hecho, la extensión de la enfermedad a través de éstas es una de las principales causas de muerte por la enfermedad (1).

¿Por qué es tan relevante esta patología hoy en día e interesa tanto seguir investigando sobre la misma? Esta pregunta puede responderse conociendo los datos del enorme impacto personal, social y económico que constituye esta enfermedad. Y es que el cáncer, a pesar de los avances en prevención, detección precoz y tratamiento de los últimos años, sigue siendo una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial. De hecho, la International Agency for Research on Cancer (IARC) estimó que en el año 2020 se diagnosticaron 19,3 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo, y se atribuyeron a esta enfermedad 10 millones de defunciones, lo que equivale a decir que una de cada seis muertes registradas ese año a nivel global fue debida al cáncer (2). Y eso no es todo, si no que se estima que en el año 2040 se diagnostiquen un total de 28,9 millones de nuevos casos de cáncer a nivel mundial (3), debido, por una parte, a los malos hábitos alimentarios de la población, el gran aumento del sedentarismo y la contaminación ambiental, pero fundamentalmente secundario al progresivo envejecimiento poblacional. Y es que es de sobra conocido que la incidencia del cáncer aumenta con la edad por el acúmulo de factores de riesgo para el mismo y la pérdida de eficacia de los mecanismos de reparación celular en el organismo al envejecer (4).

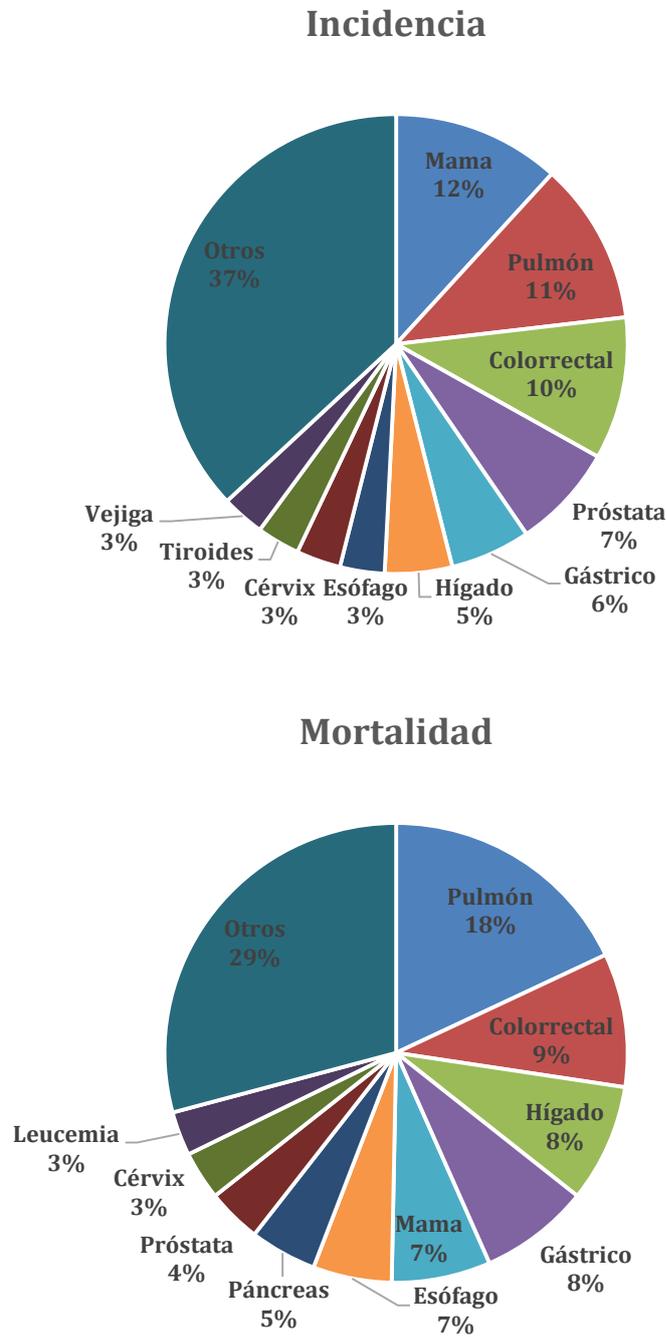
En lo que respecta a nuestro país, los datos son igual de alarmantes, siendo esta patología, al igual que a nivel global, una de las principales causas de morbimortalidad. Según datos de la Asociación Española de Investigación sobre el cáncer (ASEICA), en España se diagnostican anualmente más de 270.000 nuevos casos de cáncer (5). De hecho, para este año 2022, según los cálculos de la Red Española de Registros de

Cáncer (REDECAN), se estima que estos nuevos diagnósticos alcancen la cifra de los 280.100 casos, incrementándose respecto a los años previos. Además, las proyecciones a dos décadas indican que para el año 2040 se estima que en España se diagnostiquen 341.000 nuevos casos de cáncer, lo que supone un diagnóstico nuevo cada 1,5 minutos (6). Con respecto a la mortalidad, según datos del INE, en el año 2020 los tumores constituyeron la segunda causa de mortalidad en España tras las enfermedades cardiovasculares, representando un 22,8% de los fallecimientos, por encima de las muertes debidas a enfermedades infecciosas (recordemos que el año 2020 fue el año de mayor incidencia de la pandemia por Covid-19) (7).

Centrándonos en el cáncer gastrointestinal, que es el que trataremos específicamente en esta revisión, debemos diferenciar por un lado el colorrectal y por otro el del resto del tracto intestinal (cavidad oral, faringe, esófago y estómago), puesto que la incidencia de ambos y los factores de riesgo son ligeramente diferentes.

Así, según datos de GLOBOCAN del año 2020, a nivel global en ambos sexos el cáncer colorrectal es el tercero más común tras el cáncer de mama y el de pulmón, representando un 10% del total de nuevos diagnósticos de cáncer (aproximadamente 1,9 millones de nuevos casos), mientras que el cáncer gástrico ocupa el quinto lugar, con un total de 1,09 millones de nuevos diagnósticos (5,6% del total). En lo que respecta a la mortalidad, el cáncer colorrectal se posiciona como la segunda causa principal de muerte por cáncer en todo el mundo (915.888 muertes lo que corresponde a un 9,4% del total) y el gástrico, como la cuarta causa (7,7% del total de defunciones, es decir, 768.793 muertes) (8). En la **Figura 1** se representa gráficamente el porcentaje de incidencia y mortalidad de los 10 cánceres más comunes a nivel mundial en el año 2020.

Figura 1. Incidencia y mortalidad de los 10 cánceres más comunes a nivel mundial en el año 2020



Nota. Distribución de casos y muertes para los 10 cánceres más comunes en 2020 para ambos sexos. Fuente de datos: GLOBOCAN 2020. Elaboración propia.

Un estudio muy reciente llevado a cabo por investigadores de la IARC proporciona una predicción de la carga del cáncer colorrectal para 2040. Actualmente se están

observando tasas de incidencia crecientes en adultos jóvenes, especialmente en países de alto Índice de Desarrollo Humano (IDH) o que estén pasando por una transición económica y, según estos autores, para el año 2040 el número de casos de cáncer colorrectal aumentará a 3,2 millones de casos nuevos (es decir, un aumento del 63%) y será responsable de 1,6 millones de muertes (incremento del 73%), con un 81% de los nuevos casos diagnosticados en países con IDH alto o muy alto (9).

Por su parte, otro grupo de investigadores de la IARC, en otro reciente artículo, predicen que la carga anual de cáncer gástrico aumentará a 1,8 millones de casos nuevos y 1,3 millones de muertes para 2040, lo que representa, respectivamente, un aumento del 66% y 71% en comparación con los datos de 2020, observándose también un aumento en el diagnóstico de esta neoplasia en adultos jóvenes (10).

En nuestro país, según datos del REDECAN, en el año 2022 se estima que los cánceres más frecuentemente diagnosticados serán los colorrectales (un total de 43.370 casos nuevos, lo que constituye el 15% del total de nuevas neoplasias excepto piel no melanoma), seguidos por los de mama y pulmón, mientras que, a gran distancia en cuanto a número total de casos, el cáncer de cavidad oral y faringe ocupará el noveno puesto (7.779 casos) y el gástrico el décimo (6.913 casos). Los datos de mortalidad indican que el cáncer colorrectal, al igual que a nivel mundial, fue la segunda causa de muerte por neoplasias en nuestro país tras el cáncer de pulmón en el año 2020, superando las 11.000 defunciones, mientras que el gástrico cae al octavo puesto (6).

Nutrición, estilo de vida y cáncer

En palabras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de acuerdo con las recomendaciones del World Cancer Research Fund (WCRF), hasta un 50% de todos los casos de cáncer podrían ser evitables si reducimos sus factores de riesgo modificables y aplicamos estrategias preventivas adecuadas y basadas en evidencia científica. Y es que, en el Informe Mundial del Cáncer de 2014 de la OMS, esta organización ya indicaba que aproximadamente un tercio de las muertes por cáncer eran debidas a cinco factores evitables, como el tabaquismo y consumo de alcohol, infecciones por virus oncogénicos (como el *Helicobacter Pylori* en el caso del cáncer gástrico), el sedentarismo, la obesidad y las dietas inadecuadas (con baja ingesta de frutas y verduras y alta de alimentos procesados) (6) (11) (12), mostrando estos cinco factores de riesgo una clara asociación con el riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal (13).

Por tanto, vemos que la dieta y seguir un estilo de vida saludable tienen un papel muy relevante para la prevención del cáncer. De hecho, según datos de la IARC, se estima que a nivel mundial se han producido unos 85.000 casos de cáncer de colon directamente relacionados con la obesidad (6) y una revisión sistémica realizada en nuestro país demostró la existencia de una asociación positiva entre el consumo de carne roja y el desarrollo de cáncer de colon, y la ingesta de sal y el cáncer gástrico, mientras que el seguir el patrón de dieta mediterránea se asociaba a la prevención del desarrollo de cáncer del tracto digestivo (14).

Microbiota y cáncer

En el interior del organismo humano habitan miles de millones de organismos microscópicos de las familias de las bacterias, virus y hongos, siendo su número muy superior al número total de las células que componen nuestro cuerpo. Este conjunto de microorganismos vivos presentes en nuestro organismo es lo que se conoce como “microbiota”. El microbioma humano bacteriano es el predominante y el de mayor influencia sobre nuestra salud. Antiguamente se las consideraba como la llamada “flora intestinal”, pero a día de hoy se sabe que no se trata únicamente de bacterias comensales que habitan en nuestro interior, si no que juegan un papel esencial en la regulación de múltiples procesos fisiológicos como la actividad de enzimas digestivas, la síntesis de vitaminas del grupo B, el sistema inmunológico o la protección frente a patógenos (15).

Estos microorganismos se localizan a nivel de todos los órganos y sistemas del cuerpo humano, siendo la microbiota del colon y del recto las más numerosas y diversas, con más de mil especies diferentes y llegando a suponer hasta 2 kg de nuestro peso corporal. Su composición varía entre cada individuo. De hecho, cuando nacemos, la microbiota del intestino es estéril, colonizándose de forma completa a lo largo de nuestro primer año y modulándose de forma continua el resto de nuestra vida. Por tanto, su composición no depende únicamente de factores genéticos o endógenos, sino que también influyen múltiples factores exógenos o ambientales, como la dieta o el estilo de vida (16).

Cuando nuestra microbiota está en un estado de equilibrio, lo que se conoce como *eubiosis*, se favorece la situación antiinflamatoria y de control de procesos carcinógenos en nuestro organismo. Pero factores externos como una dieta pobre en fibra y rica en carnes rojas, el tabaco, la obesidad o el estrés, entre otros, pueden conducir a cambios en su composición y un estado de *dísbiosis*, en el que la comunidad de microorganismos beneficiosos se daña, potenciándose el estado inflamatorio y afectando al metabolismo

intestinal y a la función del sistema inmune, desencadenando procesos de carcinogénesis a nivel local o a distancia (15).

En los últimos años se ha postulado que los prebióticos (ingrediente alimentario no digerible) y los probióticos (suplemento alimentario microbiano vivo) podrían revertir la disbiosis intestinal, si bien las evidencias sobre su potencial efecto beneficioso para la prevención de enfermedades son aún limitadas (17), así como el posible beneficio de su empleo dentro del arsenal terapéutico de pacientes con cáncer. Así mismo, se cree que la microbiota puede tener un efecto directo en la toxicidad y beneficio de los tratamientos antineoplásicos, dependiendo la efectividad de los tratamientos quimioterápicos de la presencia de determinadas bacterias.

Sin embargo, aún existen multitud de aspectos desconocidos acerca de la relación entre microbioma y cáncer. Por tanto, hemos decidido hacer una revisión bibliográfica para conocer que evidencias científicas hay actualmente acerca de la relación entre la dieta, la microbiota y el desarrollo y prevención del cáncer gastrointestinal y su respuesta a los tratamientos oncológicos.

2. Objetivos

Objetivos generales

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es analizar los estudios que evalúen el impacto de los diferentes tipos de dieta y el empleo de probióticos en la composición de la microbiota intestinal y su relación con el desarrollo, prevención y tratamiento del cáncer.

Objetivos específicos

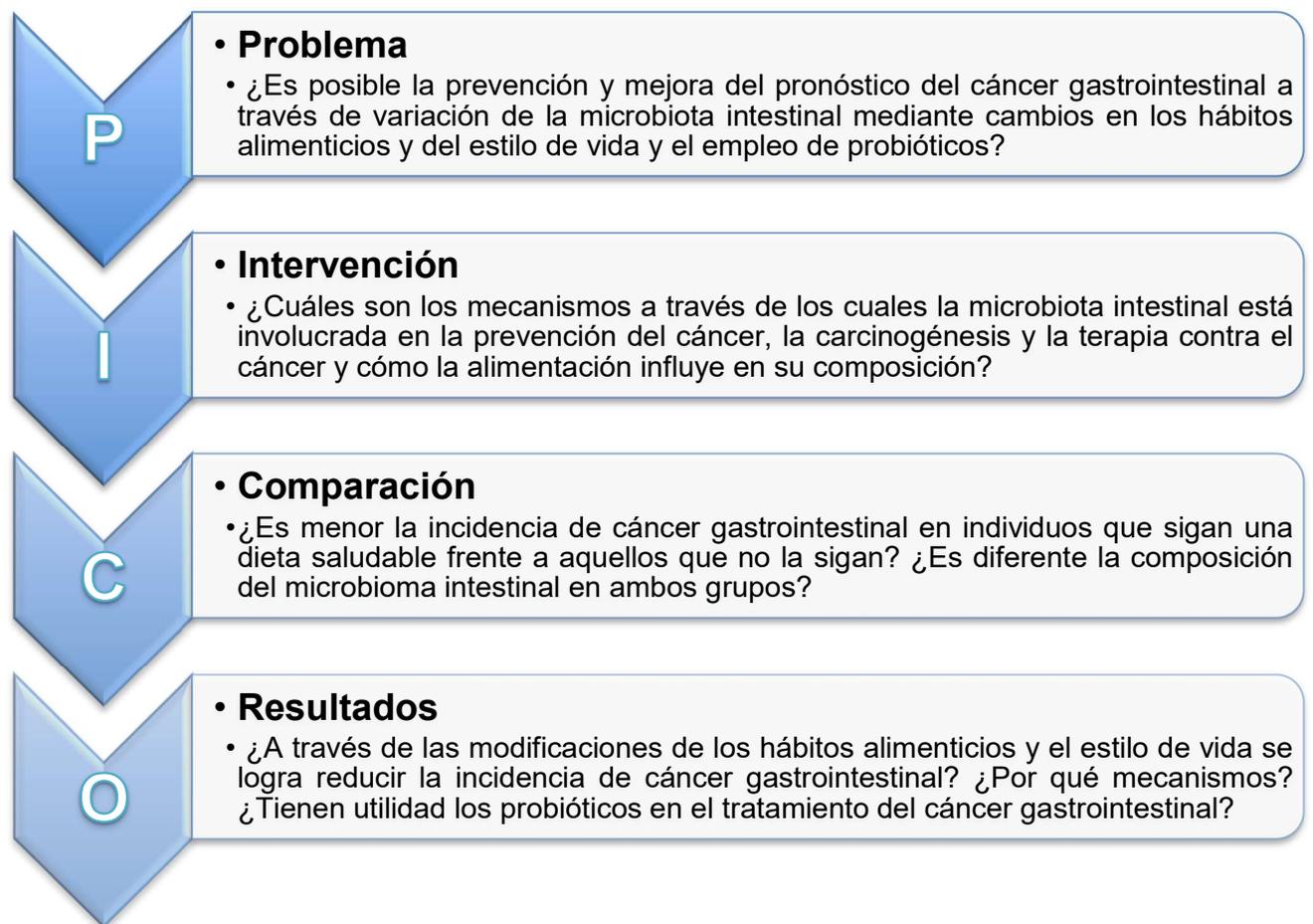
1. Determinar que alimentos, nutrientes o patrones dietéticos tienen un papel protector sobre el riesgo de desarrollo de cáncer gastrointestinal y cuáles aumentan el riesgo de desarrollar esta patología.
2. Conocer cómo los factores dietéticos modulan la carcinogénesis colorrectal.
3. Concretar cómo la dieta impacta sobre la composición de la microbiota intestinal de los individuos.
4. Determinar si la microbiota intestinal humana contribuye a la etiología del cáncer gastrointestinal.

