

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

CARRERA DE NUTRICIÓN

*Tesis para optar por el grado académico de
Licenciatura en Nutrición*

**RELACIÓN DE LA MICROBIOTA
INTESTINAL CON EL DESARROLLO DEL
CCR: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

ANDREA MELISSA RAMÍREZ MARÍN

Agosto, 2022

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	8
CAPÍTULO I	11
EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	11
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	12
1.1.1 Antecedentes del problema	12
1.1.2 Delimitación del problema	17
1.1.3 Justificación	18
1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN	20
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	20
1.3.1 Objetivo General	20
1.3.2 Objetivos específicos	20
1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES	21
1.4.1 Alcances de la investigación	21
1.4.2 Limitaciones de la investigación	21
CAPÍTULO II	22
MARCO TEÓRICO	22
2.1 CONTEXTO TEÓRICO -CONCEPTUAL	23
2.1.1 MICROBIOTA INTESTINAL	23
2.1.1.1 Adquisición de la microbiota intestinal	24
2.1.1.2 Composición de la microbiota intestinal	25
2.1.1.3 Estado de la microbiota intestinal	29
2.1.1.4 Funciones de la microbiota intestinal en el cuerpo humano	33
2.1.1.5 Probióticos y prebióticos	35
2.1.1.6 Fibra y CCR	39
2.1.1.7 Métodos para el estudio de la composición de la microbiota	39
2.1.1.8 Análisis de la microbiota intestinal mediante PCR y gen ARNr-16S	43
2.1.2 CÁNCER COLORRECTAL	44
2.1.2.1 Cáncer	44
2.1.2.2 Carcinogénesis	45
2.1.2.3 Etiología del cáncer colorrectal	50
2.1.2.4 Factores de riesgo	51
2.1.2.5 Signos y síntomas de CCR	51
2.1.2.6 Diagnóstico del CCR	52
2.1.2.7 Estadios del CCR	54
2.1.2.8 Tratamiento del CCR	57
CAPÍTULO III	59
MARCO METODOLÓGICO	59
3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN	60
3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN	60
3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO	60
Área de estudio:	60

3.3.1 Fuentes de información primaria:-----	61
3.3.2 Fuentes de información secundaria:-----	61
3.3.3 Criterios de inclusión y exclusión-----	61
3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN-----	63
3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN-----	65
3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES-----	66
3.8 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS-----	68
3.8.1 Revisión bibliográfica-----	68
3.9 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS-----	71
3.10 ANÁLISIS DE LOS DATOS-----	72
CAPITULO IV-----	74
PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS-----	74
4.1 RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN-----	75
4.1.1 Principales características de los estudios incluidos-----	75
4.1.2 Estudios incluidos en la investigación-----	77
CAPÍTULO V DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS-----	103
5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN O EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS-----	104
5.1.1 Factores sociodemográficos-----	104
5.1.2 Composición de la microbiota intestinal-----	106
5.1.3 Bacterias relacionadas con el CCR-----	108
5.1.4 Cambios en la composición de la microbiota intestinal-----	110
5.1.5 Relación de la microbiota intestinal con el desarrollo del CCR-----	116
CAPITULO VI-----	118
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES-----	118
6.1 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES-----	119
6.2 RECOMENDACIONES-----	124
BIBLIOGRAFÍA-----	125
ANEXOS-----	140
ANEXO 1. EJEMPLO DE LA BASE DE DATOS DE EXTRACCIÓN DE DATOS DE LOS ESTUDIOS IDENTIFICADOS--	140
ANEXO 2. EJEMPLO DE LA BASE DE DATOS DE CON LAS RAZONES DE ELEGIBILIDAD-----	141
ANEXO 3. EJEMPLO DE LA BASE DE DATOS DE CON LOS ESTUDIOS ELEGIDOS Y ANALIZADOS-----	142
ANEXO 4. ARTÍCULOS ANALIZADOS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA-----	143
ANEXO 5. GLOSARIO Y ABREVIATURAS UTILIZADAS-----	146
ANEXO 6. DECLARACIÓN JURADA-----	148
ANEXO 7. CARTAS DE APROBACIÓN-----	149

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Características de los prebióticos	37
Tabla 2. Clasificación de los diferentes prebióticos y sus principales características	38
Tabla 3. Técnicas utilizadas para la caracterización de la microbiota.....	41
Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión de los artículos	61
Tabla 5. Operacionalización de las variables	66
Tabla 6. Palabras claves definidas para la búsqueda de datos	69
Tabla 7. Total de estudios elegibles en la revisión sistemática según base de datos.....	72
Tabla 8. Composición de la microbiota intestinal de los estudios elegibles para la revisión sistemática	78
Tabla 9. Bacterias de los estudios elegibles relacionadas con el desarrollo de CCR.....	83
Tabla 10. Cambios en la composición de la microbiota intestinal de los estudios elegibles ...	88

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Localización de la microbiota _____	24
Figura 2. Composición de la microbiota intestinal _____	27
Figura 3. Evolución de la microbiota intestinal _____	28
Figura 4. Una expansión de Proteobacterias es signo de disbiosis _____	31
Figura 5. Técnicas de análisis de la microbiota y el microbioma _____	41
Figura 6. Estadio III A (grupo 1) _____	56
Figura 7. Estadio 4B (IVB) del cáncer colorectal _____	57

DEDICATORIA

A mi esposo Massimiliano, por ser mi compañero de vida y brindarme siempre el mayor apoyo y el mejor ejemplo a seguir de la dedicación por lo que se ama y por procurar siempre ser excelente en lo que se hace. Por la paciencia que me brinda siempre y sus sabios consejos. Por ser un profesional en medicina que admiro infinitamente, con mucho amor y cariño le dedico todo mi esfuerzo y trabajo puesto para la realización de esta tesis.

Andrea

AGRADECIMIENTO

Dios, por ser el guía de mi vida, me permites sonreír ante todos mis logros que son el resultado de tu ayuda y cuando caigo y me pones a prueba, aprendo de mis errores y me doy cuenta de que los pones en frente mío para que mejore como ser humano y crezca de diversas maneras. Gracias por permitirme lograr una segunda carrera profesional.

A mi esposo Massimiliano y mi hija Lucciana, por la paciencia y comprensión en este largo proceso, por apoyarme y ser mi inspiración.

Gracias Lucci, por ser mi motor diario, mi vida y mi todo. Por enseñarme que se puede ser madre, esposa, mujer, profesional y muchas facetas más con excelencia y esmero.

A mi yegua e hija Priscilla, por ser mi compañera durante largas horas de trabajo en esta tesis haciéndome llevadero el tiempo y llenándome de fortaleza cuando me sentía agotada, gracias por inspirarme tanto con tu mirada siempre.

Los amo.

Andrea

RESUMEN

Introducción: Existe una relación simbiótica entre la microbiota intestinal y su huésped, el ser humano, donde una o ambas partes obtienen beneficio de dicha interacción. Sin embargo, la microbiota es susceptible a cambios en su composición por múltiples factores, que conllevan a un estado de disbiosis, el cual ha sido relacionado a múltiples enfermedades, dentro de ellas el cáncer colorrectal (CCR). **Objetivo general:** Relacionar la microbiota intestinal con el desarrollo del CCR por medio de una revisión sistemática en el período enero – julio 2022.

Metodología: Se llevo a cabo una revisión sistemática de carácter cualitativo, de tipo correlacional, siendo la unidad de estudio los artículos seleccionados para realizar el análisis de los mismos. De un total de 201 artículos consultados en 10 bases de datos, se obtuvo un total de 14 artículos seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Resultados y discusión: Se demuestra que el CCR predomina levemente en la población masculina con edades entre los 50 a 63 años. El microbioma tumoral estaba compuesto por 5 filos bacterianos: *Fusobacterias*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacterias* y *Actinobacterias*. Se relacionan varias bacterias patógenas con el desarrollo y progresión del CCR como *F. nucleatum*, *B. fragilis* enterotoxigénico y *Streptococcus* que promueven un ambiente proinflamatorio, así como la generación de metabolitos negativos como citoquinas inflamatorias, TNF α , toxinas así como genes y enzimas relacionadas con virulencia. Los cambios en la composición del microbioma tumoral muestran un enriquecimiento de bacterias patógenas y un agotamiento de especies protectoras y benéficas productoras de ácidos grasos de cadena corta como *F. prausnitzii*, las cuales se correlacionan con la progresión en la secuencia adenoma-carcinoma. **Conclusiones:** La disbiosis intestinal con lleva a la presencia

de microorganismos patógenos que se relacionan con el CCR. **Palabras clave:** Microbiota intestinal, CCR, disbiosis intestinal, adenoma colorrectal.

SUMMARY

Introduction: A symbiotic relationship exists between the intestinal microbiota and its host, the human being, where one or both parties benefit from such interaction. However, the microbiota is susceptible to changes in its composition due to multiple factors, leading to a state of dysbiosis, which has been related to multiple diseases including colorectal cancer (CRC).

General Objective: To relate the intestinal microbiota with the development of CRC through a systematic review in the period January - July 2022. **Methodology:** A systematic review was

carried out. The research is of a qualitative nature, correlational type, being the unit of study, the articles selected for their analysis. From a total of 201 articles consulted in 10 databases, a total of 14 articles were obtained, selected according to the established inclusion and exclusion criteria. **Results and discussion:** It was shown that CRC is a pathology that slightly

predominates in the male population aged between 50 and 63 years. The tumor microbiome was composed of 5 bacterial phyla: *Fusobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, and *Actinobacteria*. Several pathogenic bacteria are related to the development and progression of

CRC such as *F. nucleatum*, enterotoxigenic *B. fragilis* and *Streptococcus* that promote a pro-inflammatory environment, as well as the generation of negative metabolites such as inflammatory cytokines, TNF α , toxins as well as virulence-related genes and enzymes.

Changes in the composition of the tumor microbiome show an enrichment of pathogenic bacteria and a depletion of protective and beneficial short chain fatty acid producing species such as *F. prausnitzii*, which correlate with the progression in the adenoma-carcinoma sequence.

Conclusions: Intestinal dysbiosis with leads to the presence of pathogenic microorganisms that

are associated with CRC. **Key Words:** Gut microbiota, colorectal cancer, intestinal dysbiosis, colorectal adenoma.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

En esta sección se plantean los antecedentes del CCR, así como algunas estadísticas a nivel nacional e internacional de su incidencia y prevalencia de muerte. En los siguientes apartados se incluye la delimitación del problema y la justificación de la investigación.

1.1.1 Antecedentes del problema

El cáncer es uno de los principales problemas a nivel mundial, ya que afecta a uno de cada tres hombres y una de cada cuatro mujeres durante su vida. Esta enfermedad junto a las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de muerte en la población occidental. El cáncer colorrectal (CCR) es el segundo más frecuente en mujeres, seguido del cáncer de mama y en el caso de los hombres después del cáncer de pulmón, representando aproximadamente el 10% de las muertes por cáncer. En España, el CCR es el tipo de tumor más frecuente tanto en hombres como mujeres, con aproximadamente 41.441 casos nuevos registrados en el 2015. En cuanto a la incidencia global del cáncer, el resto de los países cursan números muy similares a España; aproximadamente 14 millones de casos nuevos según datos de la OMS para el 2012 (Tárraga et al., 2017).

El número de casos de CCR en el mundo continua en aumento, con 2.2 millones de casos nuevos pronosticados y 1.1 millones de muertes para el año 2030. En América Latina y el Caribe, las tasas de mortalidad más altas se encuentran en Trinidad y Tobago, Barbados, Uruguay y Argentina, mientras que las mayores tendencias crecientes se ubican en países como Brasil, Chile y México. Se han asociado las altas tasas de CCR a cambios en el estilo de vida, incluida la dieta, la inactividad física, el sobrepeso y la obesidad, de igual forma se asocian la falta de

programas de detección, diagnóstico temprano y programas de tratamiento curativo en estos países (Vaccaro et al., 2019).

Por otra parte, en Europa el CCR representa uno de los principales desafíos en el área de la salud, a pesar de contar con programas para el manejo del paciente con cáncer, aún se mantiene un desconocimiento en mecanismos de prevención y detección temprana. En comparación con Europa, la población de América Latina y el Caribe tiene un riesgo más bajo, (3.5 vs. 1.6 para la incidencia y 1.4 vs. 0.8 para la mortalidad respectivamente), sin embargo, se pronostica que los números para América Latina y el Caribe aumenten (Vaccaro et al., 2019).

Entre el 2008 y 2012, el cambio porcentual anual en aparición temprana de CCR fue del 4.0% en Nueva Zelanda, del 2.8% en Canadá, del 2.8% en Australia y 2.2% en Estados Unidos. Así mismo, se ha reportado un aumento similar en la incidencia de aparición temprana en Taiwán, Japón, Hong Kong y Corea del Sur. Por el contrario, en Italia disminuyó en las personas de 20 a 39 años en un 1.8% por año desde 1998 (Patel, Karlitz, Yen, Lieu y Boland, 2022).

Para el año 2035 se predice un incremento sustancial en al menos 42 países como resultado de cambios en los factores de riesgo, así como el crecimiento y envejecimiento de la población. Asimismo, en países de América Latina y el Caribe se prevé que las muertes se dupliquen a causa del CCR (Araghi et al., 2019)

Actualmente en Costa Rica, el CCR tiene una incidencia en hombres de 9.49% por cada 100 000 habitantes, convirtiéndolo en el cuarto tumor más frecuente en el país, mientras que en las mujeres ocupa el sexto lugar en incidencia con un 9.22%. En cuanto a mortalidad, es el quinto tumor más letal en hombres y mujeres, convirtiéndose en la tercera causa de muerte más

frecuente. Este último punto viene a ser el más significativo, ya que pasó de ser la cuarta causa en el año 2000, a ser la tercera en el 2010 (Leiton, 2013).

A nivel nacional, la Región Huetar Atlántica representa la zona con menor incidencia (8.1) de CCR para ambos sexos; por otro lado, la Región Central Sur presenta una incidencia de 15.2 siendo la más alta del país, según datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2016. Actualmente, en Costa Rica se cuenta con el Proyecto "Tamizaje del cáncer colorectal, por detección de sangre oculta en heces con test inmunológico", en los cantones de Belén, Atenas, San Isidro, Valverde Vega y Santo Domingo, según el Plan Nacional de Desarrollo 2015-2018 como programa de detección temprana (Azua, 2018).

Igualmente, el Hospital Max Peralta cuenta con un programa de tamizaje de CCR del Centro de Detección Temprana del Cáncer, el cual posiciona a Costa Rica en uno de los tres primeros países de América Latina que cuenta con un programa organizado para el tamizaje del CCR con respaldo gubernamental. La Organización Mundial de la Salud estimó que para el 2010 el costo anual total mundial del cáncer por concepto de atención en salud, rondó US\$1.16 billones. En Costa Rica, el costo por el abordaje y tratamiento del cáncer gastrointestinal avanzado alcanza más de ₡43 millones por caso de colon y recto, sin contar las repercusiones que generan muertes prematuras y su impacto sobre el grupo familiar (Morales, 2021).

Hasta hace pocos años el CCR era considerada un problema de salud pública en los países industrializados, sin embargo, se ha convertido en un problema en los países en desarrollo debido al crecimiento económico. Además, estos países se caracterizan por tener una mayor mortalidad por falta de recursos sanitarios, limitaciones de sus sistemas de salud, falta de

registros de pacientes con cáncer y el pobre acceso a la detección temprana, sumado a un estilo de vida poco saludable (Domínguez, Castro, Ñique y Domínguez, 2020).

Según Tilg, Adolph, Gerner y Moschen, (2018) los hábitos alimentarios han cambiado considerablemente en las últimas décadas especialmente en el mundo occidental, lo cual puede afectar la carcinogénesis colorectal en varios pasos. La dieta puede desencadenar efectos sobre la respuesta inmune del huésped provocando inflamación, así mismo, el patrón dietético influye enormemente en la composición de la microbiota intestinal, lo cual repercute en la susceptibilidad a enfermedades intestinales.

Cada vez, es más evidente el impacto de la microbiota intestinal sobre la salud y enfermedad de las personas. La percepción sobre la microbiota ha cambiado en el tiempo; en el año 2000 se consideraba un órgano abandonado, y para el año 2018 se contemplaba como un ecosistema biológico que tiene un vínculo muy estrecho con el huésped, es decir el ser humano. Actualmente, se estima que el tracto gastrointestinal contiene tantas bacterias como células en el cuerpo, un ejemplo claro de una interacción alterada entre la microbiota y el huésped son las enfermedades como la inflamatoria intestinal y el carcinoma colorrectal. (Tilg, Adolph, Gerner y Moschen, 2018).

La interfase huésped-microbiota comprende un ecosistema microbiano en constante evolución, en condiciones homeostáticas; la comunicación bidireccional entre células huésped y la microbiota facilita funciones simbióticas y mantiene la integridad estructural del intestino. Es indiscutible que las personas con CCR tienen una composición taxonómica conocida como disbiosis. Estudios metagenómicos y meta-taxonómicos muestran que los pacientes con CCR tienen una mayor diversidad taxonómica general de especies fecales, donde se ha detectado una

abundancia relativa de miembros microbianos carcinógenos incluidos: *Fusobacterium nucleatum*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus gallolyticus* y *Peptostreptococcus spp*, mientras que algunos llamados géneros protectores, incluidos: *Roseburia*, *Clostridium*, *Faecalibacterium* y *Bifidobacterium*, se encuentran reducidos (Janney, Powrie y Mann, 2020).

Las tecnologías de secuenciación del gen del ARN ribosomal 16S y del metagenoma de escopeta completa han facilitado el perfil cuantitativo de la microbiota intestinal en muestras de tejido y heces humanas. A nivel mundial, la prueba de sangre oculta en heces se acepta como un biomarcador de detección del CCR (Mizutani, Yamada y Yachida, 2019).

La microbiota intestinal es un mundo aún nuevo por explorar, sin embargo, el Proyecto del Microbioma Humano del National Institute of Health (NIH) ha buscado impulsar la investigación sobre el microbioma humano, proporcionando información fundamental sobre la composición microbiana basada en sitios específicos en todo el cuerpo humano. Este proyecto se enfoca específicamente en cuatro sitios anatómicos principales del microbioma humano: intestino, piel, boca y vagina. Con esta información detallada de los diferentes sitios del microbioma humano se espera brindar una perspectiva donde se necesita una investigación detallada y específica del sitio para comprender los fenómenos causales que afectan la salud humana (Chowdhury y Fong, 2020).

Este proyecto se ha llevado a cabo durante diez años y dos fases, la segunda fase recientemente completada, el Proyecto Integrativo del Microbioma Humano, comprendió estudios de cambios dinámicos en el microbioma y el huésped bajo tres condiciones: embarazo y parto prematuro; enfermedades inflamatorias del intestino; y factores estresantes que afectan a las personas con

prediabetes. En los 18 años transcurridos desde la publicación del primer genoma humano, los estudios del microbioma han pasado de estudios basados en cultivos de la cavidad bucal y el intestino, a perfiles moleculares de la bioquímica microbiana en todos los nichos ecológicos del cuerpo humano. Se han utilizado sistemas modelo y epidemiológicos para identificar asociaciones entre cambios en el microbioma y afecciones que van desde el autismo hasta el cáncer (Proctor et al., 2019).

Cabe destacar que el riesgo de desarrollar cáncer en el intestino delgado es doce veces menor que el riesgo de sufrir CCR; esto demuestra el gran papel que juega la microbiota intestinal en la carcinogénesis (Raskov, Burcharth y Pommergaard, 2017). Únicamente un 5 a 6% de los casos de CCR se encuentran ligados a alteraciones genéticas. Al mismo tiempo, se ha demostrado que contar con uno o dos familiares de primer grado con CCR se asocia respectivamente con un riesgo de 2.26 y 3.76 veces mayor de desarrollar el cáncer. Un 90 % de los casos se relacionan con cambios en el estilo de vida, incluyendo cambios en la microbiota intestinal. Así, cuando hablamos del impacto específico de la dieta en el desarrollo del CCR, se ha encontrado una fuerte asociación en al menos 30 a 50% de casos en el mundo (Lucas, Barnich y Nguyen, 2017).

En definitiva, diversos estudios confirman que la dieta representa un papel fundamental en la iniciación, progresión y prevención del CCR, en particular alimentos funcionales como probióticos, prebióticos y simbióticos pueden tener un efecto potencialmente positivo en la salud más allá de la nutrición básica (Vieira De Almeida, Rodrigues de Camargo, Russo y Amedei, 2019).

1.1.2 Delimitación del problema

Para realizar la búsqueda sistemática de todos los artículos relacionados con la microbiota intestinal y el CCR, con base en la declaración de Prisma 2020 se utiliza la base de datos de Pubmed, Redalyc, Dialnet, Scielo, Cochrane Library Plus, Biblioteca Virtual en Salud (PVS) y Google Académico. Se utiliza el "AND" como parte de los operadores booleanos para realizar la investigación de todos aquellos artículos que hayan realizado investigaciones referentes a la microbiota intestinal y su implicación en el CCR.

Se toman en cuenta artículos científicos que respalden los tratamientos del CCR a través de la microbiota intestinal, así como estudios que comprueben una prevención de la enfermedad por medio de una microbiota saludable.

Se incluyen artículos científicos de carácter internacional, en idioma inglés y español que hagan alusión a lo mencionado anteriormente. Asimismo, se excluyen los artículos que no correspondan a los criterios como las revisiones bibliográficas, estudios en animales y otras revisiones sistemáticas.

La investigación se lleva a cabo durante el I cuatrimestre del 2022. La cantidad de artículos a incluir dependió de la cantidad que cumpla con los criterios correspondientes, logrando encontrar un número 201 de artículos para la investigación.

1.1.3 Justificación

A nivel mundial, el CCR sigue siendo uno de los tipos de cáncer más común y de las principales causas de muerte. En muchos pacientes de riesgo promedio, el desarrollo del CCR suele

atribuirse a una falta de detección temprana. En las últimas dos décadas se ha presentado un incremento en la incidencia de cáncer de colon en todos los grupos de edad, especialmente en personas jóvenes menores de 50 años en las cuales se pronostica un aumento en los casos para el 2030. A menudo el CCR de inicio temprano tiene un origen hereditario, sin embargo, hoy en día se observa que 5 de cada 6 pacientes con CCR carecen de un factor genético y cada vez se relaciona más aspectos como cambios en el estilo de vida, hábitos alimentarios, una dieta occidentalizada basada en un alto consumo de carnes rojas y pobre ingesta de fibra, causas que pueden generar una disbiosis intestinal y favorecer el desarrollo de enfermedades inflamatorias y cáncer (Eng et al, 2022).

La microbiota intestinal puede desempeñar funciones beneficiosas o perjudiciales en la prevención, desarrollo y tratamiento del CCR. Se ha demostrado que varias especies bacterianas exhiben propiedades proinflamatorias y procarcinogénicas, que en consecuencia podrían tener un impacto en la carcinogénesis colorrectal. En particular, los alimentos funcionales como los probióticos, prebióticos y simbióticos pueden tener un efecto potencialmente positivo en la salud más allá de la nutrición básica así como efectos antiinflamatorios.

Llegar a obtener un mayor conocimiento sobre la relación existente entre la microbiota intestinal y el CCR, proporcionaría un paso hacia una ruta más clara para poder prevenir esta patología en la población joven menor de 50 años, ya que uno de los principales problemas es su detección tardía.

La finalidad de esta revisión sistemática se basa en poder brindar un escenario más claro de la relación de la microbiota intestinal en el desarrollo del CCR, buscando explicar como el cambio en la composición de la microbiota intestinal y la colonización de ciertas bacterias patógenas podría potenciar el origen y progresión del CCR.