5. Estudiar los efectos de los probióticos o simbióticos en la respuesta individual al tratamiento antineoplásico.
6. Establecer la potencial utilidad del empleo de probióticos en pacientes con cáncer colorrectal.

3. Preguntas investigables

A la hora de formular las preguntas de investigación, he seguido la estrategia PICO (**Figura 2**), la cual representa cada una de las partes sucesivas en relación al problema, intervención, comparación y “outcomes” o resultados (18).

Figura 2. Estrategia PICO



Fuente: Elaboración propia

4. Metodología

En este trabajo se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura científica publicada en materia de dieta y cáncer gastrointestinal. Para su elaboración, se han ido siguiendo las directrices de la declaración PRISMA (**Figura 3**), para la correcta realización de revisiones sistemáticas de estudios acerca de intervenciones sanitarias (19).

En primer lugar, conviene indicar a qué nos referimos cuando hablamos de una revisión sistemática. Según las definiciones de la declaración PRISMA, es *“aquella revisión que utiliza de manera explícita métodos sistemáticos para recopilar y sintetizar los hallazgos de los estudios individuales que abordan una pregunta claramente formulada”* (19).

El objetivo de la presente revisión es establecer la relación entre los diferentes patrones dietéticos, alimentos o nutrientes, la composición de la microbiota intestinal y el cáncer gastrointestinal, tanto su influencia negativa, como factor de riesgo, como su influencia positiva, como eventual estrategia preventiva del mismo, y, por último, determinar la influencia de esta microbiota en la respuesta individual a los tratamientos oncológicos.

Estrategia de búsqueda sistemática

Para llevar a cabo esta revisión se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed (20) y Epistemonikos (21) empleando terminología MeSH (Medical Subject Headings) (22) relacionada con dieta, microbiota intestinal, probióticos y cáncer y usando operadores booleanos para relacionar los términos y concretar la búsqueda.

Se establecieron una serie de criterios de inclusión y exclusión, que se detallarán a continuación:

Criterios de inclusión

- ✓ Que respondan a los filtros “Clinical Trial” y “Randomized Controlled Trial” en PubMed y “Estudios primarios” en Epistemonikos.
- ✓ Que se hayan publicado en los últimos 5 años, es decir, entre 2017 y 2022, ambos inclusive.
- ✓ Que se trate de artículos escritos en inglés o en español.
- ✓ Que evalúen la influencia de la dieta en la microbiota intestinal y su relación con el cáncer gastrointestinal.

- ✓ Que evalúen el papel de los probióticos en el tratamiento de pacientes con cáncer gastrointestinal.

Criterios de exclusión

- ✗ Que se trate de revisiones sistemáticas, meta-análisis, libros o documentos.
- ✗ Que se hayan publicado antes de 2017.
- ✗ Que estén redactados en otro idioma distinto del inglés o el español.
- ✗ Que hagan referencia a otro tipo de cáncer diferente al gastrointestinal o colorrectal.
- ✗ Que evalúen la influencia de la dieta, los probióticos y la microbiota intestinal con otro tipo de dolencias distintas al cáncer.

Búsqueda inicial

Para conocer el alcance del conocimiento científico existente hasta el momento, se realizó una primera búsqueda en octubre de 2022 en PubMed empleando los términos “diet” y “gastrointestinal cancer”, dando lugar a la obtención de más de 12.000 resultados, demasiado amplia para esta revisión, pero que permitió un sondeo sobre el estado actual del arte en relación con este tema y comprobar que ya se habían realizado revisiones sistemáticas anteriormente.

Búsqueda sistemática

Entre noviembre y diciembre de 2022 se realizó una búsqueda más perfilada empleando la base de datos PubMed, ya usada en la búsqueda inicial, así como la base de datos Epistemonikos. Con el objetivo de estrechar la búsqueda inicial, se empleó en un primer momento el operador booleano AND junto con “diet” y “gastrointestinal cancer”, lo que continuó arrojando una gran cantidad de resultados, decidiéndose por tanto realizar una búsqueda final con los términos “diet” AND “microbiota” AND “gastrointestinal cancer”, consiguiendo reducir la búsqueda a un total de 1100 resultados en PubMed y 55 resultados en Epistemonikos, considerándose por tanto esta la combinación más útil para esta revisión. Sin embargo, tras una lectura inicial de los títulos obtenidos con esta estrategia de búsqueda, se objetivó que no reportaba estudios relacionados con el papel de los probióticos, por lo que se realizó una nueva búsqueda con los términos “diet” AND “microbiota” AND “gastrointestinal cancer” AND “probiotics”, siendo demasiado acotada y no dando ningún resultado que cumpliera con los criterios de inclusión, optándose por una búsqueda separada empleando los términos “gastrointestinal cancer” AND

“probiotics”, la cual arrojó un total de 1468 resultados en PubMed y 261 resultados en Epistemonikos.

Tras aplicar en las búsquedas iniciales los filtros correspondientes a “Clinical Trial”/“Randomized Controlled Trial” (PubMed), “Estudios primarios” (Epistemonikos) y publicaciones realizadas en los últimos 5 años, se redujeron considerablemente los resultados obtenidos en la búsqueda a un total de 65 resultados en PubMed y 104 en Epistemonikos. En la **Tabla 1** se representan los resultados obtenidos en cada base de datos en cada una de las búsquedas por separado.

Tabla 1. Resultados obtenidos por búsqueda filtrada en cada base de datos

	“diet” AND “microbiota” AND “gastrointestinal cancer”	“gastrointestinal cancer” AND “probiotics”
PubMed	34 artículos	31 artículos
Epistemonikos	34 artículos	70 artículos

Fuente: Elaboración propia

Selección de los estudios y extracción de datos

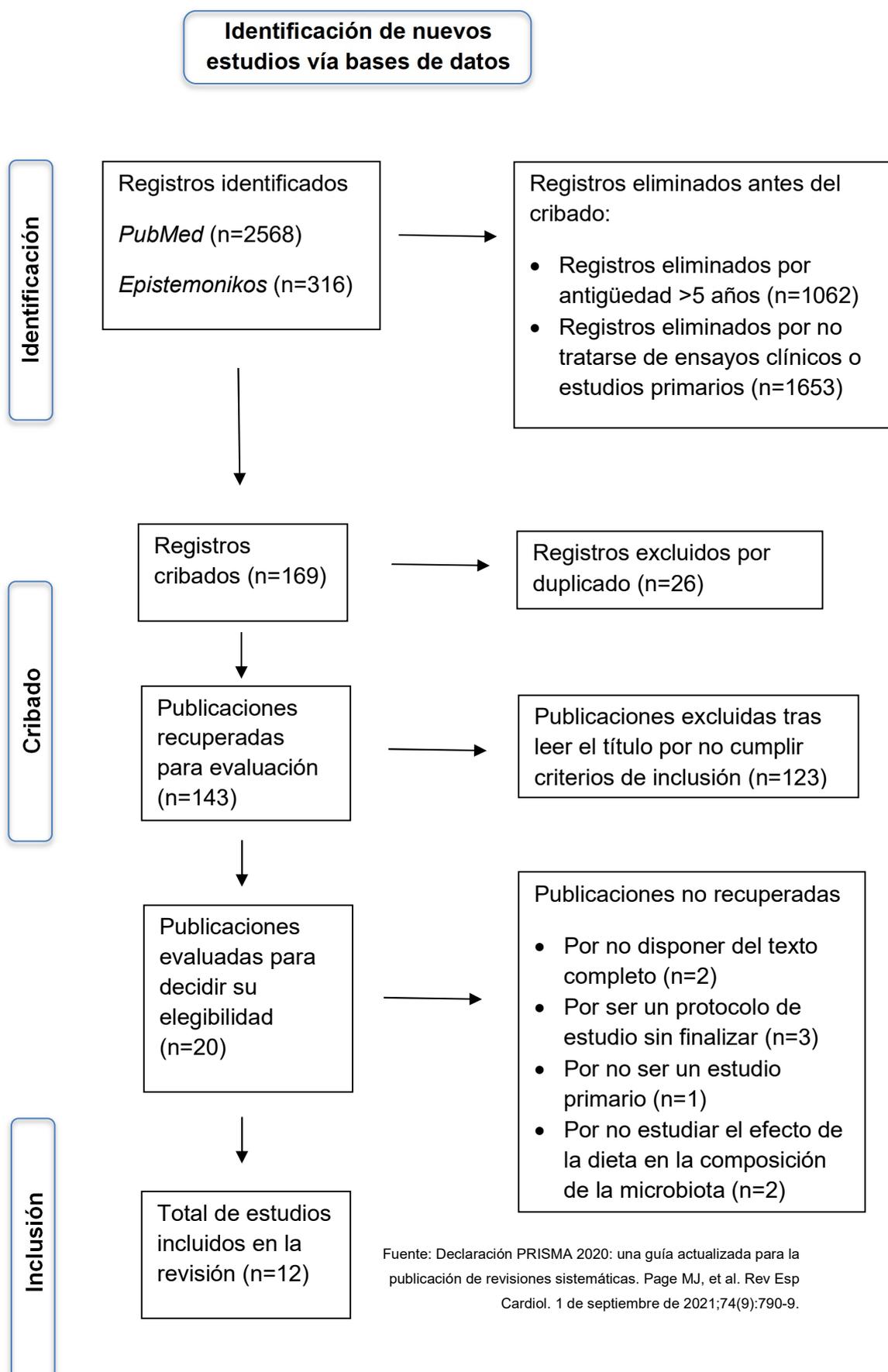
El proceso de selección de estudios y extracción de datos se realizó por un único revisor de manera independiente.

Para seleccionar los estudios que cumplían los criterios de inclusión de entre todos los obtenidos, se realizó en un primer momento una lectura del título de los artículos, con el objetivo de eliminar los repetidos (primer cribado) o los que presentaban alguno de los criterios de exclusión en dicho título (segundo cribado). En los restantes, se realizó una lectura del abstract, lo que permitió descartar aquellos estudios que no se consideraron adecuados o relevantes para esta revisión, así como aquellos de los que no se disponía de acceso al texto completo. Tras esta selección, se obtuvieron un total de 12 artículos, los cuales formarán parte de esta revisión bibliográfica. En la **Figura 3** se esquematiza el proceso de búsqueda y selección de los estudios, indicando en el diagrama de flujo los artículos identificados y eliminados en cada fase.

Síntesis de la evidencia

Para llevar a cabo la extracción, gestión y análisis de los datos de los estudios incluidos se leyeron en profundidad y se estudiaron los 12 artículos considerados adecuados para esta revisión. La síntesis de los datos más relevantes relacionados con los objetivos de esta revisión se expondrá en el apartado de resultados en formato de tabla comparativa entre estudios.

Figura 3. Diagrama de flujo PRISMA 2020



5. Resultados

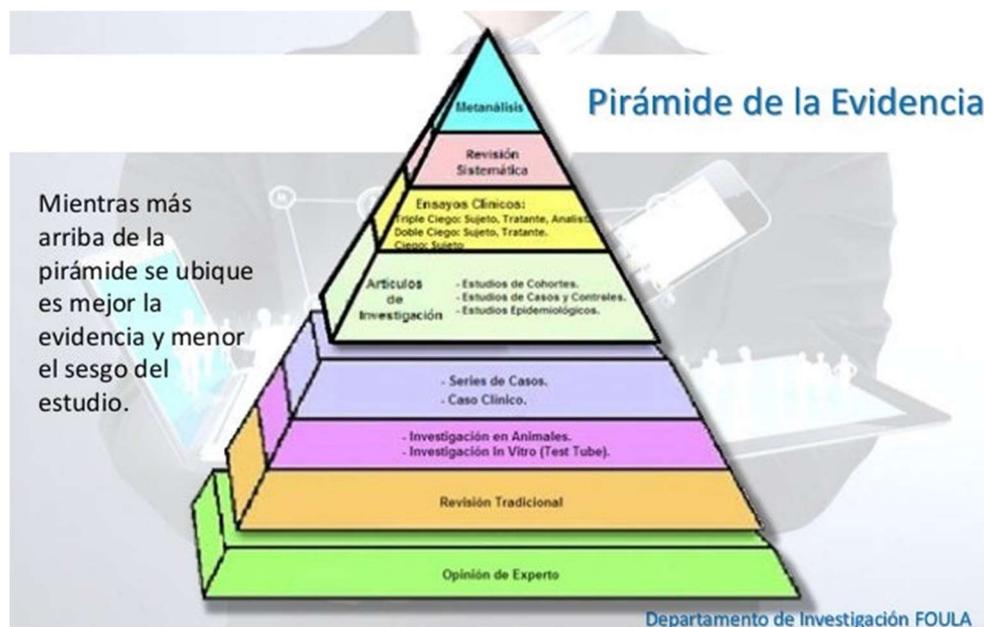
De un total de 2884 referencias obtenidas en la búsqueda inicial, sólo un 0,5% cumplió los criterios de inclusión (**Figura 3**). De entre estas referencias iniciales, un 37% fueron excluidas por tener una antigüedad superior a 5 años y un 57% por tratarse de revisiones sistemáticas o metaanálisis, quedando la búsqueda reducida en un primer momento a 169 estudios, de los cuales 26 estaban duplicados. Finalmente, más del 85% de las 143 referencias finales recuperadas para evaluación ya no cumplían algún criterio de inclusión en el título, mayoritariamente porque hacían referencia a otros tipos de cáncer o al papel de la microbiota en otras patologías; 5 estudios se excluyeron por no poder acceder al texto completo o no ser ensayos finalizados, un estudio por tratarse de un subanálisis de muestras sanguíneas de otro estudio, no considerándolo por tanto relevante para esta revisión y otros dos por evaluar la relación de la dieta en parámetros de laboratorio o receptores epiteliales, pero sin estudiar la influencia de la misma en la composición de la microbiota. Finalmente se incluyeron en el presente trabajo un total de 12 artículos que cumplían con el objetivo planteado y respondían a las preguntas PICO.

Estos 12 artículos fueron leídos en profundidad y estudiados para poder realizar una comparación de sus resultados, sintetizándose las características principales de los estudios seleccionados en la **Tabla 2**. Para facilitar su comprensión, se ha subdividido esta tabla en varios subapartados, en cada uno de los cuales se analiza un aspecto diferente del tema de esta revisión.

A modo de resumen, en esta revisión sistemática se incluyeron mayoritariamente ensayos clínicos aleatorizados, siendo este el tipo de estudio llevado a cabo en un total de 9 de los 12 artículos seleccionados, lo que constituye el 75% del total (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31). Los otros 3 artículos se corresponden a estudios de tipo descriptivo, 2 de cohortes prospectivos (32) (33) y 1 de corte transversal (34). La decisión de incluir principalmente ensayos clínicos aleatorizados es debida a que no todos los textos científicos aportan la misma calidad de evidencia científica, sino que existen niveles según la fuente de que provenga, gradación que se suele representar con una pirámide, como se puede ver en la **Figura 4** (35) (36) (37). Y dentro de los estudios individuales, en la parte más alta de esa pirámide se encuentran precisamente los ensayos clínicos aleatorizados. Por tanto, una revisión sistemática de que incluya mayoritariamente este tipo de estudios gozará de un alto nivel de evidencia.

En lo que respecta a los países y poblaciones de estudio, si bien la mayoría, de forma individual, adolecen de una limitada validez externa al haber sido realizados en regiones muy concretas y, en general, en poblaciones muy homogéneas, al incluir en esta revisión estudios realizados en diferentes regiones del mundo (7 estudios en Asia, 3 estudios en América del Norte, 1 estudio en América del Sur y 1 estudio en Europa) intentamos obtener unas conclusiones que sean válidas a nivel global. Esto es de especial relevancia teniendo en cuenta el tema objeto de esta revisión, puesto que como ya señalamos previamente, la composición de la microbiota no depende únicamente de factores endógenos, sino que su diversidad varía significativamente en las diferentes regiones de nuestro planeta fruto de factores exógenos como los diferentes patrones dietéticos de cada población y su estilo de vida (38). De igual forma, existen marcadas variaciones en la incidencia de cáncer gastrointestinal entre regiones, como se puede observar en la **Figura 5**, lo que puede conllevar que se obtengan diferentes resultados con una misma intervención dietética dirigida a prevenir o mejorar el pronóstico del cáncer gastrointestinal en diferentes países. Por ello, era de especial relevancia recoger resultados de estudios realizados en diversas regiones mundiales.

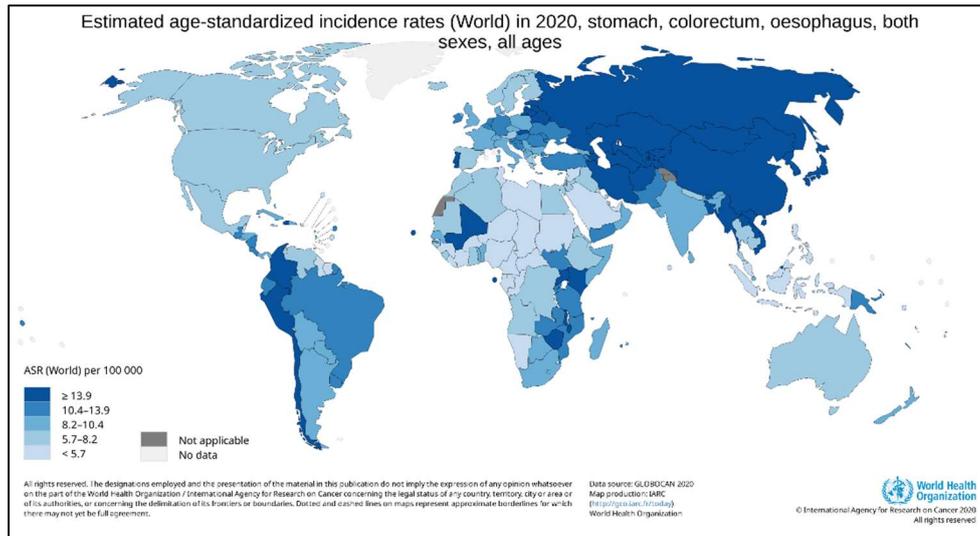
Figura 4. La pirámide de la evidencia científica



Esta foto de Autor desconocido está bajo licencia [CC BY-SA-NC](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

Fuente: https://javeriana.libguides.com/medicina/literatura_evidencia (39)

Figura 5. Países del mundo más afectados por cáncer gastrointestinal (incluye esofágico, gástrico y colorrectal)



Fuente: Mapa generado por meta-data bibliográfica. International Agency for Research on Cancer (IARC) y GLOBOCAN (2020).

Tabla 2. Características principales de los artículos

nº	Autores	Muestra	Metodología	Resultados
A	Artículos que estudian la influencia de la dieta en la microbiota intestinal y riesgo de cáncer GI			
1	Mehta RS. et al (2017) (32)	137217 participantes procedentes de dos estudios de cohortes prospectivos (Nurses Health Study y Health Professionals Follow-up study) (40) (41) 89768 mujeres 47449 hombres	Se evaluó la ingesta promedio de alimentos de los participantes a través de cuestionarios semicuantitativos de frecuencia de alimentos previamente validados (42) y se dividió la muestra en dos patrones dietéticos: - Dieta prudente: rica en frutas, vegetales, legumbres y cereales integrales. - Dieta occidental: rica en carnes rojas y procesadas, dulces y cereales refinados. Se recogieron casos incidentes de CCR con muestras de tejido tumoral disponibles para realización de estudio genético de ADN de <i>Fusobacterium nucleatum</i> .	Se observó una tendencia * a ↑ riesgo de CCR en la dieta occidental. Heterogeneidad * para CCR FN ⁺ y FN ⁻ en la dieta occidental. La dieta prudente se asoció con ↓ ✓ del riesgo de CCR FN ⁺ , pero no con CCR FN ⁻ .
2	Liu L. et al (2018) (33)	124433 participantes procedentes de dos estudios de cohortes prospectivos (Nurses Health Study y Health Professionals Follow-up study) (40) (41) 77017 mujeres 47416 hombres	Los efectos inflamatorios de las dietas (recogidas en cuestionarios dietéticos autoadministrados en las cohortes de cada estudio) se estimaron en función de la puntuación del patrón inflamatorio dietético empírico (EDIP) (43) Se recogieron casos incidentes de CCR con muestras de tejido tumoral disponibles para realización de estudio genético de ADN de <i>Fusobacterium nucleatum</i> .	Se observó una asociación ✓ entre dietas inflamatorias según puntuación del cuestionario EPID y ↑ del riesgo de CCR FN ⁺ . No se observó asociación entre dietas inflamatorias y CCR FN ⁻ .
3	Watanabe D. et al (2020) (34)	223 participantes 60=muestra fecal con pks ⁺ E. coli. 163=muestra fecal con pks ⁻ E. coli.	Se evaluó la ingesta dietética mediante cuestionario autoadministrado previamente validado (BDHQ) (44) y se estudió la presencia de pks ⁺ E. coli en muestras de heces.	Se observó un consumo ✓ ↓ de té verde y manganeso en el grupo de participantes con muestra fecal con pks ⁺ E. coli. Las muestras fecales con pks ⁺ E. coli fueron ↑ ✓ en hombres.

4	So WKW. et al (2021) (23)	39 participantes 19=grupo intervención 20=grupo control	Se randomizó a consumir oralmente: - Grupo intervención: 30 gramos de salvado de arroz al día durante 24 semanas. - Grupo control: 30 gramos de polvo de arroz al día durante 24 semanas.	El consumo de salvado de arroz se asoció con un ↑ ✓ de <i>Firmicutes</i> y <i>Lactobacillus</i> a nivel intestinal. Se observó una tendencia ✖ a ↑ la relación <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> , y a la abundancia intestinal de <i>Prevotella_9</i> y <i>Lactobacillales</i> y <i>Bifidobacterias</i> que promueven la salud. No se observó ningún efecto sobre la diversidad bacteriana.
5	Frugé AD. et al (2021) (24)	50 participantes 26=grupo intervención inmediato 24=grupo intervención demorado	Se randomizó a consumir durante 4 semanas (período de intervención) una taza de verduras de hoja verde diaria junto con su dieta habitual y 8 semanas su dieta habitual únicamente. - Grupo intervención inmediato: período de intervención las 4 primeras semanas de las 12 de estudio - Grupo intervención demorado: período de intervención las 4 últimas semanas de las 12 de estudio	Se observó un ↑ ✓ de la vitamina K1 en sangre y una ↓ ✓ del TNFα y la 8OHdG circulante y fecal durante el período de intervención en comparación con los períodos de control. Diferencias ✖ en la diversidad de la microbiota fecal y la abundancia relativa de los principales taxones entre los períodos de estudio.
B	Artículos que estudian el empleo de probióticos durante la QMT de cáncer GI			
6	Golkhalkhali B. et al (2018) (25)	140 participantes con CCR tratados con QMT (capecitabina + oxaliplatino) 70=grupo intervención 70=grupo control	Se randomizó a recibir por vía oral: - Grupo intervención: 2 bolsas/día de probiótico compuesto por 30 billones de UFC (mezcla de <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i>) durante 4 semanas y 2 gramos/día de ácidos grasos n3 durante 8 semanas - Grupo control: placebo.	La administración de probióticos se asoció con un ↑ en la calidad de vida (medido con el EORTC QLQ) y una ↓ ✓ de la IL-6 y de efectos secundarios de la QMT (náuseas, vómitos y diarrea).
7	Fukaya M. et al (2021) (26)	42 participantes con Ca. esofágico tratado con QMT neoadyuvante (cisplatino y 5-fluouracilo) ±RDT y Cx 20=grupo intervención 22=grupo control	Se randomizó a recibir por vía oral o enteral: - Grupo intervención: desde 7 días antes del inicio de la QMT hasta 1 día antes de la cirugía un simbiótico compuesto por 4.95 gramos de galacto-oligosacáridos y un probiótico mezcla de <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> . - Grupo control: dieta habitual.	La administración de simbióticos se asoció con una ↓ ✓ de la traslocación bacteriana durante la QMT neoadyuvante y Cx de Ca. esofágico, así como de la toxicidad GI durante la QMT.

C				
Artículos que estudian el empleo de probióticos pre/pericirugía de cáncer GI				
8	Polakowski CB. et al (2019) (27)	73 participantes con CCR tratado con Cx 36=grupo intervención 37=grupo control	Se randomizó a los pacientes a recibir desde 7 días antes hasta el día previo a la cirugía, por vía oral 2 veces/día: - Grupo intervención: simbiótico compuesto por 6 gramos de fructooligosacáridos y 10 ⁹ UFC mezcla de <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> . - Grupo control: placebo	La administración de simbióticos pre Cx se asoció con una ↓ ✓ del estado inflamatorio (niveles sanguíneos de IL-6 y PCR), la duración de la hospitalización y las complicaciones infecciosas y el empleo de antibióticos post Cx. Diferencias * de complicaciones no infecciosas y mortalidad post Cx.
9	Liu G. et al (2022) (28)	66 participantes con Ca. gástrico tratado con QMT neoadyuvante y Cx mínimamente invasiva 33=grupo intervención 33=grupo control	Se randomizó a los pacientes a recibir desde 1 semana antes hasta 7 días después (o hasta el alta hospitalaria si era en menos de 7 días) 3 cápsulas por vía oral 2 veces/día: - Grupo intervención: 1*10 ⁷ UFC de una mezcla de <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> y <i>Enterococcus</i> . - Grupo control: placebo.	La administración de probióticos se asoció con una ↓ ✓ de las infecciones postoperatorias, estancia hospitalaria e índices inflamatorios (leucocitos, %neutrófilos, temperatura corporal, PCR y PCT) y una mejoría ✓ de la recuperación de la función intestinal
D				
Artículos que estudian el empleo de probióticos postcirugía de cáncer GI				
10	Zaharuddin L. et al (2019) (29)	52 participantes con CCR tratado con Cx 27=grupo intervención 25=grupo control	Se randomizó a los pacientes a recibir a las 4 semanas tras la Cx por vía oral 2 veces/día durante 6 meses: - Grupo intervención: 30 mil millones de UFC de una mezcla de seis cepas viables de <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> . - Grupo control: placebo.	La administración de probióticos se asoció con una ↓ ✓ de citoquinas proinflamatorias en muestra sanguínea, salvo el IFN-γ
11	Bajramagic S. et al (2019) (30)	78 participantes con CCR tratado con Cx 39=grupo intervención 39=grupo control	Se randomizó a los pacientes a: - Grupo intervención: recibir a los 3 días tras la Cx por vía oral un probiótico con 8 UFC (mezcla de <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> y <i>Streptococcus</i>) siguiendo un esquema 2x1 durante 30 días, seguido de 1x1 que dura dos semanas cada mes hasta un año. - Grupo control: no se trata con probióticos de forma rutinaria	La administración de probióticos se asoció con una ↓ ✓ de la estancia hospitalaria y la aparición de ileo como complicación postoperatoria. También mostró una tendencia * a ↓ tasa de complicaciones postoperatorias y de mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses post Cx.

12	Xu R. et al (2020) (31)	60 participantes con Ca. gástrico tratado con Cx 30=grupo intervención 30=grupo control	Se randomizó a los pacientes a recibir a las 8 horas tras la Cx: - Grupo intervención: ecoimmunonutrición (nutrición enteral que implica probióticos y nutrientes inmunes) - Grupo control: nutrición enteral estándar.	La administración de ecoimmunonutrición se asoció con una mejoría ✓ de la función inmunitaria (↑ concentraciones sanguíneas de CD4 ⁺), de la recuperación de la función intestinal (tiempo al primer flato) y una ↓ ✓ de la reacción inflamatoria (↓ concentración sanguínea de PCR) Diferencias ✗ en el estado nutricional o complicaciones en ambos grupos.
----	-------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

↑: Mayor/aumento. ↓: Menor/reducción. ✓: SI estadísticamente significativa. ✗: NO estadísticamente significativa. 8OhdG: 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina. BDHQ: brief-type self-administered diet history questionnaire. Ca.: cáncer. CCR: cáncer colorrectal. Cx: cirugía. EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire. FN⁺: *Fusobacterium nucleatum* positivo. FN⁻: *Fusobacterium nucleatum* negativo. GI: gastrointestinal. IFN-γ: interferón gamma. IL-6: interleuquina 6. QMT: quimioterapia. PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. pks⁺ E. coli: Escherichia coli que contiene policétido sintasa. Pks⁻ E. coli: Escherichia coli que no contiene policétido sintasa. RDT: radioterapia. TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa. UFC: unidades formadoras de colonias.

A continuación, en las **Tablas 3A a 3L** se irán detallando de forma más pormenorizada los aspectos más relevantes de cada artículo seleccionado para esta revisión, agrupados por temas, siguiendo la subdivisión empleada en la **Tabla 2**.

Tabla 3. Aspectos más relevantes por artículo

A) Influencia de la dieta en la composición de la microbiota intestinal y riesgo cáncer gastrointestinal

En esta primera parte, se muestran los resultados de los estudios que evalúan la influencia de patrones dietéticos (32) (33) (34) o alimentos (23) (24) en el riesgo de aparición de cáncer gastrointestinal como resultado de modulación en la microbiota intestinal. De forma global, muestran que las dietas ricas en vegetales, cereales integrales y, en general, alimentos con propiedades antiinflamatorias, reducen el riesgo de cáncer relacionado con bacterias que promueven la carcinogénesis a nivel gastrointestinal y promueven una modificación saludable de la microbiota intestinal.