1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN

Como se menciona en varios estudios, la microbiota intestinal puede estar relacionada con la carcinogénesis a través de varios mecanismos, ya que en el colon se presenta la mayor cantidad de bacterias de nuestro cuerpo. Al presentarse una disbiosis intestinal, pueden aflorar bacterias no beneficiosas para nuestro organismo prevaleciendo el desarrollo de células tumorales.

El problema que se quiere resolver por medio de esta investigación corresponde a la siguiente pregunta:

¿Cuál es la relación de la microbiota intestinal con el desarrollo del CCR ? : Una revisión sistemática

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1 Objetivo General

Relacionar la microbiota intestinal con el desarrollo del CCR por medio de una revisión sistemática en el período enero – agosto 2022.

1.3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar los aspectos sociodemográfico de los pacientes con CCR estudiados.
- Describir la composición de la microbiota intestinal de la población en estudio.
- Analizar las bacterias relacionadas con el desarrollo de CCR.
- Analizar los cambios en la composición de la microbiota intestinal de la población en estudio.
- Relacionar la microbiota intestinal con el desarrollo del CCR.

1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES

1.4.1 Alcances de la investigación

Los alcances de la investigación se limitaron a los objetivos planteados.

1.4.2 Limitaciones de la investigación

Se presenta como limitación el acceso y la cantidad de estudios en humanos disponibles para obtener la información, un número limitado de estudios en casos de predisposición de CCR a edades tempranas, mayor conocimiento en el ámbito de la microbiota intestinal, así como la falta de estudios y datos a nivel nacional.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 CONTEXTO TEÓRICO -CONCEPTUAL

En este capítulo se detallan el contexto teórico – conceptual en el que se basa esta revisión sistemática, los resultados de información y definiciones de las variables relacionadas al tema de la microbiota intestinal y el CCR, respaldadas por las diferentes fuentes de información consultadas.

2.1.1 Microbiota intestinal

El conocimiento de la existencia de una microbiota asociada a nuestro organismo es muy antiguo. El primero en realizar estudios en el campo fue Theodor Escherich en 1880, quién realizó estudios sobre la microbiota de las heces y su relación con la fisiología de la digestión. Años más tarde, en 1892, Albert Döderlein descubrió los lactobacilos vaginales y su papel en la protección de esta cavidad frente a las infecciones (Zamudio et al., 2017).

La microbiota intestinal se puede definir como la comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado. Una de las comunidades más densamente pobladas es la microbiota residente en el intestino humano, compuesta por cerca de 100 trillones de células microbianas, con aproximadamente 9.9 millones de genes en su totalidad (Merino et al., 2021). El ecosistema microbiano del intestino incluye muchas especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal. A la población total de microorganismos, genes y metabolitos que colonizan el cuerpo humano, tracto gastrointestinal, genitourinario, la cavidad oral, nasofaringe, tracto respiratorio y piel se le conoce como microbioma humano

(Figura 1.) Por medio del Proyecto del Microbioma Humano se ha podido identificar aproximadamente al 30% de la microbiota intestinal (Icaza, 2013).

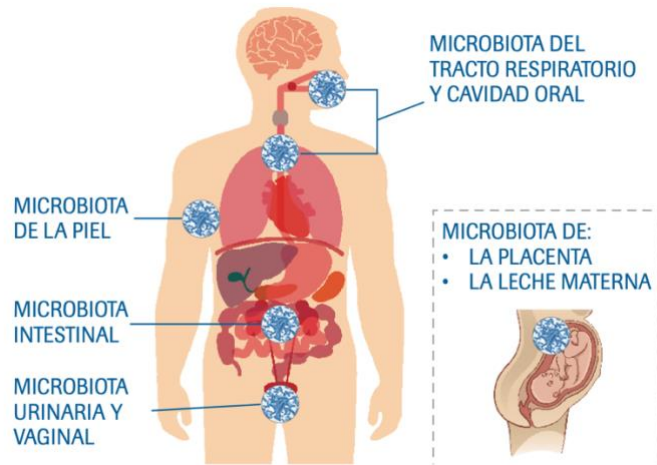


Figura 1. Localización de la microbiota

Fuente: Adaptado de Microbioma (p,9) por Cantón, (2018).

2.1.1.1 Adquisición de la microbiota intestinal

La adquisición de la microbiota intestinal va a ser diferente para cada persona y está marcada desde el nacimiento. Factores como el tipo de parto, el modelo de lactancia, el entorno en el que crecen las personas, el hecho de nacer en países en vías de desarrollo o desarrollados y el uso de antibióticos van a formar una comunidad microbioma única para cada individuo que depende de su genotipo y de la exposición temprana a los microorganismos de su entorno, así como de la dieta y cambios en el estilo de vida (Álvarez et al., 2018).

La microbiota intestinal es clave para el desarrollo del sistema inmunitario y la homeóstasis del individuo y las primeras fases de colonización son cruciales. Los bebés nacidos por parto vaginal tienen una microbiota inicial que se asemeja a la vagina materna, mientras que los que

nacen vía cesárea muestran perfiles propios de la piel o el ambiente. De igual forma, los niños con lactancia materna exclusiva muestran una dominancia de microorganismos beneficiosos como las *Bifidobacterias* en comparación con los niños que se alimentan con fórmulas comerciales (Álvarez et al., 2021). Sin embargo, esta composición cambia con la introducción de alimentos sólidos hasta alcanzar la composición final que se ve en la edad adulta (Tomasello et al, 2016).

Según Milani et al. (2017), durante los primeros días de vida, las *Proteobacterias* y los *Firmicutes* son los principales filos presentes, por otro lado, las *Actinobacterias* aparecen en las heces de los bebés nacidos por cesárea entre los días siete y quince después del nacimiento. Los bebés nacidos por cesárea son menos colonizados por microorganismos como *Bifidobacterium* y *Bacteroidetes*, mientras que son más frecuentemente colonizados por miembros de *Clostridium sensu stricto* y *Clostridium difficile*.

El microbioma maduro de un adulto se adquiere alrededor de los 3 años de edad y va variando durante toda la vida dependiendo de una serie de factores como el sexo, índice de masa corporal, consumo de fibra y actividad física, entre otros (Moreno del Castillo, Valladares-García & Halabe-Cherem, 2018).

2.1.1.2 Composición de la microbiota intestinal

La microbiota gastrointestinal muestra un gradiente en cantidad y diversidad desde el estómago hasta el colon, con un número limitado de especies que habitan en el estómago debido a su ambiente ácido, mientras que aumenta en número y diversidad desde el intestino delgado hasta

el intestino grueso, estimando que el número de especies en el intestino oscila entre 500 y 1000 (Mentella, Scaldaferrri, Pizzoferrato, Gasbarrini & Donato, 2020)

Gracias a los datos combinados de MetaHit y Human Microbiome Project, se cuenta con una visión más completa del repertorio microbiano asociado a humanos hasta la fecha. Los datos recopilados de estos estudios identificaron 2172 especies aisladas de seres humanos, clasificadas en 12 filos diferentes, de los cuales el 93.5% pertenecían a *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* y *Bacteroidetes*. Tres de los 12 filos identificados contenían solo una especie aislada en humanos, incluida una especie intestinal, *Akkermansia muciniphila*, el único representante conocido del filo *Verrucomicrobia*. En humanos, 386 de las especies identificadas son estrictamente anaeróbicas y, por lo tanto, generalmente se encuentran en regiones mucosas como la cavidad oral y el tracto gastrointestinal (Domingo y Sánchez, 2017).

Según Tomasello et al. (2016), en el estómago se encuentran presentes varios microorganismos principalmente *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Helicobacter pylori*, *Peptostreptococcus* y *Candida*; en el duodeno, yeyuno e íleon proximal hay principalmente *Lactobacillus* y *Streptococcus*, mientras que el íleon distal contiene alrededor de 107 a 108 tipos de bacterias, incluidas *Streptococcus*, *Bacteroidetes*, *Actinomicinae*, *Corynebacteria* y *Clostridium*. Asimismo, el colon contiene alrededor de 1011 a 1012 tipos de bacterias principalmente *Clostridium Tipo IV y XIV*, *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium* y *Enterobacteriaceae*.

En resumen, se puede decir que el microbioma intestinal está definido principalmente por dos filotipos de bacterias: *Firmicutes* y *Bacteroidetes* (estos últimos suponen el 90% de la

microbiota intestinal). Los primeros incluyen un gran número de géneros, siendo los más importantes los *Lactobacillus* y *Clostridium*. Los *Bacteroidetes* incluyen bacterias pertenecientes al género *Bacteroides* y *Prevotella* (Domingo y Sánchez, 2017). *Proteobacterias*, *Actinobacterias*, *Fusobacterias* y *Verrucomicrobia* completan el 10 % restante como se puede observar en la figura 2.

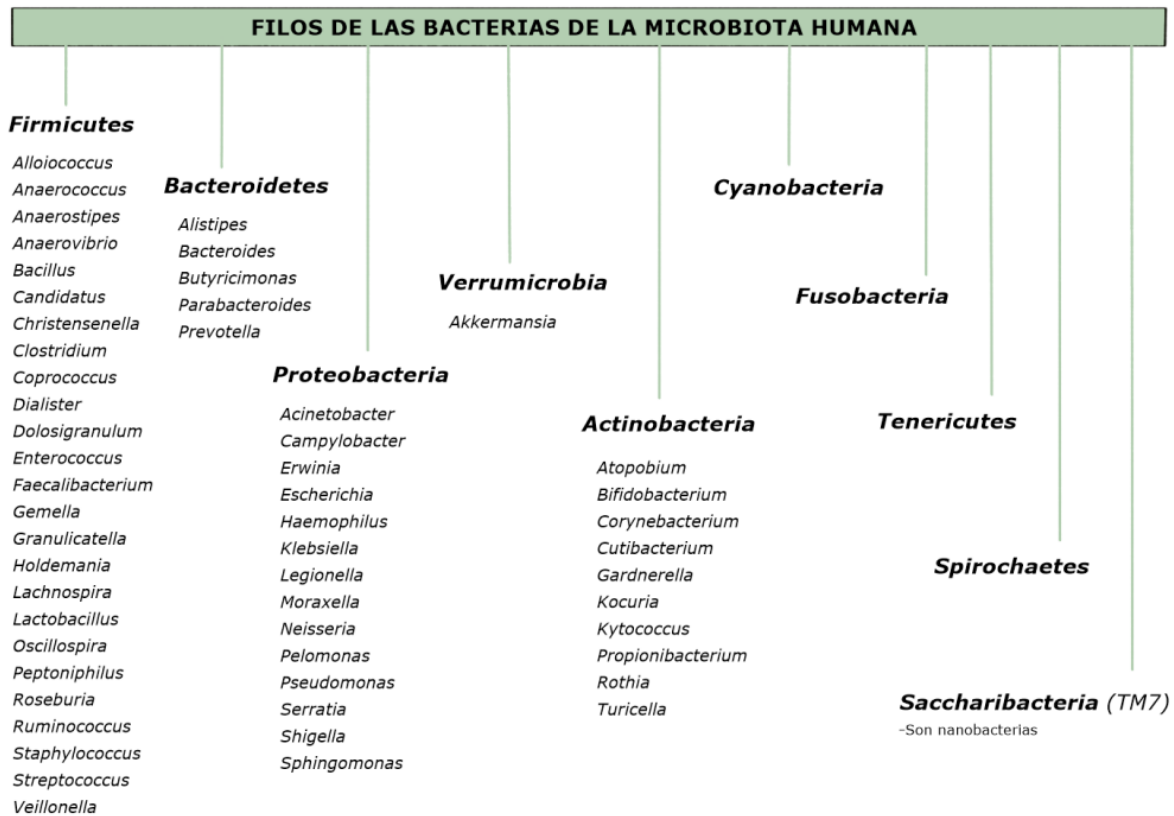


Figura 2. Composición de la microbiota intestinal

Fuente: Adaptado de La microbiota, como actúa en nuestro cuerpo y cambios experimentados con la dieta GAPS (p,14) por Ruiz, (2020).

Existen diferencias en cuanto a la composición microbiana entre las muestras de heces y las biopsias de mucosa intestinal en un mismo individuo, así como entre los distintos tramos del tubo digestivo. A nivel de cepa, cada individuo alberga un patrón distintivo de comunidades

microbianas y alberga cepas únicas que no se encuentran en otros individuos, pero las diferencias entre distintos sujetos son mucho mayores que las variaciones intraindividuales. Según Guarner, (2020) diversos estudios demuestran que factores tales como la dieta, la ingesta de fármacos, los viajes o el tiempo de tránsito colónico generan variabilidad en la composición microbiana de las muestras fecales de un mismo individuo.

Como se puede observar en la figura 3, la microbiota intestinal evoluciona a lo largo de toda la vida, de la niñez a la vejez, mientras que la microbiota varía considerablemente en los recién nacidos, al envejecer tendrá tendencia a mantenerse relativamente estable. Se va a caracterizar por una menor diversidad y pérdida de genes importantes (especialmente aquellos implicados en la producción de ácidos grasos de cadena corta). Este debilitamiento de la diversidad de la microbiota intestinal es concomitante con una mayor fragilidad de los individuos (Gut Microbiota For Health by ESNM, 2020).



Figura 3. Evolución de la microbiota intestinal

Fuente: Adaptado de Todo sobre microbiota intestinal (p.1) por Gut Microbiota For Health by ESNM, (2020).

A pesar que en el tracto gastrointestinal predominan las bacterias, también están presentes las *Arqueas* y *Eucariotas*. La prevalencia de especies en esta zona depende del pH, el peristaltismo, las propiedades de adhesión bacteriana, secreción de mucina, disponibilidad de nutrientes, dieta, entre otras. La presencia de bacterias gram negativas y positivas, aerobios y anaerobios como parte de la microbiota intestinal, ha mostrado diferencias en la composición en todas las diferentes porciones del tracto gastrointestinal. Los dos tercios superiores del intestino delgado, el duodeno y yeyuno tienen baja concentración de microorganismos, siendo pobladas en su mayoría por especies gram positivas como *Lactobacillus* y *Streptococcus*, mientras que en las zonas más distales los anaerobios y gramnegativos son los predominantes (Gómez y Acero, 2011).

2.1.1.3 Estado de la microbiota intestinal

Disbiosis intestinal

La microbiota intestinal es considerada un órgano más al igual que los otros órganos del cuerpo humano, y para su correcto funcionamiento se requiere una composición celular estable, que en el caso de la microbiota humana consiste en bacterias de los filos: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* y en menor medida *Proteobacterias*. Los grandes cambios en la proporción de estos filos o la expansión de nuevos grupos bacterianos conllevan a un desequilibrio que puede desencadenar enfermedades entre otras alteraciones, a este desequilibrio se le denomina disbiosis (Weiss y Henet, 2017). La disbiosis puede presentar una pérdida de microorganismos beneficiosos, una expansión de microbios potencialmente dañinos y/o una pérdida de la diversidad microbiana general. Adicionalmente, se dice que una expansión de *Proteobacterias*

anaerobias facultativas es una firma microbiana de disbiosis en el colon, ya que la microbiota fecal de individuos sanos está dominada por bacterias anaerobias obligadas pertenecientes a los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* (Connor y Bäumler, 2019).

En realidad, la composición de la microbiota depende de varios factores, incluida la estructura del epitelio intestinal del huésped, el peristaltismo, los cambios en la dieta, la edad, los genes, la temperatura, la interacción entre diferentes especies bacterianas, la respuesta del sistema inmunitario, las células T y B, administración de antibióticos o medicamentos de radiación y quimioterapia, estrés ambiental, físico y finalmente psicológico (Tomasello et al., 2016).

Como se puede observar en la figura 4, un gran número de enfermedades hoy en día se asocian con una disbiosis intestinal, que en algunos casos contribuye al desarrollo o la gravedad de la enfermedad. La enterocolitis necrosante, enfermedades inflamatorias del intestino, trastornos metabólicos, enfermedades autoinmunes y el CCR entre otras, son enfermedades donde es común encontrar una disbiosis intestinal (Weiss y Henet, 2017).

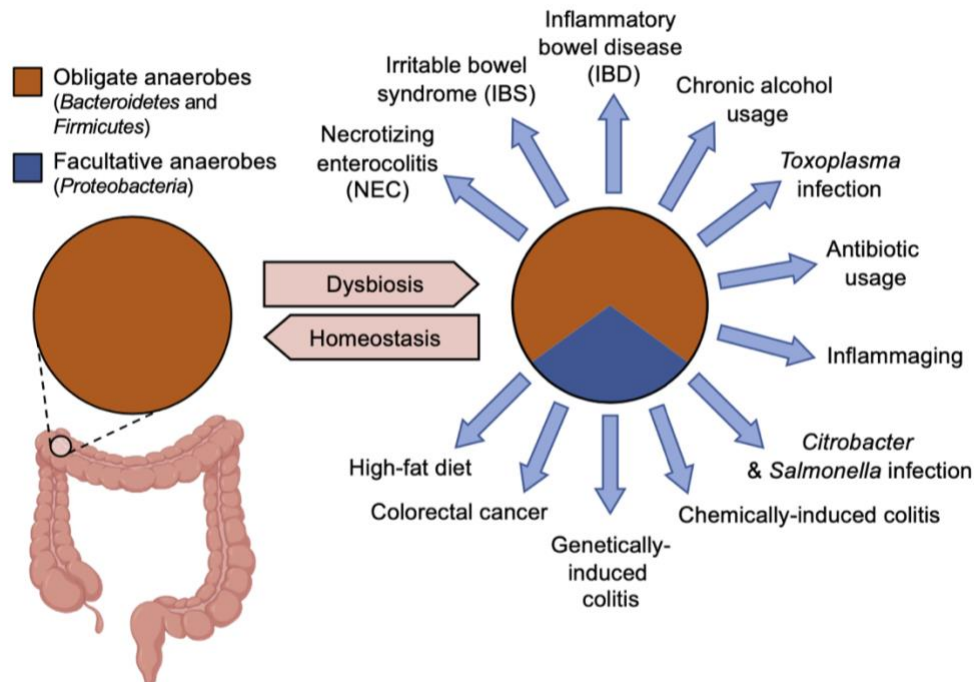


Figura 4. Una expansión de Proteobacterias es signo de disbiosis

Fuente: Adaptado de Dysbiosis: from fiction to function. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol (p.4) por Connor & Bäumlér, (2019).

Tipos de disbiosis intestinal

Según Fígares (2019) se pueden mencionar tres tipos de disbiosis intestinal:

1. *Disbiosis intestinal por una mayor presencia de bacterias patógenas:* En la microbiota humana también residen microorganismos con potencial patógeno, sin embargo, cuando la microbiota se encuentra en equilibrio los patógenos se mantienen bajo control, sin causar problemas. No obstante, en determinadas circunstancias se puede producir un sobrecrecimiento de estas bacterias patógenas, generando problemas en la salud del ser humano. Lo que ocurre es una sobrepoblación de *Proteobacterias* en particular de la familia *Enterobacteriaceae*, entre ellas se encuentra la conocida *E. coli* y *Shigella*.

2. *Disbiosis intestinal por pérdida de microorganismos beneficiosos*: Las bacterias beneficiosas que constituyen la microbiota humana cumplen funciones muy importantes, entre las que se encuentra la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como el butirato. Estos ácidos grasos ejercen una acción antiinflamatoria, además se estudia su intervención en la prevención y tratamiento de diversas enfermedades crónicas. Asimismo, dentro de las bacterias beneficiosas se incluyen las *Bifidobacterias* y los *Lactobacillus* que cumplen muchas funciones aparte de la producción de AGCC. Por esta razón, la pérdida de estos microorganismos beneficiosos conduce a una disbiosis intestinal, afectando la salud del ser humano.

3. *Disbiosis intestinal por pérdida de diversidad microbiana*: Cuanto mayor sea la diversidad de microorganismos mejor será la microbiota intestinal, al igual que la salud en general. Una mayor diversidad microbiana se traduce en más beneficios para el huésped (ser humano). Se ha demostrado que niños con menor diversidad microbiana intestinal presentan una mayor susceptibilidad a sufrir alergias y asma.

Simbiosis intestinal

La simbiosis es la forma en la que individuos de diferentes especies se relacionan entre sí, obteniendo el beneficio de al menos uno de los dos. La simbiosis se puede establecer entre animales, vegetales, microorganismo y hongos. El concepto simbiosis proviene del griego y significa "medios de subsistencia". Estas relaciones son indispensables para la supervivencia de los seres vivos ya que favorecen la evolución de las especies (Editorial Etecé, 2021).

La simbiosis es habitualmente mutualista, sin embargo, puede transformarse en parasitaria debido a disfunciones de la respuesta inmune (Suárez, 2015).

Los *Homo sapiens* son organismos simbióticos; los humanos nacen prácticamente estériles y van desarrollando su microbiota a partir de las interacciones con el medio, al mismo tiempo que se desarrolla el sistema inmunológico. La inmunidad innata y adaptativa intestinal interactúa con los simbioses que contribuyen a la homeostasis intestinal a través del establecimiento de una relación mutuamente beneficiosa. Una pérdida de esta simbiosis intestinal aumenta la susceptibilidad a infecciones, ya que se puede dar una expansión de bacterias intestinales patógenas, así como a su vez una disminución de microorganismos beneficiosos. Al alterarse la inmunidad de barrera, se genera una pérdida de la homeostasis inmunitaria con un mayor riesgo de trastornos inmunitarios o inflamatorios. Por esta razón, es de vital importancia comprender la simbiosis y desarrollar herramientas para monitorearla y ajustarla para prevenir o mitigar los riesgos de una alteración de la microbiota intestinal (Malard, Dore, Gaugler & Mohty, 2021).

2.1.1.4 Funciones de la microbiota intestinal en el cuerpo humano

La complejidad de las funciones de la microbiota gastrointestinal permiten considerarla como un órgano que se adquiere inmediatamente al nacimiento. La microbiota intestinal cuenta con múltiples funciones en el cuerpo humano, las cuales se pueden agrupar en metabólicas e inmunológicas (Zamudio et al., 2017).

-Funciones metabólicas: Dentro de las funciones metabólicas la microbiota ayuda a sintetizar algunas vitaminas como la K y D. Asimismo, las bacterias del colon con ayuda de

reductasas convierten la bilirrubina en urobilinógeno, de igual forma tienen la capacidad de transformar ácidos biliares primarios a secundarios por medio de deshidroxilasas bacterianas.

Otra de sus funciones es ayudar a concluir procesos biliares y de carbohidratos, ya que pueden separar cualquier ácido biliar conjugado que no haya sido reabsorbido en el íleon terminal para que de esta forma sea nuevamente captado a través de la mucosa intestinal.

Debido a que nuestras enzimas solo pueden digerir tres glúcidos que se incluyen en nuestra dieta: la sacarosa, el almidón y la lactosa (no siempre), la fermentación por bacterias va a degradar cualquier carbohidrato que se brinque el proceso de digestión y absorción en el intestino delgado como en el caso de la lactosa en personas con intolerancia (Suárez, 2015).

Otra de las funciones metabólicas de la microbiota intestinal es el ahorro de energía, brindada por los AGCC que son producto de la fermentación y pueden ser utilizados como combustible.

-Función protectora e inmunológica: Las bacterias forman una barrera secretora y de esta forma evitan el ingreso de las bacterias patógenas y su contacto con la superficie de los enterocitos, de igual forma generan una barrera física por medio de una capa de moco epitelial. También impiden la colonización de microorganismos patógenos aumentando la resistencia de la mucosa intestinal. Además, juega un papel muy importante en la función adecuada de los linfocitos T reguladores inmunosupresores. En múltiples estudios sobre la microbiota se ha establecido una relación entre la aparición de alergias y alteraciones en la microbiota intestinal.

2.1.1.5 Probióticos y prebióticos

Organismos probióticos

El término probiótico fue introducido por primera vez en 1965 por Lilly y Stillwell, definiéndolo como: un factor de origen microbiológico que estimula el crecimiento de otros organismos (Villanueva, 2015).