Tabla 3A. Dietary Patterns and Risk of Colorectal Cancer Subtypes Classified by <i>Fusobacterium nucleatum</i> in Tumor Tissue		
Autor principal	Mehta RS. et al (2017) (32)	
Tipo de estudio	Estudio de cohortes prospectivo	
Ámbito	<i>Lugar</i>	EEUU
	<i>Duración</i>	32 años el NHS (1980-2012) y 26 años el HPFS (1986-2012)
	<i>Población de estudio</i>	137217 participantes procedentes de dos estudios de cohortes prospectivos 86768 mujeres de 30-50 años en la inclusión del NHS (40) 47449 hombres de 40-75 años en la inclusión del HPFS (25)
Objetivo	Probar la hipótesis de que existe una asociación inversa entre una dieta rica en cereales integrales y fibra dietética y el riesgo de aparición de CCR rico en <i>Fusobacterium nucleatum</i> en tejido tumoral (el cual contribuye a la carcinogénesis colorrectal modulando la inmunidad)	
Métodos	<i>Dieta/alimentos estudiados</i>	Dieta prudente: rica en frutas, vegetales, legumbres y cereales integrales. vs Dieta occidental: rica en carnes rojas y procesadas, dulces y cereales refinados.
	<i>Diseño del estudio</i>	Se evaluó la ingesta promedio de alimentos de los participantes a través de cuestionarios semicuantitativos de frecuencia de alimentos previamente validados realizados entre 1980 y 2010 (42) y se dividió la muestra en los dos patrones dietéticos señalados previamente (prudente vs occidental).
	<i>Variables</i>	Se recogieron casos incidentes de CCR con muestras de tejido tumoral disponibles para realización de estudio genético de ADN de <i>Fusobacterium nucleatum</i> .
Análisis de datos	<i>Resultados</i>	Se documentaron un total de 1019 casos de CCR con muestras de tejido tumoral disponibles para <i>F. nucleatum</i> (12% FN ⁺ y 88% FN ⁻). Se observó una tendencia * a ↑ riesgo de CCR en la dieta occidental. Heterogeneidad * para CCR FN ⁺ y FN ⁻ en la dieta occidental. La dieta prudente se asoció con ↓ ✓ del riesgo de CCR FN ⁺ , pero no con CCR FN ⁻ . No se observaron diferencias significativas según los grupos dietéticos (vegetales, legumbres, frutas y cereales integrales), pero si una heterogeneidad * para la fibra dietética (no para grasas ni proteínas)
	<i>Limitaciones</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Posibles sesgos por pérdidas de seguimiento y de confusión. - Datos dietéticos derivados de cuestionarios autoadministrados, sujetos a errores de medición. - El tipo de muestras de tejido empleadas pueden haber influido en el rendimiento del ensayo para la detección de ADN de <i>F. nucleatum</i>. - No todos los CCR incidentes tenían muestras de tejido tumoral. - Validez externa limitada. - Sólo se estudia la asociación de estos patrones dietéticos con un único componente de la microbiota intestinal.
Conclusiones	Las dietas ricas en cereales integrales y fibra dietética se asocian con un menor riesgo de aparición de CCR FN ⁺ , pero no FN ⁻ .	
Pie de tabla: ↑: Mayor/aumento. ↓: Menor/reducción. ✓: SI estadísticamente significativa. *: NO estadísticamente significativa. CCR: cáncer colorrectal. FN ⁺ : <i>Fusobacterium nucleatum</i> positivo. FN ⁻ : <i>Fusobacterium nucleatum</i> negativo. HPFS: Health Professionals Follow-up study. NHS: Nurses Health Study. Vs: versus.		

Tabla 3B. Diets That Promote Colon Inflammation Associate With Risk of Colorectal Carcinomas That Contain <i>Fusobacterium nucleatum</i>		
Autor principal	Liu L. et al (2018) (33)	
Tipo de estudio	Estudio de cohortes prospectivo	
Ámbito	<i>Lugar</i>	EEUU
	<i>Duración</i>	28 años el NHS (1984-2012) y 26 años el HPFS (1986-2012)
	<i>Población de estudio</i>	124433 participantes procedentes de dos estudios de cohortes prospectivos 77017 mujeres de 30-50 años en la inclusión del NHS (40) 47416 hombres de 40-75 años en la inclusión del HPFS (25)
Objetivo	Investigar la asociación entre dietas que promueven un ambiente inflamatorio y el riesgo de CCR con o sin presencia de <i>Fusobacterium nucleatum</i> en el tejido tumoral.	
Métodos	<i>Dieta/alimentos estudiados</i>	Dietas inflamatorias
	<i>Diseño del estudio</i>	Los efectos inflamatorios de las dietas (recogidas en cuestionarios dietéticos autoadministrados en las cohortes de cada estudio) se estimaron en función de la puntuación del patrón inflamatorio dietético empírico (EDIP) (43), compuesto por 18 ítems (carne procesada, carne roja, casquería, pescado, hortalizas no hoja verde o amarillo oscuro, cereales refinados, bebidas de alto contenido energético y bajo contenido energético, tomates, cerveza, vino, té, café, hortalizas de hoja verde, hortalizas de hoja amarillo oscuro, snacks, zumo de frutas y pizza)
	<i>Variables</i>	Se recogieron casos incidentes de CCR con muestras de tejido tumoral disponibles para realización de estudio genético de ADN de <i>Fusobacterium nucleatum</i> .
Análisis de datos	<i>Resultados</i>	Se documentaron un total de 951 casos de CCR con muestras de tejido tumoral disponibles para <i>F. nucleatum</i> (12% FN ⁺ y 88% FN ⁻). Se observó una asociación ✓ entre dietas inflamatorias según puntuación del cuestionario EPID y ↑ del riesgo de CCR FN ⁺ . No se observó asociación entre dietas inflamatorias y CCR FN ⁻ .
	<i>Limitaciones</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Posibles sesgos por pérdidas de seguimiento. - Número de casos de CCR FN⁺ bajo. - No todos los CCR incidentes tenían muestras de tejido tumoral. - Validez externa limitada - Datos dietéticos derivados de cuestionarios autoadministrados, sujetos a errores de medición. - Sólo se estudia la asociación de estos patrones dietéticos con un único componente de la microbiota intestinal.
Conclusiones	Las dietas inflamatorias se asocian con ↑ del riesgo de CCR FN ⁺ , pero no con CCR FN ⁻ , lo que sugiere que la inflamación intestinal relacionada con la dieta altera la microbiota favoreciendo la carcinogénesis colorrectal.	
Pie de tabla: ↑: Mayor/aumento. ✓: SI estadísticamente significativa. CCR: cáncer colorrectal. FN ⁺ : <i>Fusobacterium nucleatum</i> positivo. FN ⁻ : <i>Fusobacterium nucleatum</i> negativo. HPFS: Health Professionals Follow-up study. NHS: Nurses Health Study. Vs: versus.		

Tabla 3C. Association between dietary intake and the prevalence of tumourigenic bacteria in the gut microbiota of middle-aged Japanese adults		
Autor principal	Watanabe D. et al (2020) (34)	
Tipo de estudio	Estudio transversal	
Ámbito	<i>Lugar</i>	Área metropolitana de Tokio (Japón)
	<i>Duración</i>	Septiembre/2015-Diciembre/2017.
	<i>Población de estudio</i>	223 participantes (procedentes de la cohorte del estudio NEXIS) 60=muestra fecal con pks ⁺ E. coli. 163=muestra fecal con pks ⁻ E. coli.
Objetivo	Examinar la relación entre la ingesta dietética y la prevalencia de pks ⁺ E. coli (factor de riesgo de CCR) en heces en individuos japoneses sanos.	
Métodos	<i>Dieta/alimentos estudiados</i>	Dieta habitual en Japón, según la encuesta nacional de salud y nutrición.
	<i>Diseño del estudio</i>	Estudio exploratorio que evalúa la relación entre la dieta de los participantes y la presencia de pks ⁺ E. coli en sus heces.
	<i>Variables</i>	Ingesta dietética → cuestionario autoadministrado previamente validado (BDHQ) (44), con 58 alimentos y bebidas consumidos durante 16 días del mes anterior a su inclusión en el estudio. Presencia de pks⁺ E. coli en muestras de heces → empleando PCR.
Análisis de datos	<i>Resultados</i>	Se observó un consumo ✓ ↓ de té verde y manganeso en el grupo de participantes con muestra fecal con pks ⁺ E. coli. Las muestras fecales con pks ⁺ E. coli fueron ↑ ✓ en hombres.
	<i>Limitaciones</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Al ser un estudio transversal no se puede inferir si existe una relación causal directa y temporal entre la ingesta dietética y la prevalencia de pks⁺ E. coli. - Posible sesgo de selección, por una ↑ conciencia de salud en los participantes del estudio NEXIS que en la población general. - Sesgo del voluntario, debido a una tasa de participación baja. - Validez externa limitada. - Las ingestas de alimentos y bebidas estimadas por BDHQ no han sido completamente validadas contra biomarcadores objetivos.
Conclusiones	Existe relación entre la ingesta de té verde y manganeso y la presencia de pks ⁺ E. coli.	
Pie de tabla: ↑: Mayor/aumento. ✓: SI estadísticamente significativa. BDHQ: brief-type self-administered diet history questionnaire. CCR: cáncer colorrectal. NEXIS: Nutrition and Exercise Intervention Study. PCR: reacción en cadena de la polimerasa. pks ⁺ E. coli: Escherichia coli que contiene policétido sintasa. Pks ⁻ E. coli: Escherichia coli que no contiene policétido sintasa.		

Tabla 3D. Effects of a Rice Bran Dietary Intervention on the Composition of the Intestinal Microbiota of Adults with a High Risk of Colorectal Cancer: A Pilot Randomised-Controlled Trial		
Autor principal	So WKW. et al (2021) (23)	
Tipo de estudio	Estudio controlado aleatorizado doble ciego.	
Ámbito	<i>Lugar</i>	Hong Kong
	<i>Duración</i>	Reclutamiento: Enero-Abril/2020. Intervención: 24 semanas. Seguimiento: 24 semanas.
	<i>Población de estudio</i>	39 participantes (adultos sanos con ↑ riesgo de CCR según el sistema de puntuación de la herramienta de detección colorrectal de Asia-Pacífico) (45) 19=grupo intervención 20=grupo control
Objetivo	Evaluar los efectos de una intervención dietética con salvado de arroz sobre la composición de la microbiota intestinal de sujetos sanos con ↑ riesgo de CCR.	
Métodos	<i>Dieta/alimentos estudiados</i>	Salvado de arroz.
	<i>Diseño del estudio</i>	Se randomizó a consumir oralmente: - Grupo intervención: 30 gramos de salvado de arroz al día durante 24 semanas. - Grupo control: 30 gramos de polvo de arroz al día durante 24 semanas.
	<i>Variables</i>	Determinación de la composición bacteriana en muestras fecales basales y tras las 24 semanas de intervención. Tasa de cumplimiento y eventos adversos.
Análisis de datos	<i>Resultados</i>	El consumo de salvado de arroz se asoció con un ↑ ✓ de <i>Firmicutes</i> y <i>Lactobacillus</i> a nivel intestinal. Se observó una tendencia * a ↑ la relación <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> , y a la abundancia intestinal de <i>Prevotella_9</i> y <i>Lactobacillales</i> y <i>Bifidobacterias</i> que promueven la salud. No se observó ningún efecto sobre la diversidad bacteriana.
	<i>Limitaciones</i>	- Tamaño muestral reducido que no proporciona suficiente poder estadístico para obtener conclusiones firmes. - Sólo se realizaron medias basales y al finalizar la intervención, lo que limita la capacidad de evaluar cambios longitudinales a lo largo de la intervención. - Validez externa limitada. - Tasa de cumplimiento de la intervención <100%. - Posible efecto confusor de otros nutrientes no evaluados en los resultados.
Conclusiones	Es factible realizar una intervención dietética con salvado de arroz durante 24 semanas y esta se asocia con una modificación de la microbiota intestinal que promueve la salud.	
Pie de tabla: ↑: Mayor/aumento. ✓: SI estadísticamente significativa. *: NO estadísticamente significativa. CCR: cáncer colorrectal.		

Tabla 3E. A Dietary Intervention High in Green Leafy Vegetables Reduces Oxidative DNA Damage in Adults at Increased Risk of Colorectal Cancer: Biological Outcomes of the Randomized Controlled Meat and Three Greens (M3G) Feasibility Trial		
Autor principal	Frugé AD. et al (2021) (24)	
Tipo de estudio	Estudio cruzado controlado aleatorizado.	
Ámbito	<i>Lugar</i>	Alabama (EEUU)
	<i>Duración</i>	Reclutamiento: Julio-Septiembre/2018. Intervención: 4 semanas. Seguimiento: 12 semanas.
	<i>Población de estudio</i>	50 participantes 26=grupo intervención inmediato 24=grupo intervención demorado
Objetivo	Determinar los resultados biológicos relevantes en términos de inflamación, cambios en la microbiota y daño oxidativo del ADN para la ↓ del riesgo de CCR relacionados con el aumento en el consumo de verduras de hoja verde.	
Métodos	<i>Dieta/alimentos estudiados</i>	Verduras de hoja verde.
	<i>Diseño del estudio</i>	Se randomizó a consumir durante 4 semanas (período de intervención) una taza de verduras de hoja verde diaria junto con su dieta habitual y 8 semanas su dieta habitual únicamente. - Grupo intervención inmediato : período de intervención las 4 primeras semanas de las 12 de estudio - Grupo intervención demorado : período de intervención las 4 últimas semanas de las 12 de estudio
	<i>Variables</i>	Biomarcadores sanguíneos → vitamina K1, 8OhdG, TNF α , IL-6, PCR. Muestras fecales → 8OhdG y diversidad bacteriana.
Análisis de datos	<i>Resultados</i>	Se observó un ↑ ✓ de la vitamina K1 en sangre y una ↓ ✓ del TNF α y la 8OhdG circulante y fecal durante el período de intervención en comparación con los períodos de control. Diferencias * en la diversidad de la microbiota fecal y la abundancia relativa de los principales taxones entre los períodos de estudio.
	<i>Limitaciones</i>	- Resultados exploratorios debido al pequeño tamaño muestral. - Tasa de cumplimiento de la intervención <100%. - Validez externa limitada. - Método de medida del 8OhdG con sensibilidad limitada, por lo que sus resultados deben ser interpretados con cautela.
Conclusiones	Existen potenciales beneficios a la hora de ↓ el riesgo de CCR en adultos de ↑ riesgo si se ↑ el consumo de vegetales de hoja verde.	
Pie de tabla: ↑: Mayor/aumento. ↓: Menor/reducción. ✓: SI estadísticamente significativa. *: NO estadísticamente significativa. 8OhdG: 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina. ADN: ácido desoxirribonucleico. CCR: cáncer colorrectal. IL-6: interleuquina 6. PCR: proteína C reactiva. TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.		

B) Empleo de probióticos durante el tratamiento quimioterápico del cáncer gastrointestinal

En este subapartado se muestran los resultados de los estudios que evalúan los efectos de suplementar con probióticos o simbióticos a pacientes con cáncer gastrointestinal que van a someterse a tratamiento de quimioterapia (25) (26). Ambos estudios muestran resultados beneficiosos con esta suplementación.

Tabla 3F. Strain-specific probiotic (microbial cell preparation) and omega-3 fatty acid in modulating quality of life and inflammatory markers in colorectal cancer patients: a randomized controlled trial.		
Autor principal	Golikhalkhali B. et al (2018) (25)	
Tipo de estudio	Estudio aleatorizado doble ciego	
Ámbito	<i>Lugar</i>	University of Malaya Medical Centre (Malasia)
	<i>Duración</i>	Intervención: 8 semanas. Seguimiento: 6 meses.
	<i>Población de estudio</i>	140 individuos con CCR histológica o citológicamente confirmado, tratados con QMT (esquema XELOX: oxaliplatino intravenoso 130 mg/m ² durante 120 minutos el día 1 y capecitabina oral 1000 mg/m ² en los días 1-14 cada 3 semanas) 70=grupo intervención 70=grupo control
Objetivo	Determinar el efecto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 y probióticos en la calidad de vida, los efectos secundarios de la quimioterapia y los marcadores inflamatorios en pacientes con cáncer colorrectal a tratamiento con quimioterapia.	
Métodos	<i>Probióticos estudiados</i>	Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus lactis, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum and Bifidobacterium infantis
	<i>Diseño del estudio</i>	Se randomizó a recibir por vía oral: - Grupo intervención: 2 bolsas/día de probiótico compuesto por 30 billones de UFC durante 4 semanas y 2 gramos/día de ácidos grasos omega-3 (700 mg de EPA y DHA) durante 8 semanas - Grupo control: placebo
	<i>Variables</i>	Variables confusoras (evaluadas para determinar que ambos grupos no presentaban diferencias significativas): Índices antropométricos, estado funcional del músculo, evaluaciones dietéticas (cuestionario), tasa metabólica basal, composición corporal y gasto energético y actividad física. Evaluación de la calidad de vida → EORTC QLQ, que incorpora 9 escalas de elementos múltiples: 5 funcionales (física, de rol, cognitiva, emocional y social); 3 de síntomas (fatiga, dolor y náuseas y vómitos) y 1 global de salud y calidad de vida. Efectos secundarios de la QMT → se evaluaron con base en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos v3.0 Marcadores inflamatorios → determinación sanguínea de concentraciones de IL-6, TNF-α y PCR.
Análisis de datos	<i>Resultados</i>	La administración de probióticos se asoció con un ↑ en la calidad de vida y una ↓ ✓ de la IL-6 y de algunos efectos secundarios de la QMT (náuseas, vómitos y diarrea).
	<i>Limitaciones</i>	- No se registraron los efectos secundarios de la QMT desde el inicio de la misma, sino 1 mes después del inicio del tratamiento y la administración de los suplementos (muestras de tratamiento o placebo), lo que limita la comparación. - No se evaluaron los cambios de la suplementación con el probiótico y los ácidos grasos omega-3 en la composición de la flora bacteriana intestinal.
Conclusiones	La suplementación combinada de probióticos y ácidos grasos omega-3 puede tener utilidad como tratamiento adyuvante en pacientes con CCR que reciben QMT al mejorar su calidad de vida, ↓ ciertos biomarcadores inflamatorios y aliviar algunos de los efectos secundarios del tratamiento.	
Pie de tabla: ↑: Mayor/aumento. ↓: Menor/reducción. ✓: SI estadísticamente significativa. CCR: cáncer colorrectal. Cx: cirugía. DHA: ácido docosahexaenoico. EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire. EPA: ácido eicosapentaenoico. IL-6: interleuquina 6. PCR: proteína C reactiva. QMT: quimioterapia. TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa. UFC: unidades formadoras de colonias.		

Tabla 3G. Impact of synbiotics treatment on bacteremia induced during neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer: A randomised controlled trial		
Autor principal	Fukaya M. et al (2021) (26)	
Tipo de estudio	Estudio aleatorizado controlado. Este estudio no fue simple ni doble ciego, y no se usó placebo en el grupo de control	
Ámbito	<i>Lugar</i>	Nagoya University Hospital (Japón)
	<i>Duración</i>	Reclutamiento: Noviembre/2012-Marzo/2016.
	<i>Población de estudio</i>	42 individuos con Ca. esofágico tratado con QMT neoadyuvante (cisplatino 80 mg/m ² los días 1 y 22 y 5-fluouracilo 800 mg/m ² los días 1-5 y 22 al 26; en algunos pacientes se administró RDT 40 Gy sobre el tumor + cisplatino 70 mg/m ² los días 1 y 22 y 5-fluouracilo 700 mg/m ² los días 1-4 y 22 al 25) + Cx (4-5 semanas tras completar la QMT) 20=grupo intervención 22=grupo control
Objetivo	Determinar si la administración de QMT neoadyuvante para el Ca. de esófago induce translocación bacteriana e investigar si el tratamiento con simbióticos puede prevenirla durante el tratamiento con QMT y la posterior Cx.	
Métodos	<i>Probióticos estudiados</i>	Lactocaseibacillus paracasei (anteriormente denominado Lactobacillus casei) y Bifidobacterium breve.
	<i>Diseño del estudio</i>	Se randomizó a recibir por vía oral o enteral: - Grupo intervención: desde 7 días antes del inicio de la QMT hasta 1 día antes de la cirugía un simbiótico compuesto por 4.95 gramos de galacto-oligosacáridos y un probiótico con 4x10 ¹⁰ <i>Lactocaseibacillus paracasei</i> vivos y 1x10 ¹⁰ <i>Bifidobacterium breve</i> vivos. - Grupo control: dieta habitual.
	<i>Variables</i>	Detección de bacterias en sangre y ganglios linfáticos mesentéricos → Las bacterias examinadas incluían anaerobios obligados (<i>Clostridium coccoides</i> , subgrupo <i>Clostridium leptum</i> , grupo <i>Bacteroides fragilis</i> , grupo <i>Atopobium</i> , <i>Prevotella</i> y <i>Clostridium perfringens</i>), anaerobios facultativos (<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Streptococcus</i> y <i>Staphylococcus</i>) y aerobios (<i>Pseudomonas</i>). Se detectaron mediante RT-qPCR; número mínimo detectable de 1 célula bacteriana por 1 ml de sangre o 5 células bacterianas por 1 g de muestras de ganglios linfáticos mesentéricos. Efectos secundarios durante la QMT → se evaluaron utilizando los criterios de terminología común para eventos adversos v5.0 del Instituto Nacional del Cáncer. Detección de bacterias en muestras fecales y concentraciones de ácidos orgánicos fecales y pH
Análisis de datos	<i>Resultados</i>	La administración de simbióticos se asoció con una ↓ ✓ de la traslocación bacteriana durante la QMT neoadyuvante y Cx de Ca. Esofágico (<i>enterobacterias</i> y <i>enterococcus</i> en muestras sanguíneas, de origen intestinal), así como de la toxicidad GI ≥ grado 3 durante la QMT. Se objetivaron cambios en la flora bacteriana (↑ <i>L. paracasei</i> y <i>B. breves</i> y ↓ <i>Enterobacteriaceae</i> y <i>Staphylococcus</i> en el grupo intervención) y en las concentraciones de ácidos orgánicos fecales (↑ ácido acético en el grupo intervención)
	<i>Limitaciones</i>	- Número de pacientes pequeño. - Para la detección de bacterias en las muestras de sangre o en los ganglios linfáticos mesentéricos se emplearon sistemas de detección de bacterias altamente sensibles, y la cantidad detectada fue pequeña. No queda determinado que estas bacterias sean responsables de la sintomatología durante la QMT. - Algunos pacientes del estudio recibieron RDT junto con la QMT (7 en el grupo control y 4 en el grupo intervención), no quedando esclarecido si la RDT administrada en estos pacientes tuvo impacto en la traslocación bacteriana.
Conclusiones	La administración de simbióticos en pacientes con Ca de esófago sometidos a QMT neoadyuvante y posterior esofagectomía previenen la traslocación bacteriana provocada por estos procedimientos, ↓ la toxicidad GI durante la QMT. Se postula que la administración de simbióticos puede generar un microambiente intestinal favorable que permita que los pacientes toleren mejor la QMT y Cx altamente invasiva.	
Pie de tabla: ↑: Mayor/aumento. ↓: Menor/reducción. ✓: Si estadísticamente significativa. Ca: cáncer. Cx: cirugía. GI: gastrointestinal. Gy: Grays. QMT: quimioterapia. RDT: radioterapia. RTqPCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real		

C) Empleo de probióticos antes del tratamiento quirúrgico del cáncer gastrointestinal

En esta tercera parte se muestran los estudios que evalúan los resultados de suplementar con probióticos o simbióticos antes de la cirugía del cáncer gastrointestinal (27) (28). Ambos concluyen que existe beneficio en resultados a corto plazo de suplementar preoperatoriamente a estos pacientes.

Tabla 3H. Impact of the preoperative use of synbiotics in colorectal cancer patients: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study

Autor principal	Polakowski CB. et al (2019) (27)	
Tipo de estudio	Estudio prospectivo aleatorizado doble ciego	
Ámbito	<i>Lugar</i>	Erasto Gaertner Cancer Hospital (Brasil)
	<i>Duración</i>	Intervención: 7 días. Seguimiento: hasta 30 días post-Cx.
	<i>Población de estudio</i>	73 participantes con diagnóstico de CCR cuyo tratamiento de primera línea será Cx de resección (se excluyen pacientes que hayan recibido QMT o RDT previas) 36=grupo intervención 37=grupo control
Objetivo	Evaluar el efecto de la administración preoperatoria de simbióticos en la respuesta inflamatoria y en la morbimortalidad postoperatoria en pacientes con CCR tratados con Cx.	
Métodos	<i>Probióticos estudiados</i>	Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus casei and Bifidobacterium lactis
	<i>Diseño del estudio</i>	Se randomizó a los pacientes a recibir desde 7 días antes hasta el día previo a la cirugía, por vía oral 2 veces/día: - Grupo intervención: simbiótico compuesto por 6 gramos de fructooligosacáridos y 10 ⁹ UFC mezcla de Lactobacillus y Bifidobacterium. - Grupo control: placebo (maltodextrina)
	<i>Variables</i>	Inicio de la intervención: Evaluación del estado nutricional → IMC y %pérdida de peso (en los 6 meses pre-Cx) Pruebas bioquímicas (día 8 preCx y día previo a la Cx): PCR, IL-6, albúmina sérica y transferrina. Post-Cx: Ocurrencia de infecciones o complicaciones no infecciosas Duración de la estancia hospitalaria Uso de antibióticos Función intestinal Ingesta de fibra Mortalidad a los 30 días
Análisis de datos	<i>Resultados</i>	La administración de simbióticos pre-Cx se asoció con una ↓ ✓ del estado inflamatorio (niveles sanguíneos de IL-6 y PCR), la duración de la hospitalización y las complicaciones infecciosas y el empleo de antibióticos post Cx. Diferencias * de complicaciones no infecciosas y mortalidad post Cx.
	<i>Limitaciones</i>	- Número de pacientes pequeño. - No se realizó una evaluación microbiológica para determinar cómo se modificó la flora intestinal. - La administración de simbióticos se limitó al período preoperatorio, por lo que no se conoce si la flora intestinal permaneció modulada en el período postoperatorio y durante cuánto tiempo.
Conclusiones	El uso de simbióticos (combinación de probióticos con prebióticos) una semana antes de la Cx de resección en pacientes con CCR atenúa el estado inflamatorio, estimula la función intestinal y se asocia con ↓ en la morbilidad, estancia hospitalaria y empleo de antibióticos tras la Cx.	
Pie de tabla: ↓: Menor/reducción. ✓: SI estadísticamente significativa. *: NO estadísticamente significativa. CCR: cáncer colorrectal. Cx: cirugía. IMC: índice de masa corporal. IL-6: interleuquina 6. PCR: proteína C reactiva. QMT: quimioterapia. RDT: radioterapia. UFC: unidades formadoras de colonias.		

Tabla 3l. Effect of perioperative probiotic supplements on postoperative shortterm outcomes in gastric cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: A double-blind, randomized controlled trial		
Autor principal	Liu G. et al (2022) (28)	
Tipo de estudio	Estudio controlado aleatorizado doble ciego	
Ámbito	<i>Lugar</i>	Department of Gastrointestinal Surgery, the Affiliated Hospital of Qingdao University (China)
	<i>Duración</i>	Reclutamiento: Agosto/2020-Junio/2021. Intervención: 2 semanas. Seguimiento: 30 días tras la Cx.
	<i>Población de estudio</i>	66 participantes con adenocarcinoma gástrico tratado con QMT neoadyuvante (esquemas SOX, FLOT o XELOX) 3 semanas antes de una Cx mínimamente invasiva 33=grupo intervención 33=grupo control
Objetivo	Investigar el efecto de los probióticos sobre las infecciones y otros resultados clínicos postoperatorios a corto plazo en pacientes con Ca. gástrico que reciben QMT neoadyuvante.	
Métodos	<i>Probióticos estudiados</i>	Bifidobacterium longum, Lactobacillus acidophilus, and Enterococcus faecalis
	<i>Diseño del estudio</i>	Se randomizó a los pacientes a recibir desde 1 semana antes hasta 7 días después (o hasta el alta hospitalaria si era en menos de 7 días) 3 cápsulas por vía oral 2 veces/día: - Grupo intervención: 1*10 ⁷ UFC de una mezcla de Lactobacillus, Bifidobacterium y Enterococcus. - Grupo control: placebo
	<i>Variables</i>	Infecciones postoperatorias y otras complicaciones → estancia hospitalaria, mortalidad y reingreso a 30 días. Pruebas bioquímicas → leucocitos, %neutrófilos, PCR y PCT, determinados los días 1, 3 y 5 post-Cx. Temperatura corporal postoperatoria Función intestinal
Análisis de datos	<i>Resultados</i>	La administración de probióticos se asoció con una ↓ ✓ de las infecciones postoperatorias, estancia hospitalaria e índices inflamatorios (leucocitos, %neutrófilos, temperatura corporal, PCR y PCT) y una mejoría ✓ de la recuperación de la función intestinal.
	<i>Limitaciones</i>	- Número pequeño de pacientes - No se determina la composición, dosis y duración ideal de la administración de probióticos. - No se puede determinar cuál es el mecanismo subyacente del efecto observado con los probióticos. - No permite evaluar el significado pronóstico de los resultados clínicos postoperatorios favorables objetivados dado su corto periodo de seguimiento.
Conclusiones	La administración de probióticos perioperatorios ↓ la infección posoperatoria, mejora los resultados clínicos a corto plazo y ↓ el nivel de indicadores inflamatorios en pacientes con Ca. gástrico que reciben QMT neoadyuvante	
Pie de tabla: ↓: Menor/reducción. ✓: SI estadísticamente significativa. Ca.: cáncer. Cx: cirugía. FLOT: docetaxel, oxaliplatino, leucovorina, 5-fluouracilo. PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. QMT: quimioterapia. SOX: oxaliplatino, S-1. UFC: unidades formadoras de colonias. XELOX: oxaliplatino, capecitabina.		

D) Empleo de probióticos tras el tratamiento quirúrgico del cáncer gastrointestinal

Por último, se muestran los estudios que evalúan los resultados de suplementar con probióticos tras la cirugía del cáncer gastrointestinal (29) (30) (31). Son un total de 3 estudios que concluyen que es seguro administrar estos preparados tras una cirugía de cáncer gastrointestinal y es beneficioso en términos de reducción de complicaciones y recuperación de la función intestinal.

Tabla 3J. A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer		
Autor principal	Zaharuddin L. et al (2019) (29)	
Tipo de estudio	Estudio controlado aleatorizado doble ciego	
Ámbito	<i>Lugar</i>	Universiti Kebangsaan Malaysia Medical Centre (Malasia)
	<i>Duración</i>	Reclutamiento: Octubre/2016-Mayo/2018. Intervención: 6 meses. Seguimiento: 6 meses.
	<i>Población de estudio</i>	52 participantes con CCR tratado con Cx 27=grupo intervención 25=grupo control
Objetivo	Investigar el efecto del consumo durante 6 meses de probióticos sobre las citoquinas circulatorias y eventos clínicos en pacientes con cáncer colorrectal postquirúrgico.	
Métodos	<i>Probióticos estudiados</i>	Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus lactis, Lactobacillus casei, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium bifidum and Bifidobacterium infantis
	<i>Diseño del estudio</i>	Se randomizó a los pacientes a recibir a las 4 semanas tras la Cx por vía oral 2 veces/día durante 6 meses: - Grupo intervención: 30 mil millones de UFC de una mezcla de seis cepas viables de Lactobacillus y Bifidobacterium. - Grupo control: placebo
	<i>Variables</i>	Pruebas bioquímicas → citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-17C e IL-22) Diarrea inducida por QMT → gravedad basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos versión 3.0
Análisis de datos	<i>Resultados</i>	La administración de probióticos se asoció con una ↓ ✓ de citoquinas proinflamatorias en muestra sanguínea, salvo el IFN- γ No se objetivan diferencias en la aparición de diarrea inducida por QMT ni en su severidad.
	<i>Limitaciones</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Número de pacientes pequeño. - No se realizó una evaluación microbiológica para determinar cómo se modificó la flora intestinal. - La evidencia sobre los efectos en la diarrea inducida por la QMT es limitada al recibir dicho tratamiento una proporción muy pequeña de los pacientes del estudio.
Conclusiones	Este estudio proporciona evidencia de que el consumo de probióticos es seguro en pacientes con CCR tratado con Cx, previene las complicaciones postquirúrgicas y tiene efectos “inmunobióticos”, ↓ el nivel de citoquinas proinflamatorias al modificar el microambiente intestinal.	
Pie de tabla: ↓: Menor/reducción. ✓: SI estadísticamente significativa. IFN- γ : interferón gamma. CCR: cáncer colorrectal. Cx: cirugía. IL: interleuquina. PCR: proteína C reactiva. QMT: quimioterapia. TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa. UFC: unidades formadoras de colonias.		