La Organización Mundial de la Salud define los probióticos como "microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas brindan un beneficio a la salud del consumidor". En un inicio se consideraba que cualquier microorganismo que proporcionara beneficios podía ser llamado probiótico, sin embargo, solo los que pertenecen a los grupos de *Lactobacillus* y *Bifidobacterias* se les brinda el nombre de probióticos. La razón de esta selección es que son probablemente los únicos microorganismos, dentro de los que colonizan las mucosas que son inocuos bajo casi cualquier circunstancia y por eso han sido reconocidos como organismos GRAS por sus siglas en inglés (Generally Regarded As Safe) y QPS (Qualified Presumption of Safety) por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos y la European Food Safety Authority respectivamente (Suárez, 2015).

Los probióticos tienen importantes funciones en el cuerpo humano, ya que participan en la prevención y tratamiento de enfermedades crónicas intestinales y hepáticas, enfermedades infecciosas agudas digestivas, la homeostasis intestinal y la función inmune del huésped, logrando modular la microbiota. La eficacia de los probióticos estará determinada por el tipo de cepa y la cantidad de la dosis administrada (Castañeda, 2018).

Según Fonsêca et al., (2019) los probióticos pueden tener un efecto antineoplásico en pacientes sanos y un efecto protector en pacientes con cáncer establecido. Se sabe que la inmunomodulación a partir de probióticos y simbióticos genera una mejora significativa en el sistema inmunológico del individuo, siendo un factor estimulante en el tratamiento del CCR.

El consumo de alimentos probióticos por parte del ser humano se registra desde el siglo XX, fue gracias a Eliot Metchnikoff científico ruso y premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1908 que postuló que las bacterias ácido-lácticas ofrecían beneficios para la salud y conducían a la longevidad. Asimismo, Eliot sugirió que la "autointoxicación intestinal" y el envejecimiento resultante podrían suprimirse modificando la microbiota intestinal a través de probióticos. Los probióticos entra en la categoría de alimentos funcionales, ya que se utilizan para agregar propiedades que le otorgan un valor agregado a un alimento específico, generando beneficios para la salud del consumidor más allá de los nutricionales propios del alimento (Villanueva, 2015).

Prebióticos

Según Corzo et al., (2015) los prebióticos son ingredientes alimentarios no digeribles (oligosacáridos) que llegan al colon y sirven como sustrato para los microorganismos, generando energía, metabolitos y micronutrientes que serán utilizados por el hospedador, estimulando el crecimiento selectivo de ciertas bacterias.

Los primeros estudios sobre prebióticos rondan los años 80`s, fueron los investigadores japoneses quienes por medio de cultivos in vitro utilizando como inóculo heces humanas, descubrieron que ciertos oligosacáridos no digeribles eran fermentados por *Bifidobacterias* y además tenían la capacidad de estimular su crecimiento. Con base a este estudio, los investigadores Gibson y Roberfroid propusieron la siguiente definición de prebiótico “ ingrediente alimentario no digerible que afecta beneficiosamente al hospedador al estimular selectivamente el crecimiento y/o actividad de uno o un limitado número de especies bacterianas en el colon, y que por lo tanto mejora la salud” (Corzo et al., 2015).

Para que un alimento pueda ser denominado prebiótico debe cumplir con una serie de criterios como: resistencia a la digestión en el tracto digestivo superior, fermentación de la microbiota intestinal y beneficios para la salud del huésped. En la tabla 1 se muestran las características de los prebióticos.

Tabla 1 Características de los prebióticos

Rasgos de los prebióticos
Producto natural no hidrolizado ni absorbible en el tracto digestivo superior.
Capacidad de modificar la composición de la microbiota del colon tras ser selectivamente fermentada por una o varias bacterias.
Capacidad de modificar la composición de la microbiota del colon tras ser selectivamente fermentada por una o varias bacterias.
La estimulación selectiva de bacterias intestinales induce beneficios para la salud.

Fuente: Adaptado de Castañeda, (2017, p.159).

Como se mencionó anteriormente, los géneros habituales de los prebióticos son los *Lactobacillus* y las *Bifidobacterias*, por lo cual es más probable encontrar cambios en las *Bifidobacterias* que en los *Lactobacillus*, esto debido a que en el colon humano existe una mayor cantidad de *Bifidobacterias* que *Lactobacillus* y estos muestran preferencia por los oligosacáridos. De igual forma, hay que destacar que aunque todos los prebióticos son fibra, no toda la fibra es prebiótico (Slavin, 2013).

De acuerdo a las características citadas anteriormente para poder declarar un alimento como prebiótico, se detallan en la tabla 2 los compuestos que han demostrado hasta la fecha que cumplen con esas propiedades.

Tabla 2. Clasificación de los diferentes prebióticos y sus principales características

Grupo	Prebiótico	Definición	Características
Prebióticos del tipo Inulina	Inulina	Fructanos de tipo inulina que se extraen mediante agua caliente, habitualmente de la raíz de chicoria, y no sufren ningún otro proceso.	GP (2-60) GMP 12 GPmáx 60
	Inulina HP	Conjunto de fructanos de tipo inulina, únicamente de cadena larga, ya que se produce la eliminación física de los fructanos con DP<10.	GP (10-60) GMP 25
	OF	Conjunto de fructanos de tipo inulina con un DP máx<10 ya que se ha producido una hidrólisis parcial de la inulina y la separación física de fructanos del tipo inulina DP>10.	GP (2-8) GMP 4 GF y FF
	FOS	Conjunto de fructanos de tipo inulina y de cadena corta sintetizados a partir de la sacarosa.	GP (2-8) • GP (2-4) GMP 3,6 • GF
Galactanos	GOS	Conjunto de oligo o polisacáridos de galactosa unidos mediante enlaces $\beta(1\rightarrow6)$; $\beta(1\rightarrow3)$; $\beta(1\rightarrow4)$.	
	TOS	Conjunto de oligosacáridos o polisacáridos de galactosa obtenidos mediante la transgalactocilación enzimática de la lactosa.	

GP: grado de polimerización (en monómeros); GMP: grado medio de polimerización; GPmáx: grado de polimerización máximo; FF: fructosa-fructosa; GF: glucosa-fructosa; HP: alta polimerización (high polymerization).

Fuente: Adaptado de Hidalgo y Farran, (2013, p.30).

2.1.1.6 Fibra y CCR

Diversos estudios realizados en la década de 1970 sugieren que el aumento de la prevalencia de CCR se debía a dietas bajas en fibra. Lo anterior se fundamenta con estudios realizados en diversos países y regiones con ingestas altas y bajas en fibra, comparando las tasas de CCR en ambos casos (Slavin, 2013).

En el caso del CCR, la genética muestra un rol limitado en el origen de la patología, por otro lado, el entorno, estilo de vida y la dieta son las primeras causas identificables. Debido a que la dieta juega un papel esencial tanto en el desarrollo como evolución de esta patología, es vital modificar los hábitos alimentarios, así como observar fibras dietéticas específicas que puedan tener una relación directa con el CCR (Hidalgo & Farran, 2013).

2.1.1.7 Métodos para el estudio de la composición de la microbiota

2.1.1.7.1 Metagenómica y otras ómicas

La meta-taxonomía es la estrategia más utilizada para caracterizar la composición y las cantidades relativas de cada taxón en las comunidades microbianas y su evolución en función del tiempo u otras variables ambientales. Las bacterias son difíciles de cultivar, incluso cuando se logra realizar su cultivo es un proceso muy laborioso. Por esta razón se han desarrollado diferentes técnicas que se basan en la secuenciación del alto rendimiento conocida como “high – throughput” que permite la identificación de microorganismos en función de sus secuencias genómicas como se observa en la figura 5. Este proceso se enfoca en la extracción del ADN de todas las células microbianas de una determinada muestra, la amplificación del gen codificante para la subunidad 16S del ARN ribosomal (ARNr-16S) que se encuentra presente en bacterias

y arqueas, la secuenciación de los productos amplificados, el agrupamiento de las secuencias obtenidas de acuerdo con sus similitudes y su clasificación taxonómica para lograr identificar la abundancia relativa de cada especie. Los métodos estándar para los estudios meta-taxonómicos pueden ser llevados a cabo a nivel de filo, clase, orden, familia o género (Méndez, 2022).

Por su parte, el gen para el ARNr- 16S se considera un cronómetro evolutivo ya que se encuentra altamente conservado en todos los organismos y es utilizado universalmente en la identificación taxonómica (Méndez, 2022).

La metagenómica se define como el estudio del metagenoma mediante la secuenciación de alto rendimiento “high- throughput” del ADN total de una muestra de microbiota, seguido de un análisis computacional de secuencias dirigido al estudio composicional y la predicción del potencial funcional de la comunidad de microorganismos presentes en la muestra. Adicional a estos estudios, se encuentra la Metaproteómica y la Metabolómica que permiten el análisis directo del contenido de proteínas y metabolitos respectivamente, de una muestra de microbiota por medio del uso de un espectrómetro de masas (Méndez, 2022).

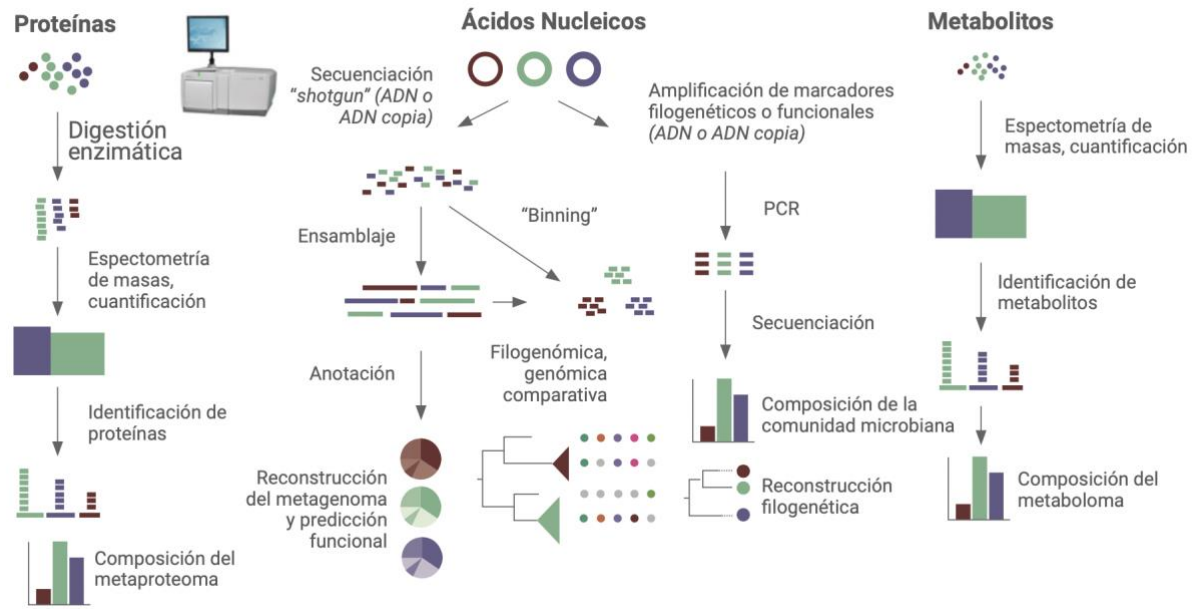


Figura 5. Técnicas de análisis de la microbiota y el microbioma

Fuente: Adaptado de Microbiota, Microbioma y metagenómica (p.5) por Dra. Celia Méndez (2022).

En la tabla 3 se resumen las técnicas más usadas para la caracterización de la microbiota.

Tabla 3. Técnicas utilizadas para la caracterización de la microbiota

Técnica	16SrRNA	Sensibilidad	Ventajas	Limitaciones
Cultivo	No	Moderada	Información funcional de los organismos y caracterizar especies nuevas	Trabajo muy laborioso. Las cepas no cultivables no se pueden detectar
FISH¹	Si	Buena	Se dirige a los taxones bacterianos tanto a nivel de especie como de grupo. Enumeración de bacterias no	No se identificaron nuevos taxones. Requiere cepas de referencia para la validación. Laborioso.

¹ Hibridación fluorescente in situ (FISH)

			dependientes del número de copias de 16S.	Detección no a nivel comunitario
qPCR²	Si	Buena	Detecta taxones específicos o superiores	Trabajo laborioso para una mayor validación. Requiere cepas de referencia. El número de copias de 16S rRNA varía. Detección no a nivel comunitario
DGGE³	Si	Mala	Da una visión rápida y barata de las bacterias predominantes en el ecosistema.	Baja reproducibilidad y sensibilidad.
Microarrays filogenéticos	Si	Buena	Detección rápida y extensa de muestras Microbiota intestinal basadas en secuencias ya conocidas.	No detecta nuevos grupos filogenéticos
Secuenciación masiva del 16s rRNA	Si	Buena	Alto rendimiento. Detecta nuevas especies	Requiere análisis bioinformático complejo. La formación de quimeras en la PCR es el mayor sesgo.
Metagenómica	Genoma completo	Buena	Alto rendimiento, detecta nuevos genomas	Requiere análisis bioinformático complejo. Las células muertas no se distinguen de las vivas
Metatranscriptómica	ARN aislado de una	Buena	Análisis de genes expresados	Caro y sensible

² PCR Cuantitativa (qPCR)

³ Electroforesis en gel de gradiente desnaturalizante (DGGE)

	comunidad compleja.			
Metaproteómica	Extracción y separación de proteínas de una comunidad compleja	Buena	Detección e identificación de diversas proteínas	Problemas de purificación
Metabolómica	Estudio de la función mediante perfiles metabólicos	Buena	Análisis de metabolitos	Complicación en el análisis en caso de varios metabolitos
Culturómica	Utiliza múltiples condiciones de cultivo con espectrofotometría de masas y/o secuenciación del 16s rRNA	Buena	Identificación de especies bacterianas previamente no cultivadas	Laborioso

Fuente: Adaptado de Shabana et al., (2018).

2.1.1.8 Análisis de la microbiota intestinal mediante PCR y gen ARNr-16S

Las técnicas microbiológicas basadas en cultivos no son lo suficientemente sensibles para identificar y caracterizar el microbioma intestinal debido a la falla de varias bacterias

intestinales para crecer en cultivo. Gracias a la tecnología basada en la secuenciación, especialmente la secuenciación metagenómica basada en ARNr -16S, se han logrado superar esos desafíos transformando la investigación del microbioma (Shahi, Zarei, Guseva & Mangalam, 2019).

Los avances en la tecnología han permitido la secuenciación de lecturas más largas mediante lecturas emparejadas por ejemplo Illumina MiSeq 2x300bp. Con la tecnología actual, se puede secuenciar lecturas de buena calidad de 600 pb, lo que permite fusionar las lecturas de secuenciación directa (R1) y las lecturas de secuenciación inversa de baja calidad (R2). Estas lecturas R1 y R2 más largas combinadas permiten mejores asignaciones taxonómicas, especialmente con la plataforma de acceso abierto Divisive Amplicon Denoising Algorithm-2 (DADA2) basada en R. DADA2 utiliza asignaciones basadas en variantes de secuencia de amplicón (ASV) en lugar de asignaciones de unidades taxonómicas operativas (OTU) basadas en una similitud del 97 % utilizada por QIIME23. Las coincidencias de variantes de secuencia de amplicón (ASV) dan como resultado una coincidencia de secuencia exacta en la base de datos dentro de 1 a 2 nucleótidos, lo que conlleva a la asignación a nivel de género y especie. Por lo tanto, la combinación de lecturas emparejadas más largas y de buena calidad y mejores herramientas de asignación taxonómica (como DADA2) ha transformado los estudios de microbiomas (Shahi ,Zarei, Guseva & Mangalam, 2019).

2.1.2 Cáncer colorrectal

2.1.2.1 Cáncer

Concepto

El cáncer es una enfermedad en la cual algunas células del cuerpo se multiplican sin control y se extienden a otras partes del cuerpo. En condiciones normales, las células humanas se multiplican por medio de un proceso llamado división celular, con el fin de formar nuevas células conforme el cuerpo las necesita, ya que las células envejecen, se dañan y mueren. Sin embargo, este proceso a veces no continúa el orden adecuado y las células anormales o dañadas se forman y multiplican cuando no deberían. Estas células pueden llegar a formar unos bultos de tejido conocidos como "tumores" o "neoplasias" (Instituto Nacional del Cáncer, 2021).

Por otra parte, no todos los tumores son malignos (cancerosos), algunos tumores crecen a un ritmo más lento que no se difuminan ni infiltran los tejidos vecinos, por lo cual a estos se les considera como tumores benignos (no cancerosos). Sin embargo, según Sonnenschein y Soto, (2016) se debe tener presente que aunque un tumor sea benigno, si su expansión compromete seriamente la función de un órgano vecino o tejido, puede ser letal. Una característica particular de las células cancerígenas es que desarrollan mutaciones que no son reparadas y pierden la capacidad de morir, al mismo tiempo que su proceso de división no presenta límites (Puente & Velasco, 2019).

2.1.2.2 Carcinogénesis

El cáncer ha sido una enfermedad que ha afectado a los seres humanos durante miles de generaciones; esto lo confirman diversos estudios como lo es el descubrimiento de un osteosarcoma de un homínido de Sudáfrica de 1.7 millones de años de antigüedad. Asimismo, esta teoría es respaldada por varios informes que sugieren la presencia de esta enfermedad,

incluidos el mieloma múltiple, cáncer de próstata y de mama en humanos entre 230 y 3000 años antes de Cristo (Peters & González, 2018).

La carcinogénesis se puede definir como el mecanismo por el cual se desarrolla una neoplasia maligna (Sidrón & Pérez, 2015). Este proceso da inicio cuando en una célula normal se descontrola el crecimiento o la apoptosis, generando que la masa tumoral se reproduzca y presente aumento en tamaño a esto se le conoce como tumor benigno. Sin embargo, después de cierto volumen el tumor requiere la formación de nuevos vasos sanguíneos y en esa etapa se da inicio al proceso de la angiogénesis para el intercambio de oxígeno, nutrientes y desechos. En algunos casos las células pueden atravesar la matriz extracelular, generando así la dispersión del tumor y la invasión de tejidos adyacentes, para finalmente llegar a la circulación sanguínea y diseminarse a otras partes del cuerpo (Muñoz, 2018).

Además, se reconoce que la incidencia de metástasis depende si los émbolos de varias células tumorales o de células tumorales únicas migran desde el tumor primario. Se dice que las células tumorales individuales son menos eficientes en la generación de metástasis (Sonneschein & Soto, 2015).

Las células se encuentran en constante amenaza por factores citotóxicos y mutagénicos que pueden ser endógenos o exógenos con capacidad de dañar el ADN. Así pues, esta mutagenicidad se adquiere cuando los genes y proteínas que detectan y se encargan de reparar el ADN son inactivados generando como resultado células mutagénicas y por lo tanto, el posible sobrecrecimiento de los descendientes mutados, pues el proceso de apoptosis se encuentra

inactivo razón por la cual no se eliminan las células dañadas. La mayoría de las células tumorales comparten cambios fisiológicos conocidos como "capacidades adquiridas"; éstas le permiten generar sus propias señales mitóticas, evitar la apoptosis y capacidad para invadir y metastatizar (Sidrón & Soto, 2015).

La carcinogénesis comprende tres etapas:

1. **Iniciación:** En esta etapa se deben distinguir dos factores o mecanismos que intervienen en el proceso de transformación maligna de una célula normal:

a. *Factores intrínsecos:* Comprende los procesos que se producen como producto de propio funcionamiento celular, entre ellos se destacan: la replicación del ADN defectuosa durante la fase S, elaboración de proteínas mal plegadas y la liberación de radicales libres durante la fosforilación oxidativa en la mitocondria que puede dañar el ADN (Ríos et al., 2021).

b. *Factores extrínsecos:* Estos son más conocidos, ya que en "parte" se puede controlar la exposición a éstos, como por ejemplo: la radiación UV e ionizantes, toxicidad química por contaminantes ambientales como: virus hepatitis B (Hepatocarcinoma), virus del papiloma humano (cáncer de cuello uterino) y *H. pylori* (cáncer gástrico) (Ríos et al., 2021).

Estos factores van produciendo daños de manera directa o indirecta sobre la doble hebra del ADN, generando cambios epigenéticos de manera que se van acumulando las mutaciones.

2. **Promoción:** Esta etapa se caracteriza por una amplificación del tumor, desde el punto de vista molecular y celular. Se genera un aumento del número y acumulación de las mutaciones. Al mismo tiempo, se produce un importante reclutamiento de células inflamatorias, que a través de la liberación de citoquinas (IL-2, TNF- α) continúan la reacción tumoral (Ríos et al., 2021).

3. **Progresión:** Durante la metástasis, se mencionan cuatro fenómenos: angiogénesis, migración celular, degradación de la matriz extracelular y finalmente la evasión de la respuesta inmunitaria. Cabe destacar, que todos estos fenómenos están sucediendo en paralelo y con diferente grado de desarrollo al igual que pasa con las etapas de iniciación y promoción.
 - i. **Angiogénesis:** La angiogénesis juega un papel muy importante en el crecimiento del cáncer, ya que los tumores necesitan un suministro de sangre para crecer. Asimismo, los tumores pueden estimular por medio de señales químicas, células normales cercanas para que produzcan moléculas de señalización de angiogénesis. Los nuevos vasos sanguíneos que se generan, van a alimentar al tumor en crecimiento con oxígeno y nutrientes, permitiendo así que aumente en tamaño y que las células cancerosas invadan el tejido alrededor, se puedan mover en el cuerpo y también formar nuevas colonias de células cancerosas llamadas metástasis (Instituto Nacional del Cáncer, 2018).

- ii. *Migración celular:* Es un proceso clave, ya que marca el inicio de la metástasis. Este proceso es necesario para que las células malignas se desprendan de su tejido primario a través de la pérdida de uniones intercelulares. Las células cancerosas migran cuando logran degradar la matriz extracelular que las rodea, de manera que crean sus propias rutas de migración al seguir a las células cancerosas o "líderes" (Paul, Mistriotis & Konstantopoulos, 2016).

- iii. *Degradación de la MEG:* Una vez que la célula logra desprenderse para que pueda llegar al torrente sanguíneo y así invadir otro tejido, necesita atravesar la red molecular de tejido conectivo, de esta forma las células tumorales e inflamatorias que circundan el tumor liberan un tipo de enzimas como las metaloproteasas de la matriz (MMP-2, MMP-8 y MMP-9). Estas enzimas se encuentran aumentadas en procesos neoplásicos (Ríos et al., 2021).

- iv. *Evasión de la respuesta inmunitaria antitumoral:* Normalmente, las células dendríticas y macrófagos reconocen los antígenos tumorales como extraños y entrenan a los linfocitos T citotóxicos (CD8+) para atacar. Sin embargo, las células tumorales logran desarrollar distintos mecanismos para inactivar de manera parcial la función de los CD8+, haciendo creer al sistema inmune que el tumor no es extraño (Ríos et al., 2021).

2.1.2.3 Etiología del cáncer colorrectal

En cuanto a la etiología del CCR, se puede decir que es multicausal, ya que influyen factores intrínsecos del huésped como mutaciones genéticas, hormonales y condiciones inmunológicas; al mismo tiempo, factores externos como las dietas poco saludables, consumo de alcohol, tabaco, sedentarismo, obesidad y la exposición ambiental a carcinógenos. Por otro lado, el desarrollo de la patología está relacionado directamente con la edad, por lo cual es mayor la prevalencia en adultos mayores. No obstante, se ha presentado un incremento en la incidencia en personas más jóvenes posiblemente asociado a los cambios en el estilo de vida (Vanegas et al., 2020).

Esta patología afecta a ambos sexos con un leve predominio en varones (1.4 :1). El 75% de los pacientes son esporádicos es decir que no presentan antecedentes personales ni hereditarios de la enfermedad, y por otra parte, el 25% restante se desarrolla en personas con algún riesgo adicional como: antecedentes personales o familiares de adenoma o cáncer de colon, enfermedades inflamatorias intestinales como la colitis ulcerosa o el Crohn, o antecedentes familiares de cáncer hereditario no asociado a pólipos (Síndrome de Lynch) (Marchetti, 2021).

La mayoría de los casos de CCR, presentan un desarrollo progresivo. Primero se manifiestan como lesiones premalignas conocidas como pólipos adenomatosos, para posteriormente y luego de períodos variables de tiempo (entre 6 y 10 años), se podría transformar en cáncer (secuencia adenoma-carcinoma), por lo que su importancia radica en ser diagnosticado en etapas tempranas (González- Duarte et al., 2019).

2.1.2.4. Factores de riesgo

La edad, los factores genéticos y ambientales juegan un papel importante en el desarrollo del CCR. Así mismo, el síndrome de CCR hereditario incluye el síndrome de Lynch (CCR hereditario sin poliposis), poliposis adenomatosa familiar (FAP), poliposis asociada a MUTYH (MAP). El CCR hereditario representa solo un 5% de la incidencia total. También, la presencia de antecedentes familiares de cáncer de colon en parientes de primer grado, incluso en ausencia de los síndromes hereditarios de cáncer de colon mencionados anteriormente aumenta el riesgo de desarrollar CCR en alrededor del 20% de los casos. El riesgo aumenta más del doble en la población con antecedentes familiares en comparación con la población en general.

Por otro lado, se conocen asociaciones con el CCR y la etnia afroamericana, el sexo masculino, la enfermedad intestinal inflamatoria, la obesidad, el estilo de vida sedentario y el consumo de carne roja y procesada, el consumo de tabaco, alcohol, diabetes mellitus, resistencia a la insulina, terapia de privación de andrógenos, colecistectomía, enfermedad arterial coronaria y anastomosis ureterocólica (Thanikachalam y Khan, 2019).

2.1.2.5. Signos y síntomas de CCR

El 66% del CCR se presenta en el recto y sigmoide. En este tipo de lesiones el sangrado y los cuadros de obstrucción intestinal predominan (Arturo et al., 2013). No obstante, los pacientes con CCR pueden presentarse de tres formas: los que muestran síntomas o signos sospechosos, las personas asintomáticas descubiertas por tamizaje de rutina (30% de los casos) y los pacientes que ingresan de emergencia por una obstrucción intestinal, peritonitis o sangrado digestivo bajo agudo (Granados, 2014).

Los síntomas del tumor local típicos están asociados con hematoquecia o melena, dependiendo de la localización e intensidad de daño al colon, dolor abdominal, anemia ferropénica y cambio en los hábitos defecatorios. Otros síntomas menos comunes son: distensión abdominal, náuseas o vómitos, los cuales pueden ser indicadores de una obstrucción intestinal (Granados, 2014).

2.1.2.6 Diagnóstico del CCR

El CCR se puede prevenir por medio de exámenes regulares de detección capaces de detectar pólipos antes de que sean cancerosos. La American Cancer Society recomienda comenzar con estos exámenes de detección a los 45 años debido al aumento en la incidencia del CCR en personas más jóvenes. Además, las personas de raza negra, deben realizarse exámenes de detección a los 45 años ya que son frecuencia reciben un diagnóstico a una edad más joven (American Society of Clinical Oncology, 2022).

Dentro de las pruebas utilizadas para la detección del CCR se mencionan:

- ***Colonoscopia:*** Esta le permite al médico observar el interior de todo el recto y colon, mientras el paciente se encuentra sedado. Se introduce un tubo flexible e iluminado denominado colonoscopio dentro del recto y el colon en su totalidad, para detectar pólipos o cáncer. Durante este procedimiento se pueden extraer pólipos u otros tejidos para realizar una biopsia. La extirpación de pólipos también puede prevenir el CCR.

- ***Colonografía por tomografía computarizada (TAC):*** Este es un método de detección que debe ser interpretado por un radiólogo con experiencia. Es una alternativa para las personas que no se pueden realizar una colonoscopia por riesgo de la anestesia.
- ***Sigmoidoscopia:*** En esta prueba se utiliza un tubo flexible e iluminado que se introduce en el recto y el colon inferior para la detección de pólipos y cáncer así como cualquier otra anomalía. Durante este procedimiento se pueden extraer pólipos u otros tejidos para realizar una biopsia. Esta prueba también permite la extirpación de pólipos.
- ***Análisis de sangre oculta en heces y prueba inmunohistoquímica fecal:*** Este análisis se utiliza para detectar sangre en las heces, o materia fecal, lo cual puede ser un signo de pólipos o cáncer. Una prueba con resultado positivo no necesariamente significa presencia de pólipos o cáncer, también podría ser el resultado de hemorragias en el estómago, o la parte superior del tubo digestivo. Existen 2 tipos de pruebas: la de guayacol (análisis de sangre oculta en heces) y la inmunohistoquímica (prueba inmunohistoquímica fecal). Debido a que los pólipos y los tumores no sangran continuamente, este análisis de sangre en heces debe realizarse en varias muestras de materia fecal por año y repetir anualmente.
- ***Enema baritado de doble contraste:*** A los pacientes que no se pueden someter a una colonoscopia, se les brinda un enema baritado que ayuda a resaltar el colon y el recto en las radiografías. Posteriormente, se toman una serie de radiografías de colon y recto. Sin embargo, las posibilidades de detectar un pólipo o tumor por medio del enema baritado

son más bajas en comparación con una colonoscopia, sigmoidoscopia o colonografía por TAC.

- **Pruebas de ADN en heces:** Esta prueba analiza el ADN de la muestra de materia fecal de una persona para detectar cáncer. Utiliza los cambios en el ADN que se producen en pólipos y cáncer para averiguar si debe realizarse una colonoscopia (American Society of Clinical Oncology, 2022)

2.1.2.7 Estadios del CCR

El CCR presenta cinco estadios, los cuales son asignados por los médicos combinando las clasificaciones T (tumor), N (ganglio) y M (metástasis), adicional de la numeración de 0 - 4 para describir la profundidad con la cual el tumor primario se ha extendido dentro del revestimiento del intestino (Cáncer.Net, 2021).

1. Estadio 0 (cáncer in situ): Se presentan células anormales en la capa más interna (mucosa) de la pared del colon.

2. Estadio 1: Se caracteriza por la presencia de células neoplásicas en la mucosa colónica, con propagación a la submucosa y posible afectación de la capa muscular lisa de la pared colónica. Sin embargo, no se da la propagación a los ganglios linfáticos ni otras áreas.

3. Estadio 2: Este cuenta con 3 sub etapas:

-2A (IIA): Se propaga hacia la capa más externa de la pared del colon, sin alcanzar órganos adyacentes. Tampoco se presenta propagación a los ganglios linfáticos ni otras partes del cuerpo (T3, N0, M0).

-2B (IIB): El cáncer ha crecido desde las capas musculares hasta llegar al revestimiento del abdomen, denominado peritoneo visceral. Aún no se ha propagado a ganglios linfáticos ni otras partes del cuerpo (T4a, N0, M0).

-2C (IIC): El tumor se ha propagado a través de la pared del colón o del recto y ha invadido estructuras cercanas. Aún no se ha propagado a ganglios linfáticos ni otras partes del cuerpo (T4b, N0, M0).

4. Estadio 3: Este consta de 3 etapas:

- 3A (IIIA): El cáncer ha crecido considerablemente en las capas musculares del intestino o a través del revestimiento interno. Se ha diseminado hacia 1 a 3 ganglios linfáticos o hacia un ganglio del tumor en tejidos que rodean el colon o recto. Sin embargo, no se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T1 o T2, N1 o N1c, M0; o T1, N2a, M0) como se observa en la figura 6.

Estadio IIIA (Grupo 1)

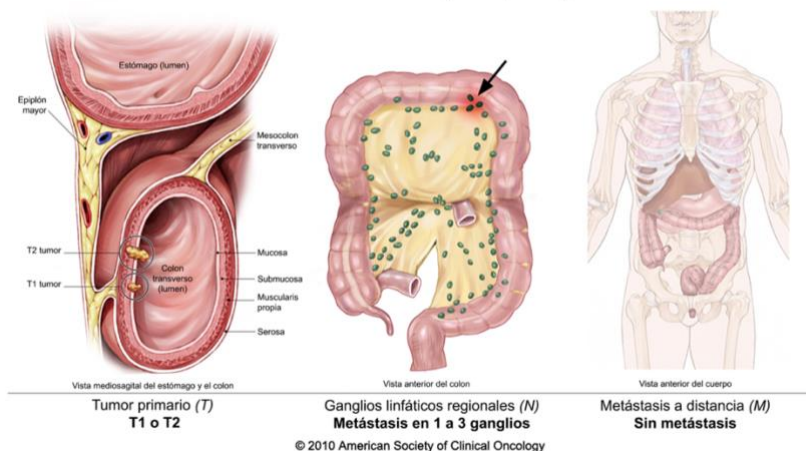


Figura 6. Estadio III A (grupo 1)

Fuente: Adaptado de CCR: Estadios por Cancer.Net (2021).

-3B (IIIB): El cáncer ha crecido a través de la pared o en los órganos próximos así como en 1 a 3 ganglios linfáticos, o hacia un ganglio del tumor en tejidos que rodean al colon o recto. No obstante, no se ha difundido a otras partes del cuerpo (T3 o T4a, N1 o N1c, M0; T2 o T3, N2a, M0; o T1 o T2, N2b, M0).

-3C (IIIC): Sin tomar en cuenta la profundidad de extensión del cáncer, se ha diseminado a 4 o más ganglios linfáticos, pero no a otras partes del cuerpo (T4a, N2a, M0; T3 o T4a, N2b, M0; o T4b, N1 o N2, M0).

5. Estadio 4: Este consta igualmente de 3 etapas.

-4A (IVA): Se presenta propagación a una sola parte del cuerpo, como hígado o pulmones (cualquier T, cualquier N, M1a).

-4B (IVB): Se ha diseminado a más de 1 parte del cuerpo (cualquier T, cualquier N, M1b) como se observa en la figura 7.

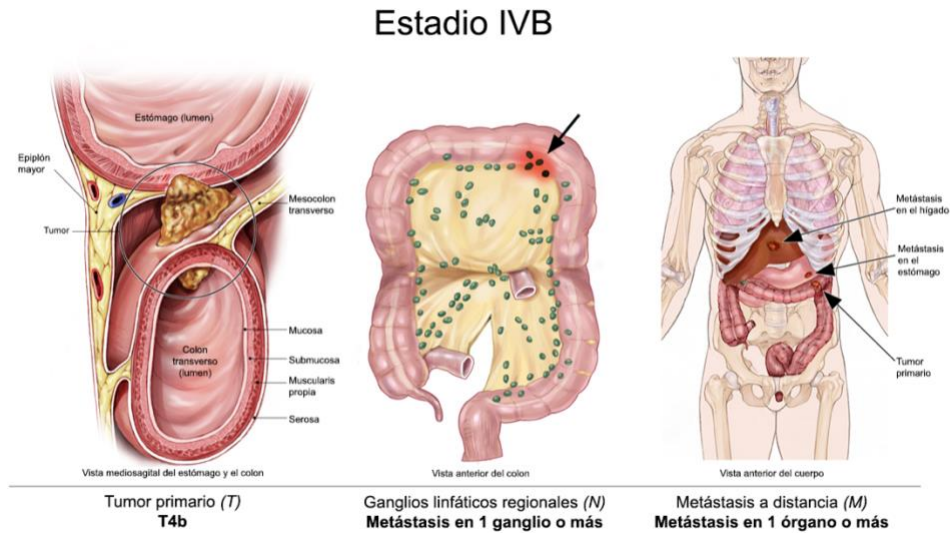


Figura 7. Estadio 4B (IVB) del cáncer colorrectal

Fuente: Adaptado de CCR: Estadios por Cancer.Net (2021).

-4C (IVC): El cáncer se diseminó al peritoneo, así como pudo haberse diseminado a otros órganos o lugares (cualquier T, cualquier N, M1c).

2.1.2.8 Tratamiento del CCR

El tratamiento estándar es la resección quirúrgica, la cual a menudo es curativa. En el adenocarcinoma de recto, la administración de radio y quimioterapia neoadyuvante (terapia que se suministra antes del tratamiento quirúrgico), es recomendada, ya que permite en la mayoría de los casos, la disminución del tamaño tumoral y resección completa de la lesión. En los tumores de recto medio y superior, la resección anterior baja es el procedimiento indicado. Para

los del recto inferior, la resección anterior ultrabaja y la resección abdominoperineal es la mejor opción (Arturo, García, Uribe y Betancur, 2013).

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación tiene un enfoque cualitativo, ya que la recolección de los datos se realiza por medio de una revisión sistemática de artículos científicos y diversos estudios para poder describir y analizar la información de las diversas variables en estudio y así conocer su relación. Se utiliza la metodología de revisión sistemática, teniendo en cuenta las directrices y estándares establecidos en la Declaración PRISMA 2020.

3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN

La investigación realizada es de tipo correlacional, en la cual mediante la búsqueda y el análisis de las dos variables incluidas para la revisión sistemática. Se busca describir la relación existente entre la microbiota intestinal con el desarrollo del cáncer colorrectal.

3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO

La unidad de análisis son los artículos que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión, después de realizar una búsqueda sistemática en los distintos buscadores web. Los estudios analizados pueden provenir de distintos países por lo cual no se delimita un área geográfica específica.

Área de estudio:

Por la naturaleza de esta investigación, este apartado no se ejecuta. Sin embargo, cabe destacar que los artículos escogidos para la recolección de datos fueron de distintos países como: Hong Kong, Estados Unidos, Sudáfrica, España, China, Brasil y Japón.

3.3.1 Fuentes de información primaria:

En el desarrollo de esta investigación se han consultado tanto fuentes de información primarias como secundarias. La búsqueda de información en una revisión sistemática proviene principalmente de fuentes primarias como: artículos científicos, tesis, investigaciones científicas entre otros utilizados en distintos apartados como marco teórico, antecedentes y resultados.

3.3.2 Fuentes de información secundaria:

Como fuentes de información secundarias se documentan sitios web, revisiones e informes, tesis, para un mejor desarrollo de la información en apartados como el marco teórico.

3.3.3 Criterios de inclusión y exclusión

A continuación se establecen los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los artículos científicos:

Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión de los artículos

CRITERIOS DE INCLUSION	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Población mayor de 18 años, de ambos sexos con CCR, adenoma colorrectal, o pólipo colorrectal.	Personas mayores de 18 años con CCR y metástasis a otros órganos.
Estudios publicados en inglés y español.	
Artículos originales con texto completo.	

Artículos publicados desde el 2012 al 2022.

Cambios en la composición de la microbiota intestinal.

Bacterias relacionadas con CCR.

Estudios experimentales controlados en humanos y no experimentales longitudinales o transversales, ensayos, estudios de casos y controles, cohortes, estudios exploratorios, descriptivos, correlacionales, observacionales y explicativos.

Se excluye aquella literatura de investigación realizada en laboratorio o animales.

Artículos periódicos de revistas indexadas, artículos de revisión y divulgación científica, post o comentarios, noticias, estudios de encuesta, trabajos de síntesis, informes de literatura, presentaciones científicas, guías prácticas clínicas, cartas científicas y de congreso, revisiones sistemáticas, bibliográficas o de literatura y metaanálisis.

Artículos con pacientes en etapa terminal o con metástasis.

Personas con alguna otra patología adicional al CCR como diabetes, hipertensión entre otras que puedan alterar la microbiota intestinal.

Personas con resecciones intestinales o cualquier otro procedimiento o enfermedad a

nivel gastrointestinal no relacionada con el
CCR.

Personas con CCR como producto de
metástasis de otro tipo de cáncer.

Fuente: Elaboración propia, 2022.

3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

En este apartado se describe el instrumento utilizado para la recolección de la información y la selección de los artículos científicos necesarios para la revisión sistemática, la cual se describe a continuación:

Para la recolección de datos se diseña una base de datos en Microsoft Excel donde se documentan todos los resultados obtenidos de la búsqueda sistemática en los diferentes buscadores, con el fin de tener una información más detallada y ordenada del proceso, para poder definir cuales artículos forman parte de la revisión. En la hoja de cálculo se incluye:

- Número de artículo
- Fecha de revisión del artículo
- Base de datos
- Título del artículo
- Revista

- Año de publicación
- Volumen
- Número
- Páginas
- País o zona del estudio
- Autores
- Idioma
- Objetivos / variables del estudio
- Diseño del estudio
- Tamaño de la muestra
- Descripción de la muestra
- Perfil sociodemográfico
- Composición de la microbiota intestinal en pacientes con CCR
- Bacterias relacionadas con el desarrollo del CCR
- Cambios en la composición de la microbiota intestinal de la población en estudio
- Intervalo de intervención
- Metodología para el análisis de las variables
- Resultados del estudio
- Conclusiones
- Elegibilidad
- Razón de elegibilidad o rechazo del artículo
- DOI

3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

La siguiente investigación es de tipo no experimental, ya que no se pretende manipular ninguna de las variables establecidas, sino que se observa y analiza su comportamiento natural a través del estudio de las mismas.

De igual forma, la investigación es no experimental de corte transversal, ya que los datos recolectados se da en un período de tiempo determinado, el cual comprende de enero hasta agosto 2022.

3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

A continuación, se presenta la operacionalización de las variables de la investigación:

Tabla 5. Operacionalización de las variables

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicadores	Instrumento
Caracterizar los aspectos sociodemográfico de los pacientes con CCR.	El perfil sociodemográfico	Características sociales de una población determinada	Evidencia por medio de los artículos científicos que indiquen los aspectos sociodemográficos característicos de los pacientes con CCR	Zona del estudio Género Edad IMC	País Masculino Femenino Años <17,5 Desnutrición 18,5-24,9 Normal 25-29,9 Sobrepeso >30 Obesidad	Base de datos de Excel
Describir la composición de la microbiota intestinal de la población en estudio.	La composición de la microbiota intestinal	Variedad de bacterias y microorganismos que se encuentran en una relación simbiótica con el huésped.	Evidenciada por medio de la búsqueda de literatura científica actual, que explique la composición de la microbiota intestinal de los pacientes con CCR.	Bacterias Pared celular Tipo de muestra	Filo Gram negativo Gram positivo Muestras heces Muestra tejido	Base de datos de Excel

Analizar las bacterias relacionadas con el desarrollo del CCR	Las bacterias relacionadas con el desarrollo del CCR	Organismos procariotas unicelulares, que se encuentran en casi todas las partes	Evidenciada por medio de la búsqueda de literatura científica actual, que menciones las bacterias relacionadas con el desarrollo del CCR.	Bacterias Pared celular	Filo Género Gram negativo Gram positivo	Base de datos de Excel.
Analizar los cambios en la composición de la microbiota intestinal de la población en estudio.	Los cambios en la composición de la microbiota intestinal.	Alteraciones en la composición de la microbiota intestinal conocidas como disbiosis.	Evidenciada por medio de la búsqueda de literatura científica actual, que explique los cambios en la composición de la microbiota intestinal de los pacientes con CCR.	Bacterias Pared celular Abundancia relativa Microbioma intestinal	Filo Género Especie Gram Positivo Gram Negativo OTU Genomas Metabolitos Condiciones ambientales	Base de datos de Excel

Fuente: Elaboración propia, 2022.

3.8 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.8.1 Revisión bibliográfica

Para el desarrollo de la siguiente investigación, se realizó una búsqueda exhaustiva y revisión bibliográfica de artículos científicos, casos controles, ensayos clínicos y artículos escritos referentes al tema de la microbiota intestinal y su relación con el CCR, para poder desarrollar las distintas partes de la investigación como lo son los antecedentes, marco teórico y resultados.

La mayoría de los artículos consultados se encontraban en idioma inglés, sin embargo se revisaron algunos en idioma español.

El proceso de recolección de los datos se realiza por medio de dos fases. En la primera fase se determinan las bases de datos a consultar y se ingresan las palabras claves que se muestran en la tabla 6, en combinación con los operadores booleanos y/and, o/or, no/not para especificar la búsqueda de los estudios. Los artículos consultados cuentan con un rango máximo de 10 años de antigüedad para obtener así información actualizada de cómo se relación la microbiota intestinal con el CCR.

En la segunda fase, se descargan todos los artículos que cumplen con las variables descritas anteriormente, se incluyen en la base de datos de Excel llenando los distintos apartados para obtener una información más detallada y ordenada de los mismos. Posteriormente se realiza un primer filtrado eliminando todos aquellos artículos que se encuentren duplicados. Se realiza un segundo filtrado de los artículos que no cumplen con los criterios de inclusión y exclusión

establecidos en la tabla 4. Finalmente, se realiza un último filtrado en el cual se decide si la elegibilidad de los artículos y la razón de su aceptación o rechazo.

Para la realización de esta última fase se hace uso del método PRISMA 2020, en la figura 8 se detallan los resultados de la búsqueda bibliográfica por bases de datos a través del diagrama de flujo propuesto por la declaración PRISMA.

Tabla 6. Palabras claves definidas para la búsqueda de datos

<i>Inglés</i>	<i>Español</i>
<i>“Microbiota”</i>	<i>“Microbiota”</i>
<i>“Gut Microbiota”</i>	<i>“Microbiota intestinal”</i>
<i>“Colorectal cancer”</i>	<i>“CCR”</i>
<i>“Intestinal dysbiosis”</i>	<i>“Disbiosis intestinal”</i>
<i>“Colorectal cancer and microbiota”</i>	<i>“Cáncer colorectal y microbiota”</i>
<i>“Colorectal adenoma”</i>	<i>“Adenoma Colorrectal”</i>

Fuente: Elaboración propia, 2022.

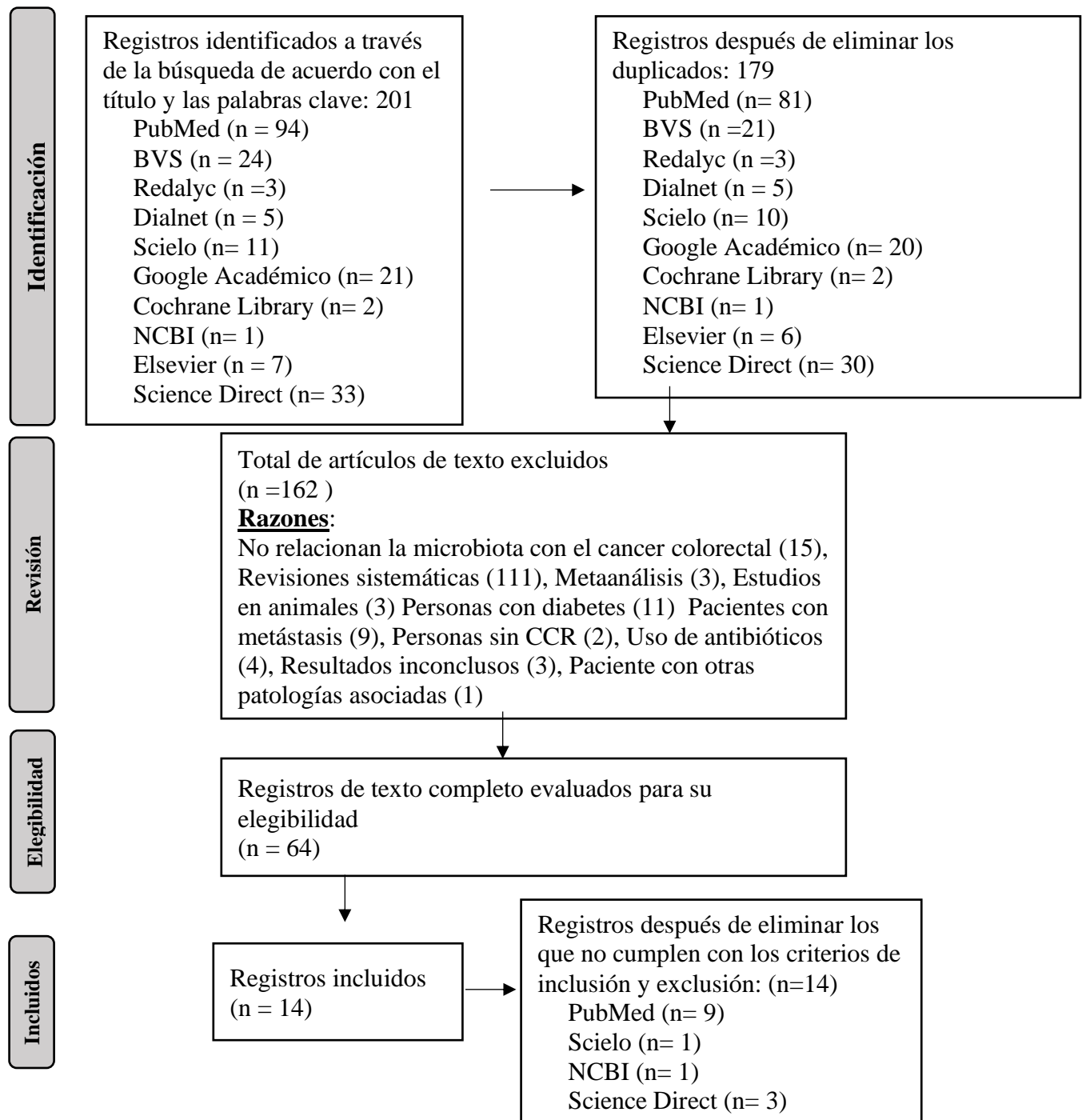


Figura 8. Flujo de metodología PRISMA, 2020 sobre la búsqueda de la información.