Tabla 3K. Usage of Probiotics and its Clinical Significance at Surgically Treated Patients Suffering from Colorectal Carcinoma		
Autor principal	Bajramagic S. et al (2019) (30)	
Tipo de estudio	Estudio prospectivo controlado aleatorizado	
Ámbito	<i>Lugar</i>	Clinic of General and Abdominal Surgery of the UCCS (Sarajevo)
	<i>Duración</i>	Reclutamiento: Enero-Diciembre/2017. Intervención: 12 meses. Seguimiento: 12 meses.
	<i>Población de estudio</i>	78 participantes con CCR tratado con Cx seguida de QMT±RDT 39=grupo intervención 39=grupo control
Objetivo	Demostrar el posible impacto de la administración de probióticos en los resultados del tratamiento a un año en pacientes tratados por adenocarcinoma colorrectal	
Métodos	<i>Probióticos estudiados</i>	Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium lactis, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium breve, Streptococcus thermophilus
	<i>Diseño del estudio</i>	Se randomizó a los pacientes a: - Grupo intervención: recibir a los 3 días tras la Cx por vía oral un probiótico con 8 UFC (mezcla de Lactobacillus, Bifidobacterium y Streptococcus) siguiendo un esquema 2x1 durante 30 días, seguido de 1x1 que dura dos semanas cada mes hasta un año. - Grupo control: no se trata con probióticos de forma rutinaria
	<i>Variables</i>	Complicaciones post-Cx → ileo, absceso intraabdominal, infección de la herida quirúrgica, dehiscencia de la anastomosis Mortalidad a 12 meses
Análisis de datos	<i>Resultados</i>	La administración de probióticos se asoció con una ↓ ✓ de la estancia hospitalaria y la aparición de ileo como complicación postoperatoria. También mostró una tendencia * a ↓ tasa de complicaciones postoperatorias y de mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses post Cx.
	<i>Limitaciones</i>	- Número de pacientes pequeño. - No se realizó una evaluación microbiológica para determinar cómo se modificó la flora intestinal. - Dado el pequeño tamaño muestral, la ↓ de la mayoría de complicaciones observada en el grupo de intervención no alcanza la significación estadística.
Conclusiones	Hay un beneficio significativo de administrar probióticos en pacientes tratados quirúrgicamente por CCR ↓ las complicaciones postoperatorias.	
Pie de tabla: ↓: Menor/reducción. ✓: SI estadísticamente significativa. *: NO estadísticamente significativa. CCR: cáncer colorrectal. Cx: cirugía. QMT: quimioterapia. RDT: radioterapia. UFC: unidades formadoras de colonias.		

Tabla 3L. Does early postoperative enteral ecoimmunonutrition enhance intestinal function in gastric cancer?		
Autor principal	Xu R. et al (2020) (31)	
Tipo de estudio	Estudio prospectivo controlado aleatorizado	
Ámbito	<i>Lugar</i>	Sichuan Cancer Hospital (China)
	<i>Duración</i>	Reclutamiento: Junio/2018-Junio/2019. Intervención: 7 días. Seguimiento: 7 días.
	<i>Población de estudio</i>	60 participantes con Ca. gástrico tratado con Cx (gastrectomía radical + linfadenectomía) 30=grupo intervención 30=grupo control
Objetivo	Evaluar el efecto de la ecoimmunonutrición en Ca. Gástrico en el periodo postoperatorio	
Métodos	<i>Probióticos estudiados</i>	Bifidobacterium y Lactobacillus.
	<i>Diseño del estudio</i>	Se randomizó a los pacientes a recibir a las 8 horas tras la Cx: - Grupo intervención: ecoimmunonutrición (nutrición enteral que implica probióticos y nutrientes inmunes). - Grupo control: nutrición enteral estándar
	<i>Variables</i>	Estado nutricional → peso del paciente y medición en sangre de albúmina, pre-albúmina y Hb Función inmunológica → linfocitos CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 ⁺ y HLA-DR Reacción inflamatoria → medición en sangre de %neutrófilos, plaquetas, PCR y PCT. Variables clínicas → duración de la hospitalización, tiempo hasta la primera evacuación y primer flato y complicaciones postoperatorias durante la hospitalización (definidas según los criterios establecidos por el American College of Chest Physicians)
Análisis de datos	<i>Resultados</i>	La administración de ecoimmunonutrición se asoció con una mejoría ✓ de la función inmunitaria (↑ concentraciones sanguíneas de CD4 ⁺), de la recuperación de la función intestinal (tiempo al primer flato) y una ↓ ✓ de la reacción inflamatoria (↓ concentración sanguínea de PCR) Diferencias ✖ en el estado nutricional o complicaciones en ambos grupos.
	<i>Limitaciones</i>	- Número de pacientes pequeño. - No se realizó una evaluación microbiológica para determinar cómo se modificó la flora intestinal.
Conclusiones	La ecoimmunonutrición enteral postoperatoria temprana mejoró significativamente la función inmunológica, ↓ la respuesta inflamatoria y facilitó la recuperación de la función intestinal en pacientes con Ca. gástrico sometidos a gastrectomía.	
Pie de tabla: ↑: Mayor/aumento. ↓: Menor/reducción. ✓: SI estadísticamente significativa. ✖: NO estadísticamente significativa. Ca.: cáncer. Cx: cirugía. Hb: hemoglobina. HLA-DR: leucocito isotipo antígeno-DR. PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina.		

6. Discusión

En la presente revisión se abordan diferentes aspectos relativos a la nutrición y el cáncer gastrointestinal, tanto en lo que a su patogénesis se refiere, como relacionados con el tratamiento del mismo, investigados a través del papel que ocupa en ambos procesos la microbiota intestinal.

La microbiota intestinal se puede clasificar en tres grupos en función de la influencia que ejerce en el organismo (46). Así, tenemos microbios beneficiosos, que ayudan a proteger la salud del tracto gastrointestinal mediante la producción de metabolitos provechosos; otros neutros, con un comportamiento dual, de tal forma que en la proporción normal dentro del cuerpo humano son beneficiosos para nuestra salud, pero si superan cierto número o se translocan a otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal pueden llegar a causar enfermedades; y por último, tendríamos los microbios patógenos, los cuales son dañinos debido a que secretan diferentes toxinas en el tracto gastrointestinal.

Una composición saludable de la microbiota intestinal, la denominada *eubiosis*, consiste en que los filos bacterianos dominantes en nuestro organismo correspondan a especies beneficiosas, siendo los *Bacteroidetes* y los *Firmicutes* los filos más frecuentes, perteneciendo a ambos aproximadamente el 90% del total de bacterias que forman nuestra microbiota, y repartiéndose el 10% restante entre *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* y *Actinobacteria* (47). Cuando esta proporción saludable de especies bacterianas sufre cualquier desequilibrio, aparece la denominada *disbiosis*, la cual se puede clasificar a su vez en tres tipos diferentes (48): (a) pérdida de microorganismos beneficiosos, (b) aumento del número de microorganismos patógenos y (c) reducción de la diversidad bacteriana en general. Estos tres tipos no son mutuamente excluyentes, de tal forma que pueden aparecer por separado o de forma combinada.

En los últimos años están surgiendo estudios y revisiones que evidencian que la alteraciones de la microbiota intestinal se asocian con una amplia gama de enfermedades, entre las que se incluyen varios tipos de neoplasias y, específicamente, el cáncer gastrointestinal (49) (50), habiéndose detectado un aumento del riesgo de este tipo de cáncer en relación con la presencia en la microbiota intestinal de algunas especies bacterianas individuales, como son el *Streptococcus bovis*, el *Fusobacterium nucleatum* (el cual está también presente en los adenomas, pudiendo ser un factor que

contribuya a la progresión de estos a carcinomas), el *Enterococcus faecalis*, la *Escherichia coli* o el *Peptostreptococcus anaerobius* (51).

Es por ello que cobra especial interés el conocer que factores ambientales, entre los que se incluyen los factores dietéticos, modulan la composición de la microbiota intestinal hacia una disbiosis predisponente al cáncer gastrointestinal. Por tanto, en la primera parte de esta revisión se evaluaron cinco estudios (23) (24) (32) (33) (34) que determinaban la influencia de determinados alimentos o patrones dietéticos en el riesgo de desarrollo de neoplasias del tracto gastrointestinal.

Ya en el año 2018, Tilg et al realizaron una revisión de este tema, detectando que la microbiota podría reflejar un “eslabón perdido” en la relación existente entre los patrones dietéticos y el cáncer gastrointestinal (52). Y, según el reciente estudio de Zhang et al (53), hasta un 38,3% de los casos de cáncer colorrectal diagnosticados en 2015 en Estados Unidos estaban relacionados con dietas pobres en cereales integrales y lácteos y ricas en carnes rojas y procesadas. Por tanto, en cierto sentido, podríamos hablar de que el cáncer gastrointestinal podría ser una enfermedad “prevenible” a través de cambios en los patrones dietéticos.

De forma global, los cinco estudios de esta primera parte de la revisión evidenciaron que el seguir una dieta rica en vegetales, frutas, legumbres y cereales integrales reduce el riesgo de cáncer gastrointestinal mediante la modulación de la microbiota intestinal hacia una composición más saludable. Así, tanto Mehta et al (32) como Liu et al (33) observaron que las dietas ricas en carnes rojas, dulces y, en general, alimentos que promueven la obesidad y la inflamación aumentaban el riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal relacionado con disbiosis por *Fusobacterium nucleatum*, el cual, como evidenció Castellarin et al (54) en su estudio de la mucosa de cánceres colorrectales, es una especie prevalente en dicha patología si se compara con la mucosa de controles sanos. Además, en el caso de encontrarse cantidades elevadas de este microorganismo en los tejidos neoplásicos de pacientes afectos de cáncer colorrectal, esto se asocia con un peor pronóstico y peores resultados clínicos, como encontró Mima et al en su estudio (55). Anteriormente, O’Keefe et al (56) habían demostrado también que la abundancia de este microorganismo a nivel intestinal aumentaba tras solamente dos semanas de seguimiento de una dieta alta en grasas y baja en fibra (dieta de estilo occidental), y, muy recientemente, Narii et al (57) evaluaron la asociación entre varios factores dietéticos y la presencia de *Fusobacterium nucleatum* fecal en adultos sanos sin antecedentes de cáncer colorrectal objetivando una asociación inversa significativa entre el consumo de lácteos y la presencia de *Fusobacterium nucleatum* en muestras

fecales. En el estudio de Frugé et al (24) incluido en esta revisión, aunque no se objetivaron cambios significativos en la diversidad de la microbiota intestinal, sí que se evidenció que el consumir vegetales de hoja verde reduce el riesgo de desarrollo de cáncer gastrointestinal al reducir la inflamación a ese nivel. Y es que actualmente la inflamación crónica es aceptada como un claro factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gastrointestinal (58).

Por su parte, Watanabe et al (34) estudiaron el efecto de la dieta sobre otro componente de la microbiota intestinal relacionado con el desarrollo de cáncer gastrointestinal, como es la *Escherichia coli policétido sintasa* + (*E. Coli pks+*). Aunque la *E. Coli* habitualmente es una bacteria no patogénica, existen cepas capaces de producir inflamación crónica o, en el caso de la *E. Coli pks+*, el péptido-policétido colibactina, una toxina capaz de entrar en las membranas celulares colónicas y llegar al núcleo de estas células dañando su ADN e induciendo la carcinogénesis (46). El papel patogénico de la *E. Coli* en el cáncer gastrointestinal fue respaldado por el estudio de Bonnet et al (59), en el que estudiaron con anatomía patológica el tejido de 50 pacientes con adenocarcinoma y 33 con diverticulosis, demostrando un aumento del nivel de *E. Coli* internalizado y asociado a la mucosa en las neoplasias en comparación con tejido normal. En el estudio de Watanabe et al incluido en esta revisión (34) se relacionó la presencia de *E. Coli pks+* con un menor consumo de té verde y manganeso. El consumo de té verde ya había demostrado previamente en el estudio de Kim et al (60) un efecto protector contra el desarrollo de cáncer colorrectal, independientemente de otros factores relacionados con el estilo de vida que modulan este riesgo, si se consume en grandes cantidades. Además, muy recientemente Arima et al (61) han relacionado también el seguir una dieta de estilo occidental con una mayor incidencia de cáncer colorrectal con abundante *E. Coli pks+* en el tejido tumoral, apoyando la potencial existencia de un vínculo entre los factores dietéticos, la composición de la microbiota intestinal y la carcinogénesis colorrectal.

Por último, en el estudio de So et al (23) se pone en relación el consumo de salvado de arroz en el contexto de una intervención dietética con cambios beneficiosos en la composición de la microbiota intestinal, evidenciando que tras 24 semanas de consumo de este alimento, junto con la dieta habitual, se lograban aumentar los niveles de especies microbianas beneficiosas como los *Firmicutes* y los *Lactobacillus*. De hecho, algunas especies de estos últimos, sobre todo las productoras de ácido láctico, se asociaron de forma significativa con un bajo riesgo de cáncer de colon en un estudio clásico de Moore et al (62). Así mismo, Rehman et al (63) en un muy reciente estudio realizado en ratas, demostró que la administración de *Lactobacillus acidophilus* puede

tener un potencial terapéutico atenuando la carcinogénesis a nivel gastrointestinal mediante el aumento de especies bacterianas beneficiosas y la reducción de especies patógenas.

Por tanto, en lo que se refiere a la relación entre la dieta, la microbiota intestinal y el cáncer gastrointestinal, podemos concluir que tanto los estudios incluidos en esta revisión como otras revisiones previamente realizadas coinciden en que la dieta que se consume actualmente en los países industrializados, también denominada como dieta de estilo occidental, rica en proteínas animales, ácidos grasos saturados y carbohidratos y pobre en fibra dietética y alimentos de bajo índice glucémico, ocasiona que, a nivel de la microbiota intestinal, aparezca disbiosis en forma de reducción de las especies bacterianas beneficiosas, así como disminución de la diversidad y estabilidad microbiana (64), mientras que patrones dietéticos con alta cantidad de fibra dietética procedente de las frutas, cereales integrales y verduras, como la dieta mediterránea, se asocia a un perfil beneficioso de la microbiota tanto a nivel gastrointestinal como fuera de él, pudiendo considerarse por tanto un patrón dietético potencialmente preventivo contra el desarrollo de neoplasias intestinales (65).

En la segunda parte de esta revisión, se ha estudiado que efectos tiene la administración de probióticos o simbióticos en pacientes afectados de cáncer gastrointestinal en relación con la respuesta individual tanto al tratamiento antineoplásico como a los procedimientos quirúrgicos a los que estos pacientes son frecuentemente sometidos durante el tratamiento de su neoplasia.

Y es que los probióticos, siendo los *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* los ejemplos más clásicos de organismos vivos que, administrados en las cantidades adecuadas, pueden promover la recuperación de la eubiosis intestinal, han demostrado ser efectivos en la prevención y tratamiento de diversos trastornos del tracto gastrointestinal, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la diarrea, el síndrome del intestino irritable o la gastroenteritis, entre otros (66). Además, la microbiota intestinal tiene el potencial de regular las respuestas del huésped a los fármacos quimioterapéuticos, favoreciendo su eficacia y reduciendo su toxicidad (67).

Los estudios de Golkhalkhali et al (25) y Fukaya et al (26) evaluaron el efecto de la suplementación de probióticos compuestos por microorganismos de las dos especies bacterianas señaladas anteriormente en pacientes con cáncer colorrectal (25) o esofágico (26) que van a ser sometidos a tratamiento quimioterápico con dihidropirimidinas y platinos (cuyos efectos secundarios mayores más importantes son el daño de la mucosa intestinal y la inmunosupresión (26)), evidenciándose reducción

en la toxicidad o efectos secundarios de esta terapia a nivel gastrointestinal en ambos estudios, así como reducción de los marcadores inflamatorios en el estudio de Golkhalkhali et al y de la traslocación bacteriana en el de Fukaya et al (26). En lo que respecta a los resultados a nivel de marcadores de inflamación, complicaciones y recuperación de la función intestinal con la suplementación con estos mismos probióticos en relación con la cirugía del cáncer gastrointestinal, Polakowski et al (27) y Liu et al (28) mediante suplementación prequirúrgica y Zaharuddin et al (29), Bajramagic et al (30) y Xu et al (31) mediante suplementación tras la cirugía, objetivaron de forma coincidente que esta administración, tanto antes como después de la cirugía, se asocia a una reducción de índices inflamatorios, las complicaciones postquirúrgicas y a una mejor y más pronta recuperación de la función intestinal.

Estos hallazgos son concordantes con los encontrados en otros estudios o revisiones, en los cuales se objetivan también efectos positivos del empleo de probióticos en pacientes con cáncer gastrointestinal, en relación con reducción de la incidencia de diarrea asociada a los tratamientos, mejora de la integridad de la barrera intestinal y disminución de la inflamación. En el año 2011, Liu et al (68) estudiaron el efecto de tratar con una mezcla de probióticos compuestos por *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium longum* a pacientes con cáncer colorrectal, objetivando que con esta suplementación aumentaban la cantidad de proteínas de unión celular, lo que a su vez mejoraba la integridad de la barrera de la mucosa intestinal, reduciéndose las complicaciones infecciosas en pacientes con cáncer colorrectal sometidos a cirugía. Por su parte, Osterlund et al (69), en el año 2007, sugirió que la suplementación con especies de *Lactobacillus* a pacientes con cáncer colorrectal que van a recibir quimioterapia con 5-fluouracilo podría reducir la aparición de molestias abdominales y diarrea de grado severo. Por último, en una reciente revisión Eslami et al (70) concluyeron que el empleo de probióticos en pacientes con cáncer gastrointestinal se asociaba a normalización de la microflora intestinal aumentando en muestras fecales la presencia de bacterias relacionadas con reducción de la diarrea y la enterocolitis, con una mejora de la barrera gastrointestinal, reducción de los biomarcadores de inflamación y de la infección bacteriana tanto antes como después de la cirugía al disminuir la presencia de bacterias enteropatógenas en las muestras de sangre, así como con disminución de los efectos secundarios relacionados con el tratamiento quimioterápico.

Por tanto, la evidencia científica de que disponemos actualmente nos indica el papel potencial de los probióticos, especialmente de los que contienen *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, a la hora de mejorar la seguridad, tolerancia, resultados e incluso la

eficacia de los diferentes tratamientos contra el cáncer gastrointestinal, al menos en el corto plazo.

En lo que respecta al potencial papel del empleo de probióticos como estrategia de prevención del cáncer colorrectal no se obtuvieron resultados para incluir en esta revisión, debido en parte a la estrategia de búsqueda y en parte a los criterios de inclusión. Pero se debe señalar que existen estudios a nivel celular y en animales que demuestran que los probióticos podrían ejercer una acción preventiva sobre la carcinogénesis a nivel gastrointestinal por diversos mecanismos relacionados, entre otros, con la producción de toxinas, especies reactivas de oxígeno y la inflamación (70), siendo todavía limitada la disponibilidad de estudios en humanos, aunque datos preliminares nos muestran que el empleo de probióticos que contengan *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* modulan la composición de la microbiota intestinal, reduciendo el número de especies relacionadas con la patogénesis de este tipo de tumores y aumentando el de las especies protectoras contra los mismos (71) (72).

7. Limitaciones y fortalezas

En esta revisión sistemática se pueden encontrar diversas limitaciones, tanto a nivel de la búsqueda bibliográfica como de los resultados obtenidos.

En primer lugar, a pesar de que con la búsqueda inicial se obtuvo un elevado número de resultados, tras los sucesivos cribados la mayoría de los estudios fueron descartados, fundamentalmente por tratarse en más de la mitad de los casos de revisiones sistemáticas o metaanálisis sobre el tema y no estudios primarios, así como por hacer referencia a otros tipos de cáncer distintos del cáncer gastrointestinal.

En segundo lugar, en los estudios observacionales sobre la influencia de la dieta en la microbiota intestinal y el desarrollo de neoplasias en esa localización, la estimación de la ingesta se ha realizado a través de cuestionarios autoadministrados, lo que puede sesgar los resultados porque es un método de registro del consumo de alimentos que depende de la memoria reciente del participante, de la variabilidad de la ingesta habitual de cada individuo y de la correcta comprensión de las preguntas incluidas por los participantes, siendo métodos que suelen sobreestimar las ingestas.

En tercer lugar, los ensayos clínicos incluidos en la presente revisión son de tamaño muestral muy pequeño, lo que limita la validez de los resultados obtenidos con los mismos.

En cuarto lugar, en la mayoría de las intervenciones con probióticos estudiadas, los seguimientos son muy cortos, a lo sumo de un año desde la misma, lo que limita determinar si los resultados obtenidos se mantienen en el tiempo y el significado y/o impacto en el pronóstico de los pacientes de los resultados favorables evidenciados.

En quinto y último lugar, cada uno de los estudios incluidos en la presente revisión ha sido realizado únicamente en una región determinada, con una población muy homogénea, lo que tiene relevancia al estar influenciada la composición de la microbiota intestinal por la región del mundo a la que se pertenece, limitándose por tanto la validez externa de los resultados objetivados. Además, aunque se incluye un estudio realizado en Europa, no incluye pacientes de la región Mediterránea.

A pesar de las limitaciones, esta revisión sistemática también cuenta con algunas fortalezas. En lo que respecta a las regiones de estudio, al incluir ensayos de diferentes partes del mundo que muestran resultados similares, se aumenta la validez externa de dichos resultados. Además, en esta revisión sistemática se incluyeron mayoritariamente ensayos clínicos aleatorizados, siendo estos los textos científicos primarios con mayor calidad científica, por lo que una revisión sistemática de que incluya mayoritariamente este tipo de estudios gozará de un alto nivel de evidencia, a pesar de las limitaciones anteriormente expuestas.

8. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación

Entre las limitaciones mencionadas en el apartado anterior de este trabajo, destaca el hecho de que no existen datos a nivel de España o de la región Mediterránea. Por ello, se propone realizar una investigación a nivel nacional acerca del impacto de la dieta en la composición de la microbiota intestinal en nuestro país y el papel de los probióticos en la prevención y tratamiento del cáncer gastrointestinal.

Esta investigación tendrá como objetivo principal conocer la tasa de adherencia a la dieta mediterránea en nuestro medio y la modulación que su mayor o menor seguimiento ejerce en lo que respecta a la composición de la microbiota intestinal y la presencia de microorganismos patógenos relacionados con la carcinogénesis gastrointestinal, así como determinar los resultados clínicos y pronósticos de la suplementación con probióticos en pacientes con cáncer gastrointestinal que vayan a ser sometidos a quimioterapia y/o cirugía.

Para ello propongo llevar a cabo el siguiente proyecto de investigación:

Diseño y tipo de estudio o intervención: ensayo aleatorizado controlado con placebo.

Población diana: pacientes mayores de 18 años diagnosticados de cáncer colorrectal en un hospital terciario (Hospital Álvaro Cunqueiro en Vigo)

Descripción: se invitará a participar en este estudio a todo aquel paciente que cumpla los criterios de inclusión y no presente ninguno de los de exclusión que sea sometido a una colonoscopia por cualquier motivo y se le diagnostique un cáncer colorrectal durante un periodo de recogida de datos de 6 meses.

Consideraciones éticas: antes de poner en marcha esta investigación, se elaborará un protocolo que será revisado, aprobado y supervisado por el Comité de Ética de la Investigación del área sanitaria correspondiente (73). Se elaborará un documento de “Consentimiento Informado” para investigaciones que impliquen intervenciones en seres humanos o el empleo de muestras o datos humanos. A todos los individuos se les indicará que la participación en este estudio es voluntaria y que pueden abandonar la intervención en cualquier momento que lo deseen. La normativa que aplica a esta investigación es la siguiente:

- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (74).
- Real Decreto 65/2006, de 30 de enero, por el que se establecen requisitos para la importación y exportación de muestras biológicas (75).
- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (1964) (76).

Criterios de inclusión:

- Edad superior a los 18 años
- Sin antecedentes de cáncer gastrointestinal ni tratamientos previos con quimioterapia o radioterapia
- Sin antecedentes de cirugías gastrointestinales mayores
- Diagnóstico actual de cáncer colorrectal con criterios de tratamiento con quimioterapia y/o cirugía

Criterios de exclusión:

- Edad inferior a los 18 años
- Embarazo

- Antecedentes de cáncer gastrointestinal o tratamientos previos con quimioterapia o radioterapia
- Antecedentes de cirugías gastrointestinales mayores
- Tratamiento o suplementos con probióticos o prebióticos en los 3 meses previos
- Tratamientos con antibióticos en las 4 semanas previas
- Diagnóstico actual de cáncer colorrectal irresecable o subsidiario de tratamientos únicamente paliativos

Sistema de recogida de datos: la recogida de datos se llevará a cabo por profesionales de la salud (enfermería o facultativos)

Una vez realizado el diagnóstico del cáncer colorrectal, realizada su estadificación, informado el paciente de este diagnóstico y tomada la decisión de tratamiento quimioterápico y/o quirúrgico por el equipo multidisciplinar, se propondrá al paciente la participación en este estudio y, en caso de aceptar, firmará el consentimiento informado.

Se recogerá la información sociodemográfica y clínica en el momento de aceptar su participación en el estudio y se le indicará al paciente que debe realizar una recogida de muestra de heces para su estudio antes de iniciar ningún tratamiento.

Intervención: se tomará una muestra fecal basal en la que se realizará la determinación de la composición bacteriana de los participantes en el estudio antes de cualquier intervención dietética o terapéutica y al finalizar el mismo.

A todos los participantes se les realizará una entrevista dietética para valorar la adherencia de su dieta a la dieta mediterránea mediante el cuestionario PREDIMED (77) (78).

Identificador del participante:

____ / ____ / ____ / ____ / ____

Nota: anotar el número de nodo correspondiente.

01. Andalucía - Málaga / 02. Andalucía - Sevilla - J.Pérez / 03. Andalucía - Sevilla - V.Klein / 04. Baleares / 05. Cataluña - Barcelona norte / 06. Cataluña - Barcelona sur / 07. Cataluña - Reus - Tarragona / 08. Madrid Norte / 09. Madrid Sur / 10. Navarra / 11. País Vasco / 12. Valencia

C.Salud: anotar el número del centro de salud correspondiente.

Módulo: anotar el número del módulo correspondiente.

Paciente: anotar el número del paciente correspondiente.

Visita: anotar el número de visita correspondiente.

00. Incluir - excluir / 01. Visita inicial / 02. Visita 2 meses / 03. Visita 1 año / 04. Visita 2 años / 05. Visita final

Fecha del examen

____ / ____ / 200____

- | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 1. ¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar? | Si = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 2. ¿Cuanto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)? | 4 o más cucharadas = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 3. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día? (las guarniciones o acompañamientos = 1/2 ración) 1 ración = 200g. | 2 o más (si menos una de ellas es ensalada o cruda) = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día? | 3 o más al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día? (ración: 100 - 150 g) | menos de 1 al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día? (porción individual: 12 g) | menos de 1 al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día? | menos de 1 al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 8. ¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana? | 7 o más veces a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 9. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (1 plato o ración de 150 g) | 3 o más a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 10. ¿Cuántas raciones de pescado-mariscos consume a la semana? (1 plato pieza o ración: 100 - 150 de pescado o 4-5 piezas o 200 g de marisco) | 3 o más a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 11. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulce o pasteles a la semana? | menos de 2 a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 12. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana? (ración 30 g) | 3 o más a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 13. ¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? (carne de pollo: 1 pieza o ración de 100 - 150 g) | Si = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 14. ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)? | 2 o más a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |

Fuente: <http://www.predimed.es/investigators-tools.html> (78)

Se randomizará a los participantes en dos grupos:

- **Grupo intervención:** se les suministrará un probiótico formado por 10^9 UFC mezcla de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* a tomar desde el momento de recogida de la muestra fecal hasta el fin del tratamiento quimioterápico o el alta hospitalaria en caso de ser tratado con cirugía únicamente y sin indicación de quimioterapia adyuvante.
- **Grupo control:** placebo

Variables de estudio:

- **Datos sociodemográficos** (edad, sexo, nivel de estudios, nivel socioeconómico, lugar de nacimiento y lugar de residencia habitual) y **clínicos** (antecedentes médico-quirúrgicos y tratamiento actual)

- **Parámetros bioquímicos** (se realizarán al inicio del estudio, antes de la cirugía y/o quimioterapia y al finalizar el estudio) que incluirán:
 - Glucemia en ayunas
 - Perfil lipídico (triglicéridos, HDL, LDL, colesterol total).
 - Hemograma completo
 - Marcadores inflamatorios sanguíneos (IL-6, TNF- α , PCR)
- **Detección de bacterias en muestras fecales**
- **Calidad de la dieta y grado de adherencia a la dieta mediterránea** (cuestionario PREDIMED)
- **Efectos secundarios durante la quimioterapia** (evaluados según los criterios de terminología común para eventos adversos v5.0 (79))
- **Complicaciones/resultados postcirugía** (duración de la estancia hospitalaria, ocurrencia de infecciones o complicaciones no infecciosas, empleo de antibióticos, función intestinal y mortalidad intrahospitalaria y a 30 días)

Estrategia de análisis de datos: el análisis estadístico de los datos se llevará a cabo con el programa informático IBM Statistic SPSS para Windows. Los resultados se expresarán como valores medios y desviaciones estándar. Para realizar el análisis estadístico de la relación entre variables se usarán diversos test estadísticos, como porcentajes y Chi-cuadrado de Pearson en el caso de variables cualitativas, la prueba “t” de Student para variables cuantitativas y el análisis de la varianza ANOVA para variables cualitativas y cuantitativas. Se considerará como grado de significancia estadísticamente significativo una $p \leq 0.05$.

Con los datos obtenidos de este estudio y sus conclusiones, se podrá, por un lado, conocer la composición de la microbiota intestinal en pacientes afectados de cáncer gastrointestinal en nuestro medio en función de su mayor o menor adherencia a la dieta mediterránea y su variación tras los tratamientos del cáncer y, comparativamente entre el grupo intervención y control, tras la intervención dietética mediante la toma de probióticos durante todo el proceso, y por otro lado, investigar el efecto de la toma de estos probióticos a nivel de la respuesta inflamatoria, la morbimortalidad quirúrgica y la tolerancia a la quimioterapia.

El 25 de septiembre de 2015, los líderes mundiales adoptaron un conjunto de objetivos globales, los denominados **Objetivos de Desarrollo Sostenible** (80), con el fin último de erradicar la pobreza, proteger nuestro planeta y asegurar la prosperidad para todos los habitantes. Son un total de 17 objetivos, cada uno de ellos con unas metas específicas, que deben alcanzarse para el año 2030. Esta propuesta de investigación

contribuirá a la consecución del **Objetivo de Desarrollo Sostenible 3: “Salud y Bienestar”**, específicamente en lo que se refiere a la meta 3.4. *“reducir en un tercio la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante la prevención y el tratamiento y promover la salud mental y el bienestar”* (81).

9. Conclusiones

El cáncer gastrointestinal representa la sexta parte del total de cánceres diagnosticados a nivel global, con casi 3 millones de nuevos diagnósticos al año, siendo además la segunda causa de muerte por cáncer en todo el mundo y con previsiones de que en las próximas dos décadas el número de nuevos casos de estas neoplasias aumentará exponencialmente. Por ello, tanto la carga de morbilidad como el impacto económico en el sistema sanitario de estas patologías es y será enorme, de tal forma que cualquier estrategia preventiva que implementemos redundará en enormes beneficios.

Si bien se considera que el cáncer es en gran medida una enfermedad relacionada con factores genéticos, ambientales y nutricionales, existiendo abundante evidencia científica que lo confirma, en los últimos años están surgiendo numerosos estudios que demuestran que la microbiota intestinal juega también un papel muy importante en la fisiopatología del cáncer, tanto en lo que a la carcinogénesis se refiere, como su potencial papel protector frente al mismo.