Fuente: Elaboración propia, 2022

3.9 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS

Para la organización de los datos, se establecen 3 formatos de tabla en Excel. El primero consiste en el registro de todos los artículos que se encuentran elegibles tras la primera filtración por lo que se ubican en una tabla de Excel detallando fecha de revisión, base de datos, título del estudio, revista, año, autores, diseño del estudio, DOI e idioma. El segundo formato, se basa en organizar los estudios elegibles de texto completo detallando, fecha de revisión, base de datos, título del estudio, revista, año, autores, objetivos, diseño del estudio, tamaño de la muestra, descripción de la muestra, intervalo de intervención, metodología para el análisis de las variables, resultados, conclusiones, elegibilidad, razón de elegibilidad o rechazo, DOI e idioma. La última hoja incluye los artículos seleccionados que cumplen con todos los criterios de inclusión y exclusión, donde se incluye aspectos como: número, base de datos, título, revista, autor, año, país, objetivos del estudio, diseño del estudio, tamaño de la muestra, descripción de la muestra, intervalo de intervención, resultados, conclusiones, perfil sociodemográfico, composición de la microbiota intestinal, bacterias relacionadas y cambios en la composición de la microbiota. El formato de estas tablas se muestra en lo Anexos 1, 2 y 3.

Los 14 estudios elegibles se presentan como resultados de los estudios tras la lectura crítica y analítica de los mismos, la cantidad de estudios provenientes de cada base de datos se muestra en la tabla 7.

Tabla 7. Total de estudios elegibles en la revisión sistemática según base de datos

<i>Base de datos</i>	<i>Total de estudios elegibles</i>
PubMed	9
Scielo	1
NCBI	1
Science Direct	3
	<i>Total de estudios elegibles: 14</i>

Fuente: Elaboración propia, 2022.

3.10 ANÁLISIS DE LOS DATOS

Para poder analizar los datos se descargaron los artículos seleccionados en formato PDF. La totalidad de los estudios encontrados se encontraban en idioma inglés, por lo cual se requirió de la traducción de algunos de ellos para una mejor comprensión. Con base en los objetivos planteados en la investigación, se analizan los resultados de manera que permitan responder la pregunta de investigación al igual que los objetivos de la revisión sistemática.

Se logro obtener un total de 14 artículos elegibles después del paso de los procesos indicados en la etapa de recolección.

Para organizar los datos obtenidos, se elaboraron tablas resumen en Word con los resultados de los estudios encontrados, con la finalidad de documentar la presencia o ausencia explícita de cada factor informado en los artículos.

Las tablas realizadas en Word cuentan con los siguientes apartados: Título o tema de la investigación, revista, autor, año, país donde se realizó la investigación, el tamaño de muestra o cantidad de sujetos que participaron en el estudio, la distribución por sexo y edad promedio de los participantes, así como los principales resultados y hallazgos encontrados para realizar la discusión de esta investigación.

La base de datos con todos los artículos consultados por base de datos y la razón de elegibilidad o no para el análisis se encuentra en el Anexo 2, a partir de dicha clasificación se crearon las tablas síntesis de resultados, las cuales se presentan y detallan en el capítulo 4.

CAPITULO IV

PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

En este capítulo, se presentan los resultados finales obtenidos en las búsquedas bibliográficas, producto de una selección exclusiva, analítica y crítica de los artículos encontrados para la investigación, en el período comprendido de enero a julio 2022.

Se revisaron un total de 201 artículos de diez bases de datos. Tras la lectura en texto completo de 64 artículos, fueron elegibles 14 estudios científicos que cumplieron con todos criterios de inclusión y exclusión. Los detalles de los estudios encontrados se presentan en la tabla N° 8, 9 y 10 que se muestran más adelante.

4.1.1 Principales características de los estudios incluidos

Todos los artículos científicos incluidos fueron artículos de investigación primarios completos, publicados entre los años 2012 y 2022. La totalidad de los artículos elegibles provinieron del idioma inglés. Por diseño de estudios, se encuentran un total de 7 estudios analíticos de casos y controles, 6 estudios de cohortes y 1 estudio transversal.

Estos artículos varían respecto a los países de los cuales son seleccionados Brasil (1), China (3), España (2), Estados Unidos (5), Hong Kong (1) Japón (1) y Sudáfrica (1).

En cuanto a la edad, en trece de los 14 estudios los participantes presentaron una media de edad que se categoriza en el rango de 52 a 65 años; únicamente un estudio no indicaba los datos de edad y sexo de los participantes. El total de participantes evaluados entre todos los estudios fue de 2079 sujetos, variando significativamente el tamaño de la muestra de un estudio a otro. Con

relación al género, se contó con un total de 948 hombres y 808 mujeres, así mismo, doce de los 14 estudios incluyeron y evaluaron población mixta, por el contrario 2 estudios no indicaban datos de género.

Cabe destacar que de los 14 estudios, únicamente 5 de ellos evaluaban el índice de masa corporal (IMC), donde se obtuvo una media de 26.27 kg/m² categorizándose en un grado de sobrepeso.

Con respecto a los objetivos de los estudios elegibles, en su totalidad se evalúa la composición de la microbiota intestinal, las bacterias relacionadas con desarrollo de CCR así como los cambios en la composición de la microbiota intestinal de la población en estudio.

Cabe destacar, que los estudios de microbiota intestinal humana que todos los estudios utilizaron amplios protocolos de análisis por medio de técnicas validadas como ARNr 16S y PCR cuantitativa para el ADN aislado de las muestras, análisis de unidades taxonómicas operativas (OTU), Índice de Shannon, análisis de FISH, concentración de AGCC, metabolitos, así como comparaciones con Proyectos como el MetaHIT (Proyecto Metagenómico del tracto gastrointestinal humano 2008-2011), los estándares internacionales del microbioma humano (IHMS) y el Proyecto de Microbioma Humano (HMP). En estos estudios se realizó la secuenciación de alto rendimiento (high – throughput) que permitió la identificación de los microorganismos en función de sus secuencias genómicas, para posteriormente agruparlos según similitud y clasificación taxonómica y así identificar la abundancia relativa de cada especie. La clasificación a nivel de filo o género dependió de la metodología utilizada el análisis.

4.1.2 Estudios incluidos en la investigación

A continuación, se presentan en las tablas 8, 9 y 10 los resultados encontrados. La tabla 8 refleja los principales resultados de la composición de la microbiota intestinal, la tabla 9 de las bacterias relacionadas con el desarrollo del CCR y la tabla 10 de los cambios en la composición de la microbiota intestinal.

En la tabla 8 se describen los principales resultados de los artículos elegibles con respecto a la composición de la microbiota intestinal. En esta tabla se incluyen aspectos como título de la investigación, revista, año, autor, país, tamaño de la muestra, edad de los sujetos y los principales resultados de la composición de la microbiota intestinal de la población en estudio.

Tabla 8. Composición de la microbiota intestinal de los estudios elegibles para la revisión sistemática

N° de estudio	Título de la investigación	Filos Bacterianos	Pared Celular	Tipo de Muestra
1	Virulence genes are a signature of the microbiome in the colorectal tumor microenvironment.	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Firmicutes</i> - <i>Bacteroidetes</i> - <i>Proteobacteria</i> - <i>Fusobacteria</i> - <i>Actinobacteria</i> - <i>Acidobacteria</i> - <i>Planctomycetes</i> - <i>Spirochaetes</i> - <i>Synergistetes</i> - <i>Aquificae</i> - <i>Elusimicrobia</i> - <i>Calditrichaeota</i> - <i>Fibrobacteres</i> - <i>Gemmatimonadetes</i> - <i>Tenericutes</i> - <i>Verrucomicrobia</i> - <i>Chlorobi</i> - <i>Chloroflexi</i> - <i>Cyanobacteria</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Gram Negativo: 80% - Gram Positivo: 20% 	Tejido tumoral

2	Stool Microbiome and Metabolome Differences between Colorectal Cancer Patients and Healthy Adults.	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Actinobacteria</i> - <i>Proteobacteria</i> - <i>Firmicutes</i> - <i>Verrucomicrobia</i> - <i>Cyanobacteria</i> - <i>Bacteroidetes</i> - <i>Fusobacteria</i> - <i>Tenericutes</i> - <i>Synergistetes</i> - <i>Chloroflexi</i> - <i>Acidobacteria</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Gram Negativo: 64 % - Gram Positivo: 36% 	Muestras de heces
3	Quantitative Profiling of Colorectal Cancer-Associated Bacteria Reveals Associations between <i>Fusobacterium</i> spp., Enterotoxigenic <i>Bacteroides fragilis</i> (ETBF) and Clinicopathological Features of Colorectal Cancer.	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Proteobacteria</i> - <i>Fusobacteria</i> - <i>Bacteroidetes</i> - <i>Firmicutes</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Gram Negativo: 75 % - Gram Positivo: 25% 	Tejido tumoral
4	Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers.	<ul style="list-style-type: none"> -<i>Actinobacteria</i> -<i>Proteobacteria</i> -<i>Firmicutes</i> -<i>Verrucomicrobia</i> -<i>Bacteroidetes</i> -<i>Fusobacteria</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Gram Negativo: 60 % - Gram Positivo: 40 % 	Tejido tumoral y muestras de heces
5	Human Intestinal Lumen and Mucosa-Associated Microbiota in Patients with Colorectal Cancer.	<ul style="list-style-type: none"> -<i>Acidobacteria</i> -<i>Actinobacteria</i> -<i>Bacteroidetes</i> -<i>Chloroflexi</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Gram Negativo:73 % - Gram Positivo: 27 % 	Tejido tumoral adenoma, hisopado rectal y muestras de heces.

		<ul style="list-style-type: none"> -Cyanobacteria -Firmicutes -Fusobacteria -Proteobacteria -Planctomycetes -Spirochaetes -Synergistetes -Deferribacteres - Deinococcus- Thermus -Verrucomicrobia -Chlorobi 		
6	Human Gut Microbiome and Risk for Colorectal Cancer.	<ul style="list-style-type: none"> -Bacteroidetes -Firmicutes -Actinobacteria -Fusobacteria 	<ul style="list-style-type: none"> - Gram Negativo:50 % - Gram Positivo: 50 % 	Muestras de heces
7	High occurrence of Fusobacterium nucleatum and Clostridium difficile in the intestinal microbiota of colorectal carcinoma patients.	<ul style="list-style-type: none"> - Proteobacteria -Firmicutes -Actinobacteria -Fusobacteria -Bacteroidetes 	<ul style="list-style-type: none"> - Gram Negativo: 60% - Gram Positivo: 40 % 	Muestras de heces
8	Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis.	<ul style="list-style-type: none"> - Proteobacteria -Firmicutes -Actinobacteria -Fusobacteria -Bacteroidetes 	<ul style="list-style-type: none"> - Gram Negativo: 60% - Gram Positivo: 40 % 	Tejido tumoral adenomas y adenocarcinomas.

9	Genomic analysis identifies association of <i>Fusobacterium</i> with colorectal carcinoma.	<ul style="list-style-type: none"> -<i>Actinobacteria</i> -<i>Proteobacteria</i> -<i>Spirochaetes</i> -<i>Tenericutes</i> -<i>Deferribacteres</i> -<i>Firmicutes</i> -<i>Verrucomicrobia</i> -<i>Fusobacteria</i> -<i>Bacteroidetes</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Gram Negativo: 67% - Gram Positivo: 33 % 	Tejido tumoral.
10	<i>Fusobacterium</i> Is Associated with Colorectal Adenomas.	<ul style="list-style-type: none"> -<i>Fusobacteria</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Gram Negativo: 100% 	Tejido tumoral adenoma
11	Colonization with enterotoxigenic <i>Bacteroides fragilis</i> is associated with early-stage colorectal neoplasia.	<ul style="list-style-type: none"> -<i>Bacteroidetes</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Gram Negativo: 100% 	Tejido tumoral adenoma
12	Biodiversity and richness shifts of mucosa-associated gut microbiota with progression of colorectal cancer.	<ul style="list-style-type: none"> -<i>Proteobacteria</i> -<i>Firmicutes</i> -<i>Verrucomicrobia</i> -<i>Bacteroidetes</i> -<i>Fusobacteria</i> -<i>Actinobacteria</i> -<i>Acidobacteria</i> -<i>Synergistetes</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Gram Negativo: 75% - Gram Positivo: 25% 	Tejido tumoral
13	Altered gut metabolites and microbiota interactions are implicated in colorectal carcinogenesis and can be non-invasive diagnostic biomarkers.	<ul style="list-style-type: none"> -<i>Actinobacteria</i> -<i>Proteobacteria</i> -<i>Synergistetes</i> -<i>Firmicutes</i> -<i>Bacteroidetes</i> -<i>Fusobacteria</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Gram Negativo: 67 % - Gram Positivo: 33% 	Muestra de heces

14	Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer	<ul style="list-style-type: none">-<i>Actinobacteria</i>-<i>Fusobacteria</i>-<i>Firmicutes</i>-<i>Bacteroidetes</i>-<i>Proteobacteria</i>	<ul style="list-style-type: none">- Gram Negativo: 60 %- Gram Positivo: 40 %	Muestra de heces
----	---	---	---	------------------

Fuente: Elaboración propia, 2022

En la tabla 9 se muestran los principales resultados de los estudios elegibles, con respecto a las bacterias relacionadas con el desarrollo del CCR, en esta tabla se incluyen aspectos como título de la investigación, filo bacteriano, género y pared celular.

Tabla 9. Bacterias de los estudios elegibles relacionadas con el desarrollo de CCR

N° de estudio	Título de la investigación	Filos Bacterianos	Género	Pared Celular
1	Virulence genes are a signature of the microbiome in the colorectal tumor microenvironment.	- <i>Fusobacteria</i> - <i>Proteobacteria</i>	- <i>Fusobacterium</i> - <i>Providencia</i>	Gram negativo: 100 %
2	Stool Microbiome and Metabolome Differences between Colorectal Cancer Patients and Healthy Adults.	- <i>Firmicutes</i> - <i>Proteobacteria</i> - <i>Verrucomicrobia</i>	- <i>Acidaminobacter</i> - <i>Phascolarctobacterium</i> - <i>Citrobacter farmeri</i> - <i>Akkermansia muciniphila</i>	Gram negativo: 67 % Gram positivo: 33 %
3	Quantitative Profiling of Colorectal Cancer-Associated Bacteria Reveals Associations between <i>Fusobacterium</i> spp., Enterotoxigenic <i>Bacteroides fragilis</i> (ETBF) and Clinicopathological Features of Colorectal Cancer.	- <i>Proteobacteria</i> - <i>Fusobacteria</i> - <i>Bacteroidetes</i> - <i>Firmicutes</i>	- <i>Enteropathogenic Escherichia coli</i> - <i>Fusobacterium</i> spp. - <i>Enterotoxigenic Bacteroides fragilis</i> - <i>Enterococcus faecalis</i>	Gram negativo: 75 % Gram positivo: 25 %
4	Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the	- <i>Fusobacteria</i> - <i>Firmicutes</i> - <i>Bacteroidetes</i>	- <i>Fusobacterium nucleatum</i> - <i>Blautia coccoides</i> - <i>Prevotella</i>	Gram negativo: 67 % Gram positivo: 33 %

	presence of different bacterial and archaeal biomarkers.	- <i>Verrucomicrobia</i>	- <i>Akkermansia muciniphila</i>	
5	Human Intestinal Lumen and Mucosa-Associated Microbiota in Patients with Colorectal Cancer.	- <i>Firmicutes</i> - <i>Bacteroidetes</i> - <i>Proteobacteria</i> - <i>Fusobacteria</i> - <i>Synergistetes</i>	- <i>Peptostreptococcus</i> - <i>Streptococcus</i> - <i>Veillonella</i> - <i>Gemella</i> - <i>Granulicatella</i> - <i>Prevotella</i> - <i>Porphyromonas</i> - <i>Bacteroides</i> - <i>Morganella</i> - <i>Haemophilus</i> - <i>Fusobacterium</i>	Gram negativo: 80 % Gram positivo: 20 %
6	Human Gut Microbiome and Risk for Colorectal Cancer.	- <i>Bacteroidetes</i> - <i>Fusobacteria</i> - <i>Actinobacteria</i> - <i>Firmicutes</i>	- <i>Porphyromonas</i> - <i>Fusobacterium</i> - <i>Atopobium</i> - <i>Selenomonas</i> - <i>Megasphaera</i> - <i>Peptostreptococcus</i>	Gram negativo: 50 % Gram positivo: 50 %
7	High occurrence of <i>Fusobacterium nucleatum</i> and <i>Clostridium difficile</i> in the intestinal microbiota of colorectal carcinoma patients.	- <i>Fusobacterias</i> - <i>Firmicutes</i> - <i>Bacteroidetes</i>	- <i>Fusobacterium nucleatum</i> - <i>Clostridium difficile</i> - <i>Porphyromonas gingivalis</i> - <i>Prevotella</i>	Gram negativo: 67 % Gram positivo: 33 %
8	Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis.	- <i>Fusobacteria</i> - <i>Bacteroidetes</i> - <i>Proteobacteria</i> - <i>Firmicutes</i>	- <i>Fusobacterium</i> - <i>Leptotrichia</i> - <i>Pseudomonas veronii</i> - <i>Parvimonas</i>	Gram negativo: 75 % Gram positivo: 25 %

			- <i>Gemella</i> - <i>Peptostreptococcus</i>	
9	Genomic analysis identifies association of <i>Fusobacterium</i> with colorectal carcinoma.	- <i>Fusobacteria</i> - <i>Firmicutes</i>	- <i>Fusobacterium nucleatum</i> - <i>Fusobacterium necrophorum</i> - <i>Fusobacterium mortiferum</i> - <i>Fusobacterium perfoetens</i> - <i>Streptococcus</i>	Gram negativo: 50 % Gram positivo: 50 %
10	<i>Fusobacterium</i> Is Associated with Colorectal Adenomas.	- <i>Fusobacteria</i>	- <i>Fusobacterium nucleatum</i>	Gram negativo: 100 %
11	Colonization with enterotoxigenic <i>Bacteroides fragilis</i> is associated with early-stage colorectal neoplasia.	- <i>Bacteroidetes</i>	- <i>Bacteroides fragilis enterotoxigénico</i>	Gram negativo: 100 %
12	Biodiversity and richness shifts of mucosa-associated gut microbiota with progression of colorectal cancer.	- <i>Fusobacteria</i> - <i>Firmicutes</i> - <i>Bacteroidetes</i> - <i>Proteobacteria</i> - <i>Verrucomicrobia</i>	- <i>Fusobacterium</i> - <i>Granulicatella</i> - <i>Peptostreptococcus</i> - <i>Streptococcus</i> - <i>Ruminococcus</i> - <i>Lactobacillus</i> - <i>Bacteroides</i> - <i>Prevotella</i> - <i>Escherichia</i> - <i>Halomonas</i> - <i>Shewanella</i> - <i>Akkermansia</i>	Gram negativo: 80 % Gram positivo: 20 %

13	Altered gut metabolites and microbiota interactions are implicated in colorectal carcinogenesis and can be non-invasive diagnostic biomarkers.	<ul style="list-style-type: none"> -<i>Fusobacteria</i> -<i>Firmicutes</i> -<i>Bacteroidetes</i> -<i>Proteobacteria</i> -<i>Synergistetes</i> -<i>Actinobacteria</i> 	<ul style="list-style-type: none"> -<i>Fusobacterium</i> -<i>Leptotrichia</i> -<i>Peptostreptococcus</i> -<i>Parvimonas micra</i> -<i>Roseburia</i> -<i>Eubacterium</i> -<i>Lachnospira</i> -<i>Clostridium</i> -<i>Streptococcus</i> -<i>Oscillibacter</i> 	<p>Gram negativo: 67 % Gram positivo: 33 %</p>
14	Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer	<ul style="list-style-type: none"> -<i>Fusobacteria</i> -<i>Firmicutes</i> -<i>Bacteroidetes</i> -<i>Proteobacteria</i> -<i>Actinobacteria</i> 	<ul style="list-style-type: none"> -<i>Fusobacterium</i> -<i>Clostridium</i> -<i>Lactobacillus</i> -<i>Solobacterium</i> - <i>Phascolarctobacterium</i> -<i>Selenomonas</i> -<i>Gemella</i> -<i>Streptococcus</i> -<i>Parvimonas</i> -<i>Porphyromonas</i> -<i>Dorea</i> -<i>Lachnospira</i> -<i>Eubacterium</i> -<i>Peptostreptococcus</i> -<i>Ruminococcus</i> -<i>Bacteroides</i> -<i>Bilophila</i> -<i>Desulfovibrio</i> 	<p>Gram negativo: 60% Gram positivo: 40 %</p>

-Aeromonas
-Atopobium
-Collinsella
-Actinomyces
-Bifidobacterium

Fuente: Elaboración propia, 2022.

En la tabla 10, se muestran los principales resultados con respecto a los cambios en la composición de la microbiota intestinal de los estudios elegibles. Esta incluye aspectos como título de la investigación, filo bacteriano, pared celular, abundancia relativa y microbioma intestinal.

Tabla 10. Cambios en la composición de la microbiota intestinal de los estudios elegibles

N° de estudio	Título de la investigación	Filo Bacteriano		Pared Celular		Abundancia Relativa (OTU)		Microbioma Intestinal
		↑	↓	Gram +	Gram -	Enriquecieron	Agotaron	
1	Virulence genes are a signature of the microbiome in the colorectal tumor microenvironment.	<i>Proteobacteria</i> <i>Fusobacteria</i>	<i>Firmicutes</i> <i>Bacteroidetes</i>	25%	75%	<i>Fusobacterium</i> en un 52% (23 de 44 sujetos), <i>Proteobacterias</i> en un 64% (28 de 44 sujetos) varios géneros incluidos (<i>Candidatus Portiera</i> y <i>Providencia</i>)	<i>Firmicutes</i> : como <i>Clostridiales</i> , <i>Lachnospiraceae</i> y <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Bacteroidetes</i> : incluyendo <i>Bacteroides</i> , <i>Rikenellaceae</i> y <i>Bacteroides uniformis</i>	Genoma: Se enriquecieron en genes que codifican toxinas bacterianas, el cual fue impulsado por bacterias patógenas, de los cuales 333 genes corresponden a genes asociados a <i>Providencia</i> y 209 a <i>Fusobacterium</i>
								Metabolitos

								Enriquecimiento de enzimas relacionadas con virulencia microbiana.
2	Stool Microbiome and Metabolome Differences between Colorectal Cancer Patients and Healthy Adults.	<i>Verrucomicrobia</i> , <i>Firmicutes</i> y <i>Proteobacteria</i>	<i>Bacteroidetes</i>	33%	67%	<i>Akkermansia muciniphila</i> y <i>Citrobacter farmeri</i> :	<i>Ruminococcus</i> spp. y <i>Pseudobutyrvibrio ruminis</i>	<p><u>Metabolitos</u> En el microbioma asociado al tumor se encontró:</p> <p>↑ en la concentración de ácido propiónico, ácido acético, ácido valérico, ácido isobutírico y ácido isovalérico.</p> <p>↑ 11 AA⁴ del 41% al 80%.</p> <p>↑ 1,5 veces niveles de cisteína, prolina y leucina</p> <p><i>Phascolarctobacterium</i> y</p>

⁴ Aminoácidos

Acidaminobacter, mostraron una fuerte asociación positiva con los aminoácidos fenilalanina y glutamato, y se correlacionaron moderadamente con un aumento de serina y treonina.
 ↓ de butirato, AGM⁵, AGP⁶, UDCA⁷ y glicerol.

3 Quantitative Profiling of Colorectal Cancer-Associated Bacteria Reveals Associations between *Fusobacterium* spp., Enterotoxigeni

Fusobacterias, *Firmicutes* y *Bacteroidetes*

33%

67%

Fusobacterium spp.(82%)-
Enterococcus faecalis (28%) y
Enteropathogenic
Escherichia Coli(11%).

Enterotoxigenic Bacteroides Fragilis y *Streptococcus gallolyticus* no se detectó.

Estadio del tumor y cantidad de bacterias

Estadio III:
 ↑ abundancia *Fusobacterium*

Estadios III y IV:

⁵ Ácidos grasos monoinsaturados

⁶ Ácidos grasos poliinsaturados

⁷ Ácido urodesoxicólico

c *Bacteroides fragilis* (ETBF) and Clinicopathological Features of Colorectal Cancer.

↑ abundancia de *Enterotoxigenic bacteroides fragilis*

4	Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers.	<i>Fusobacterias, Firmicutes, Proteobacteria y Verrucomicrobia</i>	<i>Actinobacteria</i>	33%	67%	<i>Enterobacteriaceae</i> 47%, <i>Akkermansia Muciniphila</i> 33%, <i>Blautia coccoides</i> 87%, <i>Fusobacterium Nucleatum</i> 60%, <i>Bifidobacterium spp</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Escherichia-Shigella</i> y <i>Prevotella</i> .	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> y <i>Bifidobacterium spp</i> .	<p><u>Metabolitos</u> ↓ producción de butirato por agotamiento de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>.</p> <p><u>Estadio del tumor y cantidad de bacterias</u></p> <p><u>Estadio II:</u> ↑ abundancia de <i>Prevotella</i>, <i>Staphylococcus</i> y <i>Faecalibacterium spp</i></p> <p><u>Estadio III:</u> ↓ abundancia <i>Prevotella</i>, <i>Staphylococcus</i> y</p>
---	---	--	-----------------------	-----	-----	--	--	---

5	Human Intestinal Lumen and Mucosa-Associated Microbiota in Patients with Colorectal Cancer.	<i>Fusobacterias,</i> <i>Firmicutes,</i> <i>Proteobacteria</i> <i>, Synergistetes</i> <i>y</i> <i>Actinobacteria</i> <i>s.</i>	<i>Firmicutes,</i> <i>Bacteroidetes</i> <i>,</i> <i>Proteobacteria.</i>	33%	67%	<i>Fusobacterium</i> <i>,</i> <i>Porphyromona</i> <i>s,</i> <i>Peptostreptococcus,</i> <i>Parvimonas,</i> <i>Bacteroides,</i> <i>Clostridium,</i> <i>Gemella,</i> <i>Mogibacterium</i> <i>,</i> <i>Anaerococcus,</i> <i>Slackia,</i> <i>Anaerotruncus</i> <i>,</i> <i>Collinsella,</i> <i>Desulfovibrio,</i> <i>Eubacterium,</i> <i>Paraprevotella</i> <i>,</i> <i>Dialister pneumosintes</i> <i>y</i> <i>Klebsiella.</i>	<i>Faecalibacterium,</i> <i>Blautia, Dorea,</i> <i>Ruminococcus</i> <i>sp.,</i> <i>Ruminococcus gnavus,</i> <i>Lachnospira,</i> <i>Bifidobacterium,</i> <i>Anaerostipes.</i>
---	---	--	--	-----	-----	---	---

Faecalibacterium spp

No obstante,
Parabacteroides
y Streptococcus
 ↑ en el estadio
 III.

6	Human Gut Microbiome and Risk for Colorectal Cancer.	<i>Fusobacterias, Firmicutes, Actinobacterias y Bacteroidetes</i>	Algunos géneros del filo <i>Firmicutes</i> .	50%	50%	<i>Atopobium, Porphyromonas, Fusobacterium</i>	<i>Coprococcus y Lachnospira.</i>	<u>Metabolitos</u> Los clostridios fermentan la fibra dietética y otros CHO ⁸ complejos a butirato.
7	High occurrence of <i>Fusobacterium nucleatum</i> and <i>Clostridium difficile</i> in the intestinal microbiota of colorectal carcinoma patients.	<i>Proteobacteria, Fusobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria</i>	Algunos géneros de <i>Bacteroidetes</i> .	50%	50%	<i>Fusobacterium nucleatum, Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Clostridium difficile, Clostridium perfringens, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp y Escherichia coli.</i>	<i>Parabacteroides distasonis.</i>	<u>Metabolitos</u> <i>Bacteroides fragilis</i> es capaz de producir una enterotoxinas. <u>Condiciones ambientales</u> Pacientes con CCR eran más mayores que los pacientes sanos.
8	Gut mucosal microbiome across stages of	<i>Fusobacterias y algunos miembros de Firmicutes.</i>	Algunas especies de <i>Firmicutes y Bacteroidetes</i>	25%	75%	<i>Bacteroides fragilis, Granulicatella y</i>	<i>Massilia, Pedobacter Cryoconitis, Bacteroides, F.</i>	<u>Genomas</u> <i>Parvimonas y Peptostreptococcus</i> formaron

⁸ Carbohidratos

colorectal
carcinogenesis. Adenomas ↑
Proteobacteria
s.

*Fusobacterium prausnitzii*⁶,
en la secuencia
adenoma-
carcinoma.
Blautia,
Sutterella,
Collinsella
aerofaciens,
Alistipes
putredinis,
Escherichia coli y
Lachnospiraceae
en la secuencia
adenoma -
carcinoma.

relaciones
positivas dentro
del carcinoma y
mucosas
adyacentes al
carcinoma.

Relación positiva
entre *F.*
*prausnitzii*⁹ y
Blautia.

*F. prausnitzii*⁶
exhibió una
asociación
positiva
progresivamente
más fuerte con
miembros de
Ruminococcaceae
hacia la
carcinogénesis.

En la progresión
adenoma -
carcinoma se
establecen
microecosistemas
propios formando
metacomunidades
.

⁹ *Faecalibacterium prausnitzii*

Estadio del tumor y cantidad de bacterias

Estadio I y II:

↑ abundancia de *Fusobacterium*, *Parvimonas*, *Gemella*, *Leptotrichia*

↓ abundancia de *Bacteroides*, *Blautia*, *F. prausnitzii*⁶, *Sutterella*, *Collinsella aerofaciens* y *Alistipes putredinis*.

9	Genomic analysis identifies association of <i>Fusobacterium</i> with colorectal carcinoma.	<i>Fusobacterias</i> , <i>Firmicutes</i> y <i>Proteobacteria</i> s	<i>Bacteroidetes</i> y algunos géneros <i>Firmicutes</i> disminuyeron .	33%	67%	<i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Streptococcaceae</i>	<i>Clostridia</i>
---	--	--	---	-----	-----	--	-------------------

10	Fusobacterium is associated with colorectal adenomas	<i>Fusobacterias</i>	<i>Bacteroidetes</i>	100%	<i>Fusobacterium</i>	<i>Bacteroidetes.</i>	<p><u>Metabolitos</u> Correlación positiva significativa entre la expresión génica de citoquinas locales y la abundancia de <i>Fusobacterium</i>. TNF-α¹⁰ y IL-10¹¹.</p>
11	Colonization with enterotoxigenic <i>Bacteroides fragilis</i> is associated with early-stage colorectal neoplasia.	<i>Bacteroides fragilis</i>		100%	<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>enterotoxigénico</i>	<p><u>Genomas</u> El gen <i>Bacteroides fragilis</i> toxigénico se asoció con la presencia de adenomas tubulares.</p> <p><u>Metabolitos</u> La toxina <i>Bacteroides fragilis</i> enterotoxigénico, activa las citocinas proinflamatorias e</p>

¹⁰ Factor de necrosis tumoral alfa

¹¹ Interleuquina 10

induce la secreción de IL-8¹².

Estadio del tumor y cantidad de bacterias

Bacteroides fragilis enterotoxigénico se asoció a displasia de bajo grado, adenomas y pólipos serrados.

Metabolitos

Bacteroides convierten la bilis en fecapentaenos (metabolitos cancerígenos o mutagénicos).

Estadio del tumor y cantidad de bacterias

Etapa temprana:

Proteobacteria

12	Biodiversity and richness shifts of mucosa-associated gut microbiota with progression of colorectal cancer.	<i>Proteobacteria</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Fusobacteria</i>	<i>Verrucomicrobia</i>	20%	80%	<i>Escherichia</i> , <i>Halomonas</i> y <i>Shewanella</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Streptococcus</i> y <i>Fusobacterium</i> .	<i>Akkermansia</i> , <i>Granulicatella</i> y <i>Lactobacillus</i> .
----	---	---	------------------------	-----	-----	---	---

¹² Interleuquina 8

13	Altered gut metabolites and microbiota interactions are implicated in colorectal carcinogenesis and can be non-invasive diagnostic biomarkers.	<i>Firmicutes, Fusobacteria Bacteroidetes</i>	<i>Synergistetes</i>	20%	80%	<i>Peptostreptococcus stomatis, Fusobacterium nucleatum, Parvimonas micra, Peptostreptococcus anaerobius, Bacteroides fragilis, Clostridium symbiosum.</i>	<i>Coprobacter fastidiosus, Eubacterium ventriosum, Roseburia interinalis, Roseburia inulivorans, Porphyromonas gingivalis, Prevotella nigrescens</i>
----	--	---	----------------------	-----	-----	--	---

era el filo más predominante seguido de *Bacteroidetes, Firmicutes, Fusobacteria* y *Verrucomicrobia*.

Etapa Tardía: se enriquecieron *Fusobacterium, Peptostreptococcus, Streptococcus*.

Metabolitos
Se obtuvieron 97 metabolitos.

Enriquecieron:
L-alanina, glicina, L-prolina, L-ácido aspártico, L-valina, L-leucina, L-serina, ácido mirístico, ácido feniláctico, ácido oxoglutámico, L-fenilalanina, L-alfa-ácido aminobutírico, ácido fenilacético,

ácido
 palmitoleico,
 ácido 3-
 aminoisobutanoic
 o y norvalina.

Agoto: el ácido
 butírico

**Condiciones
 ambientales**

Vías metabólicas
 alteradas:

(1) biosíntesis de
 aminoacil-tRNA.

(2) biosíntesis de
 valina, leucina e
 isoleucina.

(3) metabolismo
 de fenilalanina.

(4) biosíntesis de
 fenilalanina,
 tirosina y
 triptófano.

14	Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage- specific phenotypes of	<i>Firmicutes,</i> <i>Fusobacteria</i> y <i>Bacteroidetes</i>	<i>Proteobacter</i> <i>ias</i>	40%	60%	<i>Fusobacterium</i> <i>nucleatum,</i> <i>Atopobium</i> <i>parvulum,</i> <i>Actinomyces</i> <i>odontolyticus,</i> <i>Megamonas,</i>	<i>Bifidobacterium.</i>
----	--	---	-----------------------------------	-----	-----	---	-------------------------

Genomas
Agotaron: Genes
 implicados en la
 biosíntesis de
 triptófano en
 SIII¹⁵ y SIV¹⁶

the gut
microbiota in
colorectal
cancer

Bacteroides,
Prevotella.

**Bacterias
productoras
de sulfuro:**

Desulfovibrio
vietnamensis,
Desulfovibrio
longreachensis
y *Bilophila*
wadsworthia.

Elevaron:

Genes implicados
en la biosíntesis
de triptófano se
agotaron en SIII¹⁵
y SIV¹⁶

Genes implicados
en la biosíntesis
de fenilalanina y
tirosina se
elevaron en S0¹².

Genes implicados
en la degradación
de fenilalanina a
través de
producción de
fenilacetato
tóxico elevados
en MP¹¹.

Metabolitos

Atopobium
influye en la
producción de
H₂S¹³ en S0¹².

**Estadio del
tumor y**

¹³ Ácido Sulfhídrico

cantidad de bacterias

MP¹⁴:

↑*Proteobacteria*

S0¹⁵:

↑*Actinobacteria*

SI¹⁶ y SII¹⁷:

↑*Fusobacteria*

SIII¹⁸ y SIV¹⁹:

↑*Firmicutes,*
Bacteroidetes,
Colinsella
aerofaciens,
Dorea
longicatena,
Porphyromonas
uenonis,
Selenomonas
sputigena,
Streptococcus
anginosus,
Gemella
morbilorum,
Fusobacterium
nucleatum.

¹⁴ Adenomas polipoides múltiples con displasia de bajo grado

¹⁵ Carcinoma intramucoso, adenoma polipoide con displasia de alto grado / estadio 0

¹⁶ CCR en etapa I

¹⁷ CCR en etapa II

¹⁸ CCR en etapa III

¹⁹ CCR en etapa IV

↑solo en etapas tempranas:

Atopobium parvulum,
Actinomyces odontolyticus,
Desulfovibrio longreachensis y
Phascolarctobacterium succinatutem.

↑de manera consecutiva según el estadio:

Fusobacterium nucleatum,
Solobacterium moorei,
Peptostreptococcus stomatis,
Peptostreptococcus anaerobius,
Lactobacillus sanfranciscensis,
Parvimonas micra y *Gemella morbillorum*

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN O EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS

La siguiente investigación se basa en una revisión sistemática sobre la relación de la microbiota intestinal con el desarrollo del CCR, donde se busca explicar como el cambio en la composición de la microbiota intestinal y colonización de ciertas bacterias patógenas podría potenciar el origen y progresión de esta enfermedad. Para el desarrollo del mismo, se utiliza un total de 14 artículos que se respaldan con un total de 2079 personas involucradas en los artículos seleccionados para la formulación de los resultados.

Para realizar el siguiente análisis se divide las categorías basándose en la tabla 5 la cual indica las variables escogidas para esta investigación.

5.1.1 Factores sociodemográficos

El CCR es una enfermedad maligna que suele afectar tanto a hombres como mujeres, como se evidencia en los 14 artículos elegidos. Según Machicado et al., (2015) el riesgo de CCR durante la vida es aproximadamente de 1 en 20 (5%), el cual es ligeramente menor en las mujeres que en los hombres, lo cual concuerda con los estudios elegidos donde se obtuvo una muestra total de 948 hombres y 808 mujeres. Así mismo, Tárraga et al., (2017) expresan que el cáncer es uno de los principales problemas a nivel mundial, y afecta a uno de cada tres hombres y una de cada cuatro mujeres durante su vida.

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo del CCR se mencionan varios como genética, estilo de vida, consumo de alcohol, tabaco, etnicidad y la edad. En los estudios analizados la

población general presentaba un rango de edad promedio de 52 a 65 años. Mira- Pascual et al., (2014) indican que las personas mayores a 50 años se consideran como un factor de riesgo importante para el desarrollo de esta patología, concordando con Vanegas et al, (2020) el cual afirma que existe una mayor prevalencia en adultos mayores. Sin embargo, en la actualidad se observa un incremento en la incidencia en personas más jóvenes, las cuales se considera que tienen un peor pronóstico debido a la etapa avanzada en la presentación del diagnóstico (Burbano et al., 2016).

Según Vaccaro et al., (2019), el sobrepeso y la obesidad se destacan como factores asociados a altas tasas de CCR en la población, sin embargo en los 14 estudios analizados, solo cinco de ellos documentaron el IMC en la población, la cual alternaba desde rangos normales hasta obesidad, obteniendo un promedio de 26,27kg/m² lo cual se cataloga como sobrepeso según OMS (WHO, 2022). Este dato confirma que si bien no es un dato relevante en la mayoría de los estudios, sí se muestra como un factor a tomar en cuenta dentro de la causalidad de la enfermedad.

A nivel mundial se predice un incremento del CCR para el año 2035 (Araghi et al., 2019), pero aun así, se muestra un predominio en la población occidental. Según los autores García et al., (2016), en Estados Unidos las muertes atribuibles al CCR representan un 8% del total de muertes por cáncer en el país, siendo este un problema sanitario de primer orden en los países occidentales. Dentro de los artículos elegidos, casi el 50% corresponden a países de América Latina como Estados Unidos y Brasil. De igual forma, se incluyen 2 estudios realizados en

España, lo cual según Vaccaro et al., (2019) en Europa el CCR representa uno de los principales desafíos en el área de salud y es el tipo de tumor más frecuente en España.

Japón y China, a pesar de no ser países occidentales, muestran altas tasas de incidencia del CCR, según Patel et al., (2022) se ha reportado un aumento similar en la incidencia de aparición temprana en estos países orientales. Estos datos concuerdan con Romero, (2015), el cual menciona que en la década de los ochenta se registró una tendencia hacia el incremento de la incidencia en los países orientales como Japón, China, Filipinas y Singapur.

5.1.2 Composición de la microbiota intestinal

Los aspectos más relevantes sobre la composición de la microbiota intestinal en pacientes con CCR (ver Tabla 8), muestran una amplia variedad de filos bacterianos, lo cual es normal ya que la composición de la microbiota intestinal va a ser diferente para cada persona y está determinada desde el nacimiento (Álvarez et al., 2018). Como mencionan los autores Rodríguez y Frías (2020), la microbiota residente en el intestino humano es una de las comunidades más densamente pobladas. Sin embargo, cinco filos bacterianos predominan en la mayoría de los estudios: *Fusobacterias* (93%) , *Bacteroidetes* (93%), *Firmicutes* (86%), *Proteobacterias* (79%) y *Actinobacteria* (79%) respectivamente. Lo anterior coincide con lo que mencionan Domingo y Sánchez (2017): el microbioma intestinal está dividido en dos grandes filos que abarcan la mayor cantidad de especies: *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, que representan el 90% de la microbiota intestinal y el 10% restante lo comprenden los filos *Proteobacteria*, *Actinobacterias* y *Verrucomicrobia*. En un 43% de los estudios analizados, se incluyó además de los 5 filos predominantes el filo *Verrucomicrobia*. Los autores Mira-Pascual et al., (2014)

mencionan que *Akkermansia muciniphila*, una bacteria del filo *Verrucomicrobia* se encontró en mayor proporción en diversos grupos de personas con CCR en comparación con sujetos sanos, siendo 4 veces mayor.

Por su parte, las *Fusobacterias* son bacterias anaerobias, gram negativas que colonizan principalmente la cavidad oral, sin embargo; múltiples estudios en muestras fecales y biopsias donde se analiza la composición de la microbiota intestinal han mostrado una abundancia en los pacientes con adenomas y CCR, así como en muestras de mucosa colónica adyacente a estas lesiones (Valdovinos-Díaz, 2022).

Los resultados a nivel de pared celular muestran un predominio de las bacterias gram negativo en comparación con las gram positivas en 13 de los 14 estudios. Curiosamente, las bacterias gram negativas están implicadas en un gran número de enfermedades infecciosas cuyo factor principal de virulencia es el lipopolisacárido (LPS), componente mayoritario de la membrana externa con un papel preponderante en la activación del sistema inmune (Martínez, 2018). Esta membrana externa puede deteriorarse y liberar sustancias tóxicas llamadas endotoxinas, que contribuyen a la gravedad de los síntomas en muchas infecciones. Además, se conoce que las bacterias gram negativas son muy resistentes a los antibióticos (Bush, 2022). Según Rodríguez y Frías, (2020) hasta el 10-20% de todos los cánceres pueden atribuirse a infecciones crónicas, ya que se han observado leucocitos en tejidos neoplásicos como signo de inflamación. Es importante destacar que el papel de la inflamación no se limita al inicio del cáncer sino que este puede inducir el crecimiento del tumor. En particular, varias especies patógenas gram negativos han sido relacionadas con procesos infecciosos y CCR como lo es el caso de *Fusobacterium nucleatum*, *Leptotrichia* y *Porphyromonas* (Sánchez, 2019).

De acuerdo con los datos analizados, cuando se analiza la microbiota intestinal en pacientes con CCR se pueden tomar muestras de la mucosa del tejido tumoral y/o muestras fecales. Guarner (2020) menciona que existen diferencias en cuanto a la composición de la microbiota entre muestras de heces y las biopsias de mucosa intestinal en un mismo individuo y así mismo en los distintos tramos del tubo digestivo. Con base a esto, se comprobó en varios estudios y existe evidencia de que las muestras de heces contenían una mayor diversidad bacteriana ya que incluían células microbianas de todo el tracto gastrointestinal en comparación con las biopsias de tejido que representan exclusivamente la microbiota en el sitio de muestreo (García et al., 2015). Esto debe ser considerado como un factor de suma importancia a la hora de comparar estudios ya que se puede incurrir en un sesgo de los resultados a nivel de diversidad bacteriana y detección de bacterias relacionadas con causalidad de la enfermedad.

5.1.3 Bacterias relacionadas con el CCR

El análisis de bacterias relacionadas con el desarrollo de CCR reveló un filo y género predominante en un 86% de los artículos estudiados (Tabla 9). El filo *Fusobacteria*, específicamente el género *Fusobacterium* resultó tener una fuerte relación con el CCR, y según Janney, Powrie y Mann, (2020), estas bacterias se catalogan como organismos microbianos carcinógenos.

Los autores Allen-Vercoe, Strauss y Chadee (2011) indican que *Fusobacterium*, específicamente la especie *Fusobacterium nucleatum* es conocida por ser una especie patógena asociada a muchas enfermedades. Así mismo, se ha demostrado que *F. nucleatum* es invasivo y proinflamatorio, provocando la secreción de la quimiocina proinflamatoria IL-8, a través de

la modulación de las vías de señalización de E-cadherina y b-catenina, que posteriormente activan respuestas proinflamatorias (Kwong et al., 2018). Estas observaciones están respaldadas por varios estudios metagenómicos previos que sugieren que *F. nucleatum* se encuentra sobrerrepresentado en muestras de pacientes con CCR. Sin embargo, aún queda por probar si esta asociación está involucrada directamente con la patología del CCR o simplemente es el resultado de un nicho ecológico creado como resultado del microambiente del tumor.

A nivel de género, Vilorio-Álvarez et al., (2021), encontraron niveles altos de *B. fragilis*, en pacientes con CCR, la cepa *B. fragilis* enterotoxigénica (ETBF) produce una toxina llamada fragilisina, asociada esta y otras patologías intestinales.