En esta revisión se demuestra que una dieta inadecuada (con baja ingesta de fibra y rica en azúcares simples y ácidos grasos saturados) se asocia con el desarrollo de un estado de disbiosis intestinal, reduciéndose el microbioma beneficioso y aumentando las especies bacterianas asociadas con un aumento del riesgo de desarrollo de neoplasias gastrointestinales. Por tanto, la promoción de un estilo de vida saludable que incluya la adopción de un patrón dietético rico en frutas, vegetales y cereales integrales, así como alimentos frescos y de proximidad, puede ser una estrategia potencialmente efectiva para prevenir el cáncer gastrointestinal y mejorar de forma global la salud de los individuos, a través de la consecución de un microbioma intestinal eubiótico.

Así mismo, esta revisión también aporta evidencia de que la modulación con probióticos de la microbiota intestinal durante la terapia del cáncer gastrointestinal ofrece efectos beneficiosos tanto a nivel de tolerancia del mismo como de los resultados en morbilidad a corto-medio plazo, aunque se requiere más investigación para conocer los resultados y el impacto de estas medidas a más largo plazo.

Es por ello que la evaluación y modulación de cambios en la microbiota intestinal a través de educación nutricional a la población, intervenciones dietéticas o la toma de probióticos se postula como una nueva estrategia para la prevención, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad tan prevalente.

10. Bibliografía

1. ¿Qué es el cáncer? - NCI [Internet]. 1980 [citado 3 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
2. Cancer today [Internet]. [citado 4 de noviembre de 2022]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
3. Cancer Tomorrow [Internet]. [citado 4 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?types=0&sexes=0&mode=population&group_populations=1&multiple_populations=1&multiple_cancers=0&cancers=39&populations=903_904_905_908_909_935
4. Factores de riesgo: Edad - NCI [Internet]. 2015 [citado 4 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/edad>
5. Investigación en España [Internet]. Aseica. [citado 5 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.aseica.es/investigacion/datos>
6. LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
7. INEbase / Sociedad /Salud /Estadística de defunciones según la causa de muerte / Últimos datos [Internet]. INE. [citado 5 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175
8. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.

9. Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabasag CJ, Laversanne M, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut*. 8 de septiembre de 2022;gutjnl-2022-327736.
10. Morgan E, Arnold M, Camargo MC, Gini A, Kunzmann AT, Matsuda T, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40: A population-based modelling study. *eClinicalMedicine*. mayo de 2022;47:101404.
11. Cáncer [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
12. Kerschbaum E, Nüssler V. Cancer Prevention with Nutrition and Lifestyle. *Visc Med*. agosto de 2019;35(4):204-9.
13. Colorectal cancer | What causes colorectal cancer? [Internet]. WCRF International. [citado 5 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/cancer-types/colorectal-cancer/>
14. Zaragoza-Martí A, Contreras García E, Zaragoza-Martí A, Contreras García E. Influencia de la ingesta de alimentos o grupos de alimentos en la aparición y/o protección de los diversos tipos de cáncer: revisión sistemática. *Nutr Hosp*. febrero de 2020;37(1):169-92.
15. Aggarwal N, Kitano S, Pua GRY, Kittelmann S, Hwang IY, Chang MW. Microbiome and Human Health: Current Understanding, Engineering, and Enabling Technologies. *Chem Rev* [Internet]. 1 de noviembre de 2022 [citado 5 de noviembre de 2022]; Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00431>
16. Microbioma, microbiota y cáncer [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://sebbm.es/rincon-del-aula/microbioma-microbiota-y-cancer/>
17. Team GE. Dieta y microbiota intestinal [Internet]. Gut Microbiota for Health. [citado 5 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/sobre-la-microbiota-intestinal/dieta-y-microbiota-intestinal/>
18. Santos CM da C, Pimenta CA de M, Nobre MRC. Estrategia PICO para la construcción de la pregunta de investigación y la búsqueda de evidencias. *Rev Lat Am Enfermagem*. junio de 2007;15:508-11.

19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol.* 1 de septiembre de 2021;74(9):790-9.
20. PubMed [Internet]. PubMed. [citado 10 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
21. Epistemonikos: El más rápido y confiable buscador de evidencia en salud [Internet]. [citado 10 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.epistemonikos.org/es>
22. Home - MeSH - NCBI [Internet]. [citado 10 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>
23. So WKW, Chan JYW, Law BMH, Choi KC, Ching JYL, Chan KL, et al. Effects of a Rice Bran Dietary Intervention on the Composition of the Intestinal Microbiota of Adults with a High Risk of Colorectal Cancer: A Pilot Randomised-Controlled Trial. *Nutrients.* 6 de febrero de 2021;13(2):526.
24. Frugé AD, Smith KS, Riviere AJ, Tenpenny-Chigas R, Demark-Wahnefried W, Arthur AE, et al. A Dietary Intervention High in Green Leafy Vegetables Reduces Oxidative DNA Damage in Adults at Increased Risk of Colorectal Cancer: Biological Outcomes of the Randomized Controlled Meat and Three Greens (M3G) Feasibility Trial. *Nutrients.* 7 de abril de 2021;13(4):1220.
25. Golkhalkhali B, Rajandram R, Paliany AS, Ho GF, Wan Ishak WZ, Johari CS, et al. Strain-specific probiotic (microbial cell preparation) and omega-3 fatty acid in modulating quality of life and inflammatory markers in colorectal cancer patients: a randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Oncol.* junio de 2018;14(3):179-91.
26. Fukaya M, Yokoyama Y, Usui H, Fujieda H, Sakatoku Y, Takahashi T, et al. Impact of synbiotics treatment on bacteremia induced during neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer: A randomised controlled trial. *Clin Nutr Edinb Scotl.* diciembre de 2021;40(12):5781-91.
27. Polakowski CB, Kato M, Preti VB, Schieferdecker MEM, Ligocki Campos AC. Impact of the preoperative use of synbiotics in colorectal cancer patients: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* febrero de 2019;58:40-6.

28. Liu G, Cao S, Liu X, Li Z, Tian Y, Zhang X, et al. Effect of perioperative probiotic supplements on postoperative short-term outcomes in gastric cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: A double-blind, randomized controlled trial. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* abril de 2022;96:111574.
29. Zaharuddin L, Mokhtar NM, Muhammad Nawawi KN, Raja Ali RA. A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer. *BMC Gastroenterol.* 24 de julio de 2019;19(1):131.
30. Bajramagic S, Hodzic E, Mulabdic A, Holjan S, Smajlovic SV, Rovcanin A. Usage of Probiotics and its Clinical Significance at Surgically Treated Patients Suffering from Colorectal Carcinoma. *Med Arch Sarajevo Bosnia Herzeg.* octubre de 2019;73(5):316-20.
31. Xu R, Xiao S, Ding Z, Zhao P. Does early postoperative enteral ecoinmunonutrition enhance intestinal function in gastric cancer? *Asia Pac J Clin Nutr.* 2020;29(3):469-75.
32. Mehta RS, Nishihara R, Cao Y, Song M, Mima K, Qian ZR, et al. Dietary Patterns and Risk of Colorectal Cancer Subtypes Classified by *Fusobacterium nucleatum* in Tumor Tissue. *JAMA Oncol.* 1 de julio de 2017;3(7):921-7.
33. Liu L, Tabung FK, Zhang X, Nowak JA, Qian ZR, Hamada T, et al. Diets That Promote Colon Inflammation Associate With Risk of Colorectal Carcinomas That Contain *Fusobacterium nucleatum*. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* octubre de 2018;16(10):1622-1631.e3.
34. Watanabe D, Murakami H, Ohno H, Tanisawa K, Konishi K, Tsunematsu Y, et al. Association between dietary intake and the prevalence of tumorigenic bacteria in the gut microbiota of middle-aged Japanese adults. *Sci Rep.* 16 de septiembre de 2020;10(1):15221.
35. Donis JH. Tipos de diseños de los estudios clínicos y epidemiológicos. *Av En Biomed.* 2013;2(2):76-99.
36. Hernández V. Estudios epidemiológicos: tipos, diseño e interpretación. *Enferm Inflamatoria Intest Al Día.* 1 de septiembre de 2017;16(3):98-105.
37. Molina Arias M. El ensayo clínico aleatorizado. *Pediatría Aten Primaria.* diciembre de 2013;15(60):393-6.

38. Álvarez Calatayud G, Guarner F, Requena T, Marcos A, Álvarez Calatayud G, Guarner F, et al. Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutr Hosp.* 2018;35(SPE6):11-5.
39. Ramírez LMH. Bibliogúas: Guía de recursos para Medicina: ¿Qué es la literatura basada en la evidencia? [Internet]. [citado 9 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://javeriana.libguides.com/medicina/literatura_evidencia
40. Nurses' Health Study | [Internet]. [citado 12 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://nurseshealthstudy.org/>
41. Health Professionals Follow-Up Study [Internet]. [citado 12 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://sites.sph.harvard.edu/hpfs/>
42. Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Colditz GA, Litin LB, Willett WC. Reproducibility and validity of an expanded self-administered semiquantitative food frequency questionnaire among male health professionals. *Am J Epidemiol.* 15 de mayo de 1992;135(10):1114-26; discussion 1127-1136.
43. Tabung FK, Smith-Warner SA, Chavarro JE, Wu K, Fuchs CS, Hu FB, et al. Development and Validation of an Empirical Dietary Inflammatory Index. *J Nutr.* agosto de 2016;146(8):1560-70.
44. Kobayashi S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, et al. Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese adults. *Public Health Nutr.* julio de 2011;14(7):1200-11.
45. Yeoh KG, Ho KY, Chiu HM, Zhu F, Ching JYL, Wu DC, et al. The Asia-Pacific Colorectal Screening score: a validated tool that stratifies risk for colorectal advanced neoplasia in asymptomatic Asian subjects. *Gut.* septiembre de 2011;60(9):1236-41.
46. Fan X, Jin Y, Chen G, Ma X, Zhang L. Gut Microbiota Dysbiosis Drives the Development of Colorectal Cancer. *Digestion.* 2021;102(4):508-15.
47. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol.* julio de 2014;16(7):1024-33.

48. DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. *Inflamm Bowel Dis*. mayo de 2016;22(5):1137-50.
49. Plottel CS, Blaser MJ. Microbiome and malignancy. *Cell Host Microbe*. 20 de octubre de 2011;10(4):324-35.
50. Cho I, Blaser MJ. The Human Microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*. 13 de marzo de 2012;13(4):260-70.
51. Cheng Y, Ling Z, Li L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. *Front Immunol*. 30 de noviembre de 2020;11:615056.
52. Tilg H, Adolph TE, Gerner RR, Moschen AR. The Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer. *Cancer Cell*. 11 de junio de 2018;33(6):954-64.
53. Zhang FF, Cudhea F, Shan Z, Michaud DS, Imamura F, Eom H, et al. Preventable Cancer Burden Associated With Poor Diet in the United States. *JNCI Cancer Spectr*. junio de 2019;3(2):pkz034.
54. Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, Dreolini L, Krzywinski M, Strauss J, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res*. febrero de 2012;22(2):299-306.
55. Mima K, Nishihara R, Qian ZR, Cao Y, Sukawa Y, Nowak JA, et al. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut*. diciembre de 2016;65(12):1973-80.
56. O'Keefe SJD, Li JV, Lahti L, Ou J, Carbonero F, Mohammed K, et al. Fat, Fiber and Cancer Risk in African Americans and Rural Africans. *Nat Commun*. 28 de abril de 2015;6:6342.
57. Narii N, Zha L, Sobue T, Kitamura T, Shiba S, Mizutani S, et al. Association between Diet and *Fusobacterium nucleatum* in the Feces of Healthy Adults: A hospital-based cross-sectional study. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 6 de diciembre de 2022;CAPR-22-0399.
58. Brennan CA, Garrett WS. Gut Microbiota, Inflammation, and Colorectal Cancer. *Annu Rev Microbiol*. 8 de septiembre de 2016;70:395-411.

59. Bonnet M, Buc E, Sauvanet P, Darcha C, Dubois D, Pereira B, et al. Colonization of the Human Gut by *E. coli* and Colorectal Cancer Risk. *Clin Cancer Res.* 16 de febrero de 2014;20(4):859-67.
60. Kim H, Lee J, Oh JH, Chang HJ, Sohn DK, Shin A, et al. Protective Effect of Green Tea Consumption on Colorectal Cancer Varies by Lifestyle Factors. *Nutrients.* 1 de noviembre de 2019;11(11):2612.
61. Arima K, Zhong R, Ugai T, Zhao M, Haruki K, Akimoto N, et al. Western-Style Diet, *pkS* Island-Carrying *Escherichia coli*, and Colorectal Cancer: Analyses From Two Large Prospective Cohort Studies. *Gastroenterology.* 1 de octubre de 2022;163(4):862-74.
62. Moore WE, Moore LH. Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer. *Appl Environ Microbiol.* septiembre de 1995;61(9):3202-7.
63. Rehman AU, Iqbal khan A, Xin Y, Yousuf W, Ahmad, Liang W. *Lactobacillus acidophilus* CGMCC 878 impacts colorectal cancer in Sprague-Dawley rats through changing the gut microbiota. *Med Microecol.* 1 de diciembre de 2022;14:100062.
64. Sędzikowska A, Szablewski L. Human Gut Microbiota in Health and Selected Cancers. *Int J Mol Sci.* enero de 2021;22(24):13440.
65. Klement RJ, Paziienza V. Impact of Different Types of Diet on Gut Microbiota Profiles and Cancer Prevention and Treatment. *Medicina (Mex).* 29 de marzo de 2019;55(4):84.
66. Kich DM, Vincenzi A, Majolo F, Volken de Souza CF, Goettert MI. Probiotic: effectiveness nutrition in cancer treatment and prevention. *Nutr Hosp.* diciembre de 2016;33(6):1430-7.
67. Matson V, Chervin CS, Gajewski TF. Cancer and the Microbiome-Influence of the Commensal Microbiota on Cancer, Immune Responses, and Immunotherapy. *Gastroenterology.* enero de 2021;160(2):600-13.
68. Liu Z, Qin H, Yang Z, Xia Y, Liu W, Yang J, et al. Randomised clinical trial: the effects of perioperative probiotic treatment on barrier function and post-operative infectious complications in colorectal cancer surgery – a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(1):50-63.

69. Osterlund P, Ruotsalainen T, Korpela R, Saxelin M, Ollus A, Valta P, et al. Lactobacillus supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study. *Br J Cancer*. 22 de octubre de 2007;97(8):1028-34.
70. Eslami M, Yousefi B, Kokhaei P, Hemati M, Nejad ZR, Arabkari V, et al. Importance of probiotics in the prevention and treatment of colorectal cancer. *J Cell Physiol*. 2019;234(10):17127-43.
71. Hibberd AA, Lyra A, Ouwehand AC, Rolny P, Lindegren H, Cedgård L, et al. Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4(1):e000145.
72. Ohara T, Suzutani T. Intake of Bifidobacterium longum and Fructo-oligosaccharides prevents Colorectal Carcinogenesis. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol*. 2018;8(1):11-7.
73. Redes de Comités de Ética de la Investigación - Agencia Gallega de Conocimiento en Salud [Internet]. [citado 20 de enero de 2023]. Disponible en: <https://acis.sergas.es/cartafol/Redes-de-Comites-de-Etica-da-Investigacion?idioma=es>
74. BOE.es - BOE-A-2002-22188 Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. [Internet]. [citado 20 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2002-22188>
75. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 65/2006, de 30 de enero, por el que se establecen requisitos para la importación y exportación de muestras biológicas [Internet]. Sec. 1, Real Decreto 65/2006 feb 7, 2006 p. 4626-36. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2006/01/30/65>
76. WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. [citado 20 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
77. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Retraction and Republication: Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a

Mediterranean Diet. N Engl J Med 2013;368:1279-90. N Engl J Med. 21 de junio de 2018;378(25):2441-2.

78. Investigators Tools [Internet]. Predimed.es. [citado 20 de enero de 2023]. Disponible en: <http://www.predimed.es/investigators-tools.html>

79. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [citado 20 de enero de 2023]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50

80. Gamez MJ. Objetivos y metas de desarrollo sostenible [Internet]. Desarrollo Sostenible. [citado 20 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>

81. Salud [Internet]. Desarrollo Sostenible. [citado 20 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health/>