En particular, otras bacterias sobrerrepresentadas en el CCR como *Peptostreptococcus* y *Streptococcus*, pertenecientes al filo *Firmicutes*, se incluyen dentro de los microorganismos carcinógenos como mencionaron Janney, Powrie y Mann, (2020). A pesar de tener una dominancia de bacterias gram negativas (74%) relacionadas con el CCR, los estudios revelan la presencia de bacterias gram positivas como es el caso de *S. bovis* que es un patógeno oportunista capaz de producir toxinas que favorecen la colonización, supervivencia, multiplicación y patogénesis de las bacterias en el hospedador (The Center for Food Security & Public Health, 2020).

De manera similar, Abdulmir et al. (2011) demostraron que *S. bovis* tiene un impacto importante en la salud ya que el 25-80% de los pacientes con bacteremia por *S. bovis* tienen tumores colorrectales. Sin embargo, al igual que las otras bacterias aún se desconoce el mecanismo por el cual *S. bovis* podría promover el CCR, si hubiese alguna relación directa o si

por el contrario, es una consecuencia de la lesión gastrointestinal. Por esta razón se sugieren realizar más estudios que puedan esclarecer los mecanismos de acción de estas bacterias en la patogénesis colorrectal, tanto en adenomas como carcinomas.

5.1.4 Cambios en la composición de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal se encuentra en constante evolución a lo largo de toda la vida, desde la niñez hasta la vejez y se dice que con el paso del tiempo se torna más estable (Gut Microbiota for Health by ESNM, 2020). Sin embargo, las alteraciones en el ecosistema intestinal se han implicado en cambios en la salud y las enfermedades humanas, incluido el CCR (Ashktorab, Kupfer, Brim y Carethers, 2017).

Según los resultados obtenidos (Tabla 10), se identificaron cambios en la composición de la microbiota intestinal (MI) a nivel de filo bacteriano. Las *Fusobacterias* y *Proteobacterias* aumentaron respectivamente en muestras tumorales, y por otro lado, se mostró una reducción de *Bacteroidetes*. Estos hallazgos respaldan un estado de disbiosis; según Connor y Bäumlner, (2019) una expansión de *Proteobacterias* anaerobias facultativas es una señal de disbiosis en el colon. A pesar de que no está claro como la disbiosis podría inducir la carcinogénesis colorrectal, se propone la inflamación crónica como el mecanismo principal, ya que los pacientes con EII tienen una mayor probabilidad de sufrir CCR y se ha observado disbiosis en la mayoría de los casos (Mármol et al., 2017). Así mismo, las *Proteobacterias* se conocen como bacterias comensales, que poseen características patogénicas potenciales, incluidos subproductos tóxicos y factores de virulencia (Kim et al., 2020)

En particular, el filo *Firmicutes*, mostró cambios contradictorios en la composición, ya que algunos géneros aumentaron y otros disminuyeron, según diferentes estudios. Este filo comprende un gran porcentaje de las especies que componen la MI humana, que van desde beneficiosas hasta patógenas, razón que explica estos cambios opuestos en la composición (Becattini, Taur y Pamer, 2016).

El porcentaje de bacterias gram negativas, se mantuvo predominante a pesar de los cambios en la composición de la microbiota a nivel de abundancia. Estos datos son consistentes con las principales bacterias relacionadas con el CCR, como *Fusobacterias* y *Bacteroides*, géneros gram negativos anaerobios (Zhou, Che, Yao y Hu, 2018).

Identificación de OTU

En primer lugar, en todos los estudios se utilizó meta-taxonomía para la secuenciación y agrupamiento de las distintas familias, géneros y especies detectadas en las muestras de adenomas y CCR.

El análisis de las OTU mostró que los tumores colorrectales se asociaron con cambios significativos en las abundancias relativas de taxones bacterianos específicos. A nivel de familia, se identificó un enriquecimiento de *Enterobacteriaceae* y *Streptococcaceae*. Diversos estudios han detectado una mayor abundancia de *Enterobacteriaceae* en el intestino inflamado en comparación con controles no inflamados. Estos microbios tienen la capacidad de inducir la inflamación y utilizar subproductos inflamatorios derivados del huésped (por ejemplo, nitrato) como fuentes de energía (Allen-Vercoe y Jobin, 2014).

Por su parte, los autores Alhinai, Walton y Commane, (2019) indican que la infección por *Streptococcus* se asocia con mayor riesgo de neoplasia colorectal en diversos estudios observacionales. Además, se especula que estas bacterias estimulan la producción de citoquinas pro-inflamatorias e inducen lesiones pre malignas a través de la formación de criptas colónicas aberrantes (Gómez-Garcés et al., 2012).

Por el contrario, diversos taxones de las familia *Lachnospiraceae* y *Rikenellaceae* se agotaron en muestras tumorales en comparación con pacientes sanos. Estos hallazgos difieren del estudio de Vacca et al, (2020) donde indica que *Lachnospiraceae* debería aumentar en términos de riqueza y abundancia relativa durante la vida del huésped y no disminuir como en el caso del CCR. Cabe destacar que los miembros de *Lachnospiraceae* se encuentran dentro de los principales productores de ácidos grasos de cadena corta como el butirato que presenta efectos protectores de la mucosa intestinal.

Al analizar las OTU a nivel de género, se detectó un enriquecimiento de *Providencia* en el microbioma tumoral. Anteriormente, este género no había sido relacionado con el CCR, sin embargo, esta bacteria patógena gram negativo se conoce por causar un alto porcentaje de infecciones nosocomiales así como del tracto urinario, infecciones oculares y gastroenteritis. Los patógenos bacterianos utilizan distintos mecanismos para infectar al huésped como: adhesión y colonización de tejidos (Kurmasheva et al., 2018).

Cabe señalar que el grupo de patógenos encontrado comprende varias OTU relacionadas estrechamente con los géneros que se encuentran en la cavidad oral como *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Anaerococcus*, *Parvimonas*, *Granulicatella* y *Prevotella* (Flemer et al., 2016). Estos hallazgos sitúan a la microbiota de la cavidad oral como un posible sitio de muestreo más accesible para la detección del CCR.

En particular, a nivel de especie *Fusobacterium nucleatum* fue uno de los taxones con mayor abundancia relativa, presente en un 86% de las muestras tumorales. Estos resultados concuerdan con los estudios de Janney, Powrie y Mann, (2020), que incluyen a *Fusobacterium nucleatum*, dentro de las especies con mayor diversidad taxonómica detectadas en muestras fecales de pacientes con CCR. Además, *Fusobacterium nucleatum* es un anaerobio gram negativo que se asocia con el desarrollo de cáncer de la cavidad oral y tracto gastrointestinal, ya que éste se adhiere e invade las células endoteliales del colon a través de la proteína de adhesión FadA o la lecitina Fap2, promoviendo daño del ADN y estimulando la proliferación de muchas células cancerígenas. Así mismo, FadA se une a E-cadherina, que es un supresor de tumores que actúa a través de la β -catenina. Al mismo tiempo, la activación de β -catenina conduce a la regulación positiva de factores inflamatorios, incluidos NF- κ B y las citocinas IL-6, IL-8 e IL-18. Como resultado, *F. nucleatum* favorece la captación de glucosa por parte del tumor al elevar la expresión de ANGPTL4 en las células (Karpíński, Ozarowski y Stasiewicz, 2022).

Por el contrario, varias especies consideradas como protectoras o benéficas se agotaron en el microbioma tumoral, como es el caso de *Roseburia intestinalis*, *Bifidobacterium spp*, *Faecalibacterium prasunitzii*, *Ruminococcus gnovus* y *Eubacterium ventriosum*. Según Miquel

et al., (2013) *Faecalibacterium prausnitzii* es la bacteria más abundante de la microbiota intestinal humana de adultos sanos, representando más de un 5% de la población bacteriana total. Debido a esto, cambios en la abundancia de *F. prausnitzii* se han relacionado con disbiosis en varios trastornos humanos y podría funcionar como un marcador de ciertas patologías.

De igual manera, se ha demostrado que *Roseburia intestinalis*, una bacteria anaerobia gram positiva, previene la inflamación intestinal y desempeña un papel importante en la regulación de células inmunitarias y la liberación de citoquinas a través de su metabolito butirato y flagelina. Los hallazgos anteriores concuerdan con estudios previos donde se ha encontrado que *R. intestinalis* y *F. prausnitzii* son las bacterias productoras de butirato más abundantes en las heces humanas (Nie et al., 2021).

Microbioma intestinal

Al analizar el genoma microbiano, se determinó un enriquecimiento de genes que codifican toxinas bacterianas, impulsado por varias bacterias patógenas como es el caso de *Fusobacterium*, *Bacteroides fragilis enterotoxigénico* y *Providencia*.

Yuan et al., (2020) mencionan a *Providencia* como un patógeno oportunista resistente a los antibióticos, asociado a infecciones en el tracto urinario y nosocomiales en humanos. También, se le atribuyen a la mayor parte de sus cepas genes de virulencia como es el caso de la aglutinina tóxica de *Proteus*, que exhibe un efecto citotóxico perforando la membrana de las células del hospedero.

Por su parte, *Bacteroides fragilis enterotoxigénico* forma biopelículas y produce toxinas que conllevan a una inflamación intestinal crónica y lesiones tisulares, por medio de la supresión de IL-2 y aumento de los niveles de IL-17, implicada en la inflamación intestinal temprana y que además promueve la supervivencia y proliferación de células cancerosas, desempeñando un papel crucial en la patología colorectal (Cheng et al., 2020).

De la misma forma, la metabolómica permitió el análisis de metabolitos asociados al tumor, que pueden presentar tanto efectos protectores como perjudiciales, como es el caso de los AGCC, toxinas, enzimas y citoquinas locales. La evidencia acumulada sugiere el estudio del metaboloma en la patología colorectal, ya que se ha demostrado que los AGCC funcionan en la supresión de la inflamación y el cáncer, mientras que otros metabolitos secundarios, promueven la carcinogénesis (Louis et al., 2014).

Estadio del tumor

Finalmente, los hallazgos muestran una correlación positiva entre el estadio del tumor y las distintas bacterias asociadas. Se definió los estadios 0, I y II como etapa temprana y los estadios III y IV como etapa tardía.

En particular, *Fusobacterium nucleatum*, *ETBF*, *Gemella*, *Porphyromonas* y *Streptococcus* aumentaron desde etapas tempranas a tardías, siguiendo la secuencia de adenoma-carcinoma. Mientras que en etapas tardías se redujeron *Faecalibacterium* y *Blautia*. Estos resultados concuerdan con lo que menciona Galán, (2015) especies pro inflamatorias podrían ser un factor

desencadenante de esta patología en etapas tempranas (estadio 0 – adenomas) mientras que las especies protectoras o anti inflamatorias se reducen en estadios finales del cáncer.

5.1.5 Relación de la microbiota intestinal con el desarrollo del CCR

Los resultados de estos estudios muestran, un marcado aumento de bacterias patógenas como lo son *Fusobacterium nucleatum* y *Bacteroides fragilis* enterotoxigénico; así como una disminución de especies protectoras o benéficas como *Roseburia intestinalis*, *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus gnovus* y *Eubacterium ventriosum* que son productoras de AGCC que se ha demostrado juegan un papel importante en el control de especies patógenas, así como una mayor digestibilidad y protección de la mucosa entérica, poseen efecto antiinflamatorio y reducen la progresión del cáncer (Gao et al., 2015).

En el caso de *Fusobacterium nucleatum*, su relación con el CCR se basa en un mecanismo de daño al ADN, estimulando la proliferación de muchas células cancerígenas. Al mismo tiempo, conduce la regulación positiva de factores inflamatorios, incluidas las citoquinas IL-6, IL-8 y IL-18. Finalmente, *Fusobacterium nucleatum* favorece la captación de glucosa por parte del tumor al elevar la expresión del tipo 4 de angiopoyetina (ANGPTL4) en las células (Zheng et al., 2021).

Por su parte, *Bacteroides fragilis* enterotoxigénico produce toxinas que conllevan a una inflamación intestinal crónica y lesiones tisulares, por medio de la supresión de IL-2 y aumento de los niveles de IL-17, implicada en la inflamación intestinal temprana y que además promueve

la supervivencia y proliferación de células cancerosas, desempeñando un papel crucial en la patología colorectal (Cheng et al., 2020).

Para concluir, según García-Osogobio, (2013) la secuencia adenoma-carcinoma tiene una duración de aproximadamente 10 años, de manera que una intervención temprana podría prevenir el desarrollo y mal pronóstico del CCR. Establecer una causalidad puntual así como una bacteria específica a la iniciación y progresión del CCR sigue siendo un desafío actual, que requiere de más estudios en humanos en los diferentes estadios de la enfermedad, y con poblaciones con características demográficas y ambientales similares ya que se ha demostrado que la composición de la microbiota intestinal depende de estos y varios factores.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

A continuación, se detallan las conclusiones y recomendaciones de la investigación:

El análisis de la microbiota intestinal mostró una relación directa con el desarrollo del CCR, a través de la participación de bacterias proinflamatorias y sus metabolitos en la secuencia adenoma-carcinoma, así como la disminución en la abundancia relativa de especies protectoras de la mucosa intestinal en los estadios finales de la enfermedad, según muestran los estudios seleccionados en esta revisión sistemática.

Los datos sociodemográficos de la población estudiada, mostraron una leve predominancia del CCR en hombres en comparación con las mujeres, los cuales rondaron edades entre los 52 y 63 años. Otros datos como el IMC no resultaron determinantes a la hora de relacionarlos con el desarrollo del CCR.

En cuanto a la composición del microbioma tumoral este se encontraba conformado por cinco filos bacterianos predominantes: *Fusobacterias*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacterias* y *Actinobacterias*, los cuales abarcan casi el porcentaje global de la MI humana. Así mismo, se halló que *Verrucomicrobia* contribuye a generar y/o progresar la enfermedad colorrectal a través de su especie *Akkermansia muciniphila* que degrada la mucina como mecanismo de inflamación. Por su parte, las bacterias gram negativas destacaron en la totalidad de los estudios, esto se debe a que poseen una membrana externa de lipopolisacáridos, que contiene una porción llamada lípido A, que posee actividad endotóxica y es responsable de muchas infecciones.

Con respecto al tipo de muestra, se determinó que las muestras de heces incluyen la microbiota del tracto gastrointestinal, y por esta razón se presenta una mayor diversidad que puede incluir especies no relacionadas con el tumor. Las muestras de mucosa tumoral solo exhiben la MI in situ, por lo cual se puede observar una menor diversidad.

En cuanto a las bacterias relacionadas con el desarrollo del CCR, los estudios catalogaron a *Fusobacterium nucleatum* como la especie con mayor presencia en las muestras tumorales, al ser una especie patógena asociada a muchas enfermedades y proinflamatoria, se considera una posible causa de iniciación de esta patología, sin embargo el intestino humano esta colonizado por muchas especies bacterianas patógenas, y es casi imposible limitar la carcinogénesis a un solo organismo, pero sí es posible que una bacteria específica pueda causar un microclima favorable para que los mutágenos inflijan su daño. De igual forma, la cepa *B. fragilis enterotoxigénica* (ETBF), *Streptococcus*, *Peptostreptococcus* y *Akkermansia muciniphila* mostraron fuerte relación favoreciendo un estado proinflamatorio e inducción de lesiones pre-malignas como es el caso de *Streptococcus*, que mostró formar criptas colónicas aberrantes generando un cambio precoz en la mucosa colónica.

Para concluir, se determinaron varios cambios en la composición de la MI de pacientes con CCR. En primer lugar se evidenció un aumento a nivel de filo de las *Fusobacterias* y *Proteobacterias*, lo cual evidencia un estado de disbiosis muy frecuente en enfermedades inflamatorias intestinales y CCR.

Con base a los cambios a nivel de OTU se obtuvo un enriquecimiento a nivel de familia de *Enterobacteriaceae* y *Streptococcaceae*, debido a que estas especies son capaces de inducir la inflamación y utilizar subproductos derivados del huésped como nitrato como fuentes de energía para alimentar el tumor.

A nivel de género se detectó una bacteria no asociada anteriormente a la patología colorrectal como lo es *Providencia*, la cual se relaciona con un alto porcentaje de infecciones nosocomiales. También varios géneros patógenos que se encuentran en la cavidad oral como *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Anaerococcus*, *Parvimonas*, *Granulicatella* y *Prevotella*. Estos resultados sitúan a la microbiota de la cavidad oral como un posible sitio de muestreo más accesible para la detección temprana del CCR.

A nivel de especie, *Fusobacterium nucleatum* fue uno de los taxones con mayor abundancia relativa presente en un 86% de los estudios, gracias a su mecanismo de acción que promueve el daño del ADN, estimula la proliferación de células cancerígenas, y la regulación positiva de factores inflamatorios. Por el contrario, se agotaron especies benéficas y protectoras como *Roseburia intestinalis*, *Bifidobacterium spp*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus gnovus* y *Eubacterium ventriosum* que se catalogan como productoras de AGCC ejerciendo efectos protectores en la mucosa intestinal así como la reducción de la progresión del cáncer.

Con base a estos resultados, *Faecalibacterium prausnitzii* puede utilizarse como un posible marcador de CCR ya que representa un 5% de la microbiota sana de un ser humano.

A nivel de microbioma intestinal, se concluye un enriquecimiento de genes de codifican toxinas bacterianas, impulsado por bacterias patógenas como *Fusobacterium*, *Bacteroides fragilis enterotoxigénico* y *Providencia*.

El estudio metabolómico permitió detectar metabolitos asociados al tumor con efecto protectores como los AGCC, pero a la misma vez perjudiciales como toxinas y citoquinas.

Por último, se presentó aumento de *Fusobacterium nucleatum*, *ETBF*, *Gemella*, *Porphyromonas* y *Streptococcus* en estadios tempranos que acompañan la progresión del cáncer en la secuencia de adenoma-carcinoma, así como un agotamiento de *Faecalibacterium* y *Blautia* en estadios finales.

La relación de la microbiota intestinal con el desarrollo del CCR se basa en los siguientes resultados:

Fusobacterium nucleatum: Promueve daño en el ADN y estimula la proliferación de células cancerígenas. Conduce a la regulación positiva de factores inflamatorios (IL.-6, IL-8, IL-18).

Promueve captación glucosa por parte del tumor al elevar ANGPTL4.

Bacteroides fragilis enterotoxigénico, forma biopelículas y produce toxinas que conllevan a inflamación intestinal crónica y lesiones tisulares.

Roseburia intestinalis, *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus gnovus* y *Eubacterium ventriosum*, especies protectoras productoras de AGCC como el butirato se encuentran disminuidas.

6.2 RECOMENDACIONES

En el siguiente apartado se incluyen recomendaciones para futuros estudios con base en las deficiencias y vacíos identificados durante la investigación

- Realizar más investigaciones en humanos gracias a los avances en las ciencias ómicas ya que los indicios de la relación de la MI con el desarrollo del CCR datan desde 1975 con estudios en ratas desarrollados por Weisburger.
- Comparar estudios con muestras de una misma zona geográfica y no de distintos países ya que se sabe que la MI cambia considerablemente su composición de acuerdo a factores genéticos y ambientales para evitar el sesgo por condiciones externas.
- Instar a la realización de estudios con muestras de mucosa de la cavidad oral, ya que muchas bacterias patógenas in situ resultaron relacionadas con el CCR y las muestras de heces generan un sesgo porque incluyen bacterias de todo el tracto gastrointestinal.
- Incentivar el seguimiento de la línea de investigación de este estudio por medio de otras revisiones sistemáticas, que comparen las bacterias relacionadas con el desarrollo y progresión del CCR, con la ingesta de fibra prebiótica en poblaciones más jóvenes con el fin de comprobar los efectos protectores y preventivos que generan los AGCC.

BIBLIOGRAFÍA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alhinai, Walton, & Commane. (2019). The Role of the Gut Microbiota in Colorectal Cancer Causation. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (21), 5295. doi:10.3390/ijms20215295
- Allen-Vercoe, E., y Jobin, C. (2014). Fusobacterium and Enterobacteriaceae: Important players for CCR. *Immunology Letters*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2014.05.014>
- Allen-Vercoe, E., Strauss, J., y Chadee, K. (2011). Fusobacterium nucleatum. *Gut Microbes*, 2 (5), 294-298. doi:10.4161/gmic.2.5.18603
- Álvarez, G., Guarner, F., Requena, T., y Marcos, A. (2018). Dieta y Microbiota. Impacto en la salud. *Nutrición Hospitalaria*, 35 (6), 11-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.2280>
- Álvarez, J., Fernández, J., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J., Saenz, M., y Sanz, Y. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, 44, 519-535. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
- American Society of Clinical Oncology. (2022). *Cáncer colorrectal: Detección*. Obtenido de <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-colorrectal/detección>
- Araghi, M., Soerjomataram, I., Jenkins, M. Brierley, J., Morris, E., Bray, F.,...Arnold, M. (2019). Global trends in colorectal cancer mortality: projections to the year 2035. *International Journal of Cancer*, 144 (12), 2992-3000. DOI: 10.1002/ijc.32055
- Arturo, B., García, L., Uribe, T. y Betancur, F. (2013). Cancer colorrectal: Una mirada clínica, genética y molecular. *Archivos de Medicina*, 13 (2), 208-19.

- Ashktorab, H., Kupfer, S. S., Brim, H., & Carethers, J. M. (2017). Racial Disparity in Gastrointestinal Cancer Risk. *Gastroenterology*, 153 (4), 910–923. doi:10.1053/j.gastro.2017.08.018
- Azua, G. (2018). *Situación del cáncer en Costa Rica. Congreso Nacional de Nutrición 2018*. Obtenido de <https://acdyn.cr/wp-content/uploads/2019/02/situacion-del-cancer-en-costa-rica.pdf>
- Becattini, S., Taur, Y., y Pamer, E. (2016). Antibiotic -Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Cell Press*, 22 (6). <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2016.04.003>
- Burbano, D., Manrique, M., Chávez, M., Pérez, T., Nohemi, N., Escandón, Y.,... Cerna, J. (2016). Epidemiología del CCR en menores de 50 años en el Hospital Juárez de México. *Endoscopia* 28 (4), 160-165. <http://dx.doi.org/10.1016/j.endomx.2016.10.008>
- Bush, L. (2022). *Introducción a las bacterias gram negativas*. Obtenido de <https://www.msdmanuals.com/es-cr/hogar/infecciones/infecciones-bacterianas-bacterias-gram-negativas/introducción-a-las-bacterias-gram-negativas>
- Cancer.Net. (2021). *CCR: Estadios*. Obtenido de <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-colorrectal/estadios>
- Canton, R. (2018). *Microbioma*. Obtenido de https://www.instituto-roche.es/static/archivos/Informe_anticipando_MICROBIOMA_digital.pdf

- Castañeda, C. (2017). Microbiota Intestinal, probióticos y prebióticos. *Enfermería Investiga: Investigación, Vinculación, Docencia y Gestión*, 2 (4), 156-160. DOI: <http://dx.doi.org/10.29033/ei.v2n4.2017.07>
- Castañeda, C. (2018). Probióticos, puesta al día. *Revista Cubana de Pediatría*, 90 (2), 286-298.
- Cheng, W., Kantilal, H., y Davamani, F. (2020). The mechanism of *Bacteroides fragilis* toxin contributes to colon cancer formation. *Malays J Med Sci*, 27 (4): 9–21. <https://doi.org/10.21315/mjms2020.27.4.2>
- Chowdhury, S., y Fong, S. (2020). Computational Modeling of the Human Microbiome. *Microorganisms*, 8 (2). Doi:10.3390/microorganisms8020197
- Connor, T., y Bäumler, A. (2019). Dysbiosis: from fiction to function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 317 (5), G602-G608. Doi:10.1152/ajpgi.00230.2019.
- Corzo, N., Alonso, J., Azpiroz, F., Calvo, M., Cirici, M., Leis, R.,...Clemente, A. (2015). Prebióticos; concepto, propiedades y efectos beneficiosos. *Nutrición Hospitalaria*, 31 (1), 99-118. DOI:10.3305/nh.2015.31.sup1.8715
- Domingo, J., y Sánchez, C. (2017). De la flora intestinal al microbioma. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 110 (1), 51-56. DOI: 10.17235/reed.20188.4947/2017
- Domínguez, C., Castro, M., Ñique, C., y Domínguez, M. (2020). Actualización en CCR hereditario y su impacto en salud pública. *Revista de la Facultad de Medicina*, 68 (4), 597-602. DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n4.77829>

Editorial Etecé. (2021). *Simbiosis*. Obtenido de <https://concepto.de/simbiosis/>

Eng, C., Jácome, A., Agarwal, R., Hashim, M., Byndloss, M., Holowatyj, A...Lieu, C. (2022). A comprehensive framework for early-onset colorectal cancer research. *The Lancet Oncology*. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00588-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00588-X)

Fígares, M. (2019). *Disbiosis intestinal: Qué es, Tipos, Causas y Cómo evitarla*. Obtenido de <https://www.conasi.eu/blog/consejos-de-salud/disbiosis-intestinal/>

Flemer, B., Lynch, D., Brown, J., Jeffery, I., Ryan, F., Claesson, M., ... O'Toole, P. (2016). Tumour-associated and non-tumour-associated microbiota in colorectal cancer. *Gut*, 66 (4), 633–643. doi:10.1136/gutjnl-2015-309595

Fonsêca, I., Devany, M., Oliveira, I., Ribeiro, C., y Almeida, N. (2019). Probióticos, simbióticos e sua relação com o câncer colorretal. *Research, Society and Development*, 8 (11).

Galán, J. (2015). *Caracterización de la Microbiota Intestinal mediante "NGS" en Patología Neoplásica de Colon*. Escuela Internacional de Doctorado, Murcia.

Gao, Z., Guo, B., Gao, R., Zhu, Q., y Qin, H. (2015). Microbiota disbiosis is associated with colorectal cancer. *Frontiers in microbiology*, 2 (6). DOI: 10.3389/fmicb.2015.00020

García, J., Ferrer, M., Duarte, A., y Rubio, F. (2016). Investigación epidemiológica en CCR: perspectiva, prospectiva y retos bajo la óptica de explotación del Big-Data. *Semergen*, 42 (8), 509-513. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2016.07.017>

García-Osogobio, M. (2013). Detección temprana del CCR. *Endoscopia*, 25 (2): 88-91.

Gómez-Garcés, J. L., Gil, Y., Burillo, A., Wilhelmi, I., & Palomo, M. (2012). Cuadros clínicos asociados a bacteriemia causada por las nuevas especies incluidas en el antiguo grupo *Streptococcus bovis*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30 (4), 175–179. doi:10.1016/j.eimc.2011.09.015

García- Mazcorro, J., Garza-González, E., Marroquín-Cardona, A., y Tamayo, J. (2015). Caracterización, influencia y manipulación de la microbiota gastrointestinal en salud y enfermedad. *Gastroenterología y Hepatología*, 38 (7), 445-466. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.01.004>

Gómez, M., Acero, F. (2011). Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía*, 20 (2), 74-82.

González- Duarte, J., Barragán-Sánchez, A., Villa-Meda, F., Covarrubias-Leos, A., Betancourt-Vicencio, S., Carrillo-Valdéz, S.,...Enciso-Pérez, D. (2019). Opciones de tamizaje para CCR. *Revista Médica MD*, 10 (4), 277-216.

Granados, E. (2014). CCR: Un enfoque actualizado del tamizaje y epidemiología. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, (612), 763-770.

Guarner, F. (2020). Simbiosis en el tracto gastrointestinal humano. *Nutrición Hospitalaria*, 37 (2), 34-37. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.03354>

- Gut Microbiota for Health ESNM. (2020). *Todo sobre microbiota intestinal*. Obtenido de <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/sobre-la-microbiota-intestinal/>
- Icaza, M. (2013). Microbiota Intestinal en la salud y enfermedad. *Revista de Gastroenterología de México*, 78 (4), 240 – 248. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.04.004>
- Instituto Nacional del Cáncer. (2021). *¿Qué es el cáncer?*. Obtenido de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
- Instituto Nacional del Cáncer. (2018). *Inhibidores de la angiogénesis*. Obtenido de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/hoja-informativa-inhibidores-angiogenesis>
- Janney, A., Powrie, F., y Mann, E. (2020). Host-microbiota maladaptation in colorectal cancer. *Nature*, 585. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2729-3>
- Karpiński, T., Ozarowski, M., y Stasiewicz, M. (2022). Carcinogenic microbiota and its role in colorectal cancer development. *Seminars in Cancer Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.01.004>
- Kim, D., Yang, J., Seo, H., Lee, W., Ho Lee, D., Kym, S., ... Cho, J. (2020). Colorectal cancer diagnostic model utilizing metagenomic and metabolomic data of stool microbial extracellular vesicles. *Scientific Reports*, 10 (1).doi:10.1038/s41598-020-59529-8
- Kurmasheva, N., Vorobiev, V., Sharipova, M., Efremova, T., & Mardanova, A. (2018). The Potential Virulence Factors of *Providencia stuartii*: Motility, Adherence, and Invasion. *BioMed Research International*, 2018, 1–8. doi:10.1155/2018/3589135

- Kwong, T. N. Y., Wang, X., Nakatsu, G., Chow, T. C., Tipoe, T., Dai, R. Z. W., ... Wong, S. H. (2018). *Association Between Bacteremia From Specific Microbes and Subsequent Diagnosis of Colorectal Cancer*. *Gastroenterology*, 155 (2), 383–390.e8.doi:10.1053/j.gastro.2018.04.0
- Leiton, J. (2013). Tumores en Costa Rica: Énfasis en CCR. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 7 (1). DOI 10.15517/RMU.V7I1.9999
- Louis, P., Hold, G., y Flint, H. (2014). The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nature Reviews Microbiology*, 12 (10), 661–672.doi:10.1038/nrmicro3344
- Lucas, C., Barnich, N., y Nguyen, H. (2017). Microbiota, Inflammation and Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 18. doi:10.3390/ijms18061310
- Machicado, E., Giraldo, R., Estefanía, K., Geng, A., García, D., Fernández, I.,...Cano, A. (2015). Localización y clínica asociada al cáncer de colon. Hospital Nacional Arzobispo Loayza: 2009-2013. *Horizonte Médico*, 15 (2): 49-55.
- Malard, F., Dore, J., Gaugler, B., y Mohty, M. (2021). *Mucosal Immunology*, 14, 547-554. <https://doi.org/10.1038/s41385-020-00365-4>
- Marchetti, N. (2021). *CCR: la importancia del control*. Obtenido de <https://www.grupogamma.com/cancer-colorrectal-la-importancia-del-control/>
- Mármol, I., Sánchez-de-Diego, C., Pradilla, A., Cerrada, E., y Rodríguez, M. (2017). Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 18 (1), 197.doi:10.3390/ijms18010197

Martínez, J. (2018). *Generalidades del lipopolisacárido como inductor de lesión en la enfermedad causada por bacterias gram negativas* [Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título profesional de Médico Veterinario, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales]. Repositorio U.D.C.A. <https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/1343/monografia%20123456789101112%20ultra%20gonoyeye.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

Méndez, C. (2022). *Microbiota, microbioma y metagenómica*. TECH, p.5.

Mentella, M., Scaldaferri, F., Pizzoferrato, M., Gasbarrini, A., y Donato, G. (2020). Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients*, 12. doi:10.3390/nu12040944

Merino, J., Taracena, S., Díaz, E., y Rodríguez, F. (2021). Microbiota Intestinal: " el órgano olvidado". *Acta Médica Grupo Ángeles*, 19 (1), 92-100. <https://dx.doi.org/10.35366/98577>

Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turrone, F., Mahony, J.,... Ventura, M. (2017). The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *American Society for Microbiology*, 81 (4). <https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17>.

Miquel, S., Martín, R., Rossi, O., Bermúdez-Humarán, L., Chatel, J., Sokol, H., ... Langella, P. (2013). Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Current Opinion in Microbiology*, 16 (3), 255–261. doi:10.1016/j.mib.2013.06.003

- Mizutani, S., Yamada, T., y Yachida, S. (2019). Significance of the gut microbiome in multistep colorectal carcinogenesis. *Cancer Science*, *111*. DOI: 10.1111/cas.14298
- Morales, M. (2021). *Exitoso programa de tamizaje de CCR destaca en Centro de Detección Temprana de Cáncer*. CCSS Noticias. Consultado el 3 de febrero de 2022. https://www.ccss.sa.cr/noticias/servicios_noticia?exitoso-programa-de-tamizaje-de-cancer-colorrectal-destaca-en-centro-de-deteccion-temprana-de-cancer
- Moreno del Castillo, M., Valladares-García, J., y Halabe-Cherem, J. Microbioma Humano. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, *61* (6). <http://dx.doi.org/10.22201.fm.24484865e.2018.61.6.02>
- Muñoz, A. (2018). *El proceso de carcinogénesis*. Obtenido de <https://digital.csic.es/bitstream/10261/190485/1/procescarcin.pdf>
- Nie, K., Ma, K., Luo, W., Shen, Z., Yang, Z., Xiao, M.,...Wang, X. (2021) Roseburia intestinalis: A Beneficial Gut Organism From the Discoveries in Genus and Species. *Front. Cell. Infect. Microbiol*, *11*: 757718. doi: 10.3389/fcimb.2021.757718
- Padrón, C. (2019). Microbiota intestinal humana y dieta. *Ciencia y Tecnología*, *12* (1), 31- 42. doi: <https://doi.org/10.18779/cyt.v12i1.315>
- Patel, S., Karlitz, J., Yen, T., Lieu, C., y Boland, C. (2022). The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention and early detection. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00426-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00426-X)

- Paul, C., Mistriotis, P., y Konstantopoulos, K. (2016). Cancer cell motility: lessons from migration in confined spaces. *Nature Reviews Cancer*, 17 (2), 131- 140. doi:10.1038/nrc.2016.123
- Proctor, L., Creasy, H., Fettweis, J., Lloyd-Price, J., Mahurkar, A., Zhou, W.,...Huttenhower, C. (2019). *Nature*, 569, 641-648. doi: 10.1038/s41586-019-1238-8.
- Puente, J., y Velasco, G. (2019). *¿Qué es el cáncer?*. Obtenido de <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
- Rodríguez, D., y Frías, E. (2020). Microbiota intestinal y cáncer. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*, 4 (1), DOI: 10.35454/rncm.v4n1.175
- Romero, A. (2015). Cáncer de colón y dieta. *Revista Colombiana de cancerología*, 19 (4), 191-192. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccan.2015.11.001>
- Ruiz, C. (2020). *La microbiota, como actúa en nuestro cuerpo y cambios experimentados con la dieta GAPS*. Obtenido de <https://gapsfamily.org/wp-content/uploads/2021/01/TDR-GAPSfinal3.pdf>
- Sánchez, D. (2019). *Tumores digestivos. Implicación de la permeabilidad intestinal en enfermedades del aparato digestivo*. Editorial Médica Panamericana. http://aula.campuspanamericana.com/_Cursos/Curso01417/Temario/Experto_Permeabilidad%20Intestinal/M2T11_Texto.pdf
- Shabana, H., Shahid, S. y Irfan, U. (2017). The gut microbiota and its potential role in obesity. *Future Microbiology*, 13 (5), 589-603.

- Shahi, S., Zarei, K., Guseva, N. & Mangalam, A. (2019) Microbiota Analysis Using Two-step PCR and Next-generation 16S rRNA Gene Sequencing. *Journal of Visualized Experiments*, (152), doi:10.3791/59980
- Slavin, J. (2013). Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients*, 5 (4), DOI: 10.3390/nu5041417
- Suárez, J. (2015). Microbiota, autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutrición Hospitalaria*, 31 (1), 3-9. DOI:10.3305/nh.2015.31.sup1.8701
- Sonnenschein, C., y Soto, A. (2016). Carcinogenesis explained within the context of a theory of organisms. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 122 (1), 70-76. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.07.004>
- Raskov, H., Burcharth, J., y Pommergaard, H. (2017). Linking gut microbiota to colorectal cancer. *Journal of Cancer*, 8 (17), 3378-3395. doi: 10.7150/jca.20497
- Tárraga, P., Rodríguez, J., Solera, J., y Almudena, M. (2017). El Cáncer en datos: ¿Se aplican las medidas de prevención para el CCR?. *Journal of Negative & No Positive Results*, 2 (10), 431-576. DOI: 10.19230/jonnpr.1597
- Thanikachalam, K., y Khan, G. (2019). Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients*, 11. doi:10.3390/nu11010164
- The Center for Food Security & Public Health. (2020). *Zoonotic Streptococcosis*. Obtenido de <https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/streptococcosis.pdf>

- Tilg, H., Adolph, T., Gerner, R., y Moschen, A. (2018). The intestinal microbiota in colorectal cancer. *Cancer Cell*, 33. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.004>
- Tomasello, G., Mazzola, M., Leone, A., Sinagra, E., Zummo G., Farina, F.,...Carini, F. (2016). Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 160 (4), 461-466. DOI: 10.5507/bp.2016.052
- Vacca, M., Celano, G., Calabrese, F., Portincasa, P., Gobbetti, M., y De Angelis, M. (2020). The Controversial Role of Human Gut Lachnospiraceae. *Microorganisms*, 8 (4), 573.[doi:10.3390/microorganisms8040573](https://doi.org/10.3390/microorganisms8040573).
- Vaccaro, C., López, F., Valle, D., Inez, E., Mauro, B. Antelo, M.,...Domínguez, M. (2019). From colorectal cancer pattern to the characterization of individuals at risk: Picture for genetic research in Latin America. *International Journal of Cancer*, 145 (2), 318-326. [doi: 10.1002/ijc.31920](https://doi.org/10.1002/ijc.31920)
- Valdovinos-Diaz, M. (2022). Fusobacterium nucleatum en el carcinoma colorrectal: ¿asociación o causalidad?. *Revista de Gastroenterología de México*. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2022.01.005>
- Vanegas, D., Ramírez, L., Limas, L., Pedraza, A., y Monroy, A. (2020). Factores asociados a CCR. *Revista Médica Risaralda*, 26 (1), 68-77. DOI 10.22517/25395203.23111

- Vieira De Almeida, C., Rodrigues de Camargo, M., Russo, E., y Amedei, A. (2019). Role of diet and gut microbiota on colorectal cancer immunomodulation. *World Journal of Gastroenterology*, 25 (2), 151-162. DOI: 10.3748/wjg.v25.i2.151
- Villanueva, R., (2015). Probióticos: Una alternativa para la industria de alimentos. *Ingeniería Industrial*, 33, 265-275. DOI: <https://doi.org/10.26439/ing.ind2015.n033.545>
- Viloria-Álvarez, J., Barrera Chávez, I., Garcia Andrade, A., García Infante , S., López Briones , S., y Hernández Luna , M. (2021). Análisis in silico de proteínas involucradas en la formación del biofilm en bacterias enteropatógenicas. *JÓVENES EN LA CIENCIA*, 10.
- Weiss, G., y Hennet, T. (2017). Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 74 (16), 2959-2977. DOI 10.1007/s00018-017-2509-x
- WHO. (2022). *Obesidad y sobrepeso*. Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Yuan, C., Wei, Y., Zhang, S., Cheng, J., Cheng, X., Qian C,...Chen, H. (2020). Comparative Genomic Analysis Reveals Genetic Mechanisms of the Variety of Pathogenicity, Antibiotic Resistance, and Environmental Adaptation of *Providencia* Genus. *Frontiers in Microbiology*. 11 :572642. doi: 10.3389/fmicb.2020.572642

- Zamudio, V., Ramírez, J., Toro, E., Cervantes, R., Zárate, F., Montijo, E.,...Cázares, J. (2017). Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría. *Acta Pediátrica México*, 38 (1), 49-62.
- Zheng, X., Liu, R., Zhou, C., Yu, H., Luo, W., Zhu, J.,...Zhou, X. (2021). ANGPTL4-mediated promotion of glycolysis facilitates the colonization of *Fusobacterium nucleatum* in colorectal cancer. *Cancer Research*, 81 (24), 6157-6170. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-2273
- Zhou, Z., Chen, J., Yao, H., y Hu, H. (2018). *Fusobacterium* and Colorectal Cancer. *Frontiers in Oncology*, 8. doi: 10.3389/fonc.2018.00371.

ANEXOS

ANEXO 1. EJEMPLO DE LA BASE DE DATOS DE EXTRACCIÓN DE DATOS DE LOS ESTUDIOS IDENTIFICADOS

#	Fecha de revisión	Base de datos	Título	Revista	Año	Autores	Diseño del estudio	DOI	Idioma
1	7/3/22	PubMed	Virulence genes are a signature of the microbiome in the colorectal tumor microenvironment.	Genome Medicine	2015	Michael B. Burns, Joshua Lynch, Timothy K. Starr, Dan Knights, and Ran Blehman	Caso y control	DOI 10.1186/s13073-015-0177-8	Inglés
2	3/3/22	Science Direct	Tumour-associated and non-tumour-associated microbiota in colorectal cancer	Gut Microbiota	2016	Burkhardt Flemer, Denise B Lynch, Jillian MR Brown, Ian B Jeffery, Feargal J Ryan, Marcus J Claesson, Micheal O'Riordain, Fergus Shanahan, Paul W O'Toole	Prospectivo	http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309595	Inglés
3	30/1/22	Google scholar	Tumores en Costa Rica: Énfasis en Cáncer Colorrectal	Asociación costarricense de nutricionistas y dietistas	2018	Gonzalo Azua	Revisión sistemática	DOI: 10.1007/s11686-021-00508-y	Español
4	16/2/22	BVS	Tumor Necrosis Factor	Cancer Science	2022	F. Atzeni, P. Sarzi-Puttini	Revisión sistemática	https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/tumor-necrosis-factor	Inglés
5	16/2/22	BVS	Towards a metagenomics machine learning interpretable model for understanding the transition from adenoma to colorectal cancer.	Scientific Reports volume	2022	Casimiro-Soriguer, Carlos S	Revisión sistemática	https://doi.org/10.1038/s41598-021-04182-y	Inglés
6	16/2/22	BVS	Therapeutic potential of melatonin in colorectal cancer: Focus on lipid metabolism and gut microbiota	Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease	2022	Pan, Shijia	Revisión sistemática	https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2021.166281	Inglés

ANEXO 2. EJEMPLO DE LA BASE DE DATOS DE CON LAS RAZONES DE ELEGIBILIDAD

#	Fecha de revisión	Base de datos	Título	Revista	Año	Volumen	Número	Páginas	País	Autores	Objetivos/ Variables del estudio	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Descripción de la muestra	Intervalo de intervención	Metodología para el análisis de las variables	Resultados	Conclusiones	Elegibilidad	Razon de elegibilidad o rechazo	DOI
1	7/3/22	PubMed	Virulence genes are a signature of the microbiome in the colorectal tumor microenvironment.	Genome Medicine	2015	NA	NA	NA	USA	Michael B. Burns, Joshua Lynch, Timothy K. Starr, Dan Knights and Ran Blekhan	Destacar los principales cambios en el microbioma del tumor colorrectal en relación con el del tejido de colon normal emparejado del mismo individuo	Caso y control	88	Se secuenció el microbioma en 44 tumores primarios y 44 muestras de tejido de colon normal emparejadas con pacientes para determinar taxones microbianos diferencialmente abundantes. microbiota	NA	Los pares de tejidos se resecaron al mismo tiempo, se enjuagaron con agua estéril, se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido y los patólogos del personal los caracterizaron. Los criterios de selección se limitaron a la disponibilidad de especímenes de tejido normal y tumoral apareados por pacientes. El sitio específico del tumor dentro del tracto intestinal se registró y se puede encontrar en el archivo adicional 1. El ADN total se aisló de las muestras de tejido ultracongeladas y sus microbiomas asociados mediante la adaptación de un protocolo de extracción de ácido nucleico establecido. La eficiencia de este enfoque se verificó al observar grandes cantidades de bacterias Gram negativas en todas las muestras, incluidas las del filo Firmicutes.	Una mayor diversidad microbiana en el microambiente tumoral, con cambios en la abundancia de taxones bacterianos comensales y patógenos, incluidos Fusobacterium y Providencia. Si bien Fusobacterium se ha implicado anteriormente en el cáncer colorrectal, Providencia es un nuevo agente asociado a tumores que no se ha identificado en estudios anteriores. Además, identificamos un enriquecimiento raro y significativo de genes asociados a la virulencia prevista en el microambiente del cáncer colorrectal, probablemente dependiente de los genomas de Fusobacterium y Providencia.	Este trabajo identifica taxones bacterianos significativamente correlacionados con el cáncer colorrectal, incluido un hallazgo novedoso de una abundancia elevada de Providencia en el microambiente tumoral. También describimos las vías metabólicas predichas y las enzimas presentes diferencialmente en el microbioma asociado al tumor, y mostramos un enriquecimiento de genes bacterianos asociados a la virulencia en el microambiente tumoral. Este enriquecimiento respalda la hipótesis de que el microbioma desempeña un papel activo en el desarrollo y/o la progresión del cáncer colorrectal. Nuestros resultados proporcionan un punto de partida para futuras investigaciones terapéuticas y de pronóstico con el potencial de mejorar los resultados de los pacientes.	SI	Relación directa de bacterias específicas en microbioma tumoral y los cambios en la composición	DOI 10.1186/113073-015-0177-8
2	3/3/22	Scdence Direct	Tumour-associated and non-tumour-associated microbiota in colorectal cancer	Gut Microbiota	2016	NA	NA	NA	Irlanda	Burkhardt Flemer, Denise B Lynch, Jillian M R Brown, Ian B Jeffery, Feargal J Ryan, Marcus J Claesson, Micheal O'Riordain, Fergus Shanahan, Paul W O'Toole	Analizar la Microbiota asociada y no asociada a tumores en el cáncer colorrectal	Prospectivo	70	59 pacientes con CCR, 21 individuos con pólipos y 56 controles sanos	NA	Se estudió la microbiota colónica y la expresión de genes específicos de respuesta del huésped utilizando muestras fecales y mucosas ('ON' y 'OFF' del tumor, proximal y distal) de 59 pacientes sometidos a cirugía por CCR, 21 individuos con pólipos y 56 controles sanos. La composición de la microbiota se determinó mediante secuenciación de amplificación de ARNr 16S; La expresión de los genes del huésped implicados en la progresión del CCR y la respuesta inmunitaria se cuantificó mediante PCR cuantitativa en tiempo real.	La microbiota de los pacientes con CCR difiere de la de los controles, pero las alteraciones no se restringen al tejido canceroso. Se detectaron diferencias entre los cánceres distales y proximales y la microbiota fecal solo reflejó parcialmente la microbiota de la mucosa en el CCR. Los pacientes con CCR se pueden estratificar en función de estructuras de mayor nivel de grupos de coabundancia bacteriana (CAG) asociados a la mucosa que se asemejan al concepto de enterotipos formulado previamente. De estos, el grupo 1 de Bacteroidetes y el grupo 1 de	Los perfiles de microbiota asociados con CRC difieren de los de sujetos sanos y están vinculados con distintos perfiles de expresión génica de la mucosa. Las alteraciones en la composición de la microbiota no se limitan al tejido canceroso y difieren entre los cánceres distales y proximales.	SI	Relación con cambios en la composición MI y bacterias relacionadas	http://dx.doi.org/10.1136/gut.2015.309595

ANEXO 3. EJEMPLO DE LA BASE DE DATOS DE CON LOS ESTUDIOS ELEGIDOS Y ANALIZADOS

DATOS GENERALES														Perfil Sociodemográfico									
#	Fecha de revisión	Base de datos	Titulo	Revista	Año	Volumen	#	Pag	País	Autores	Objetivos/ Variables del estudio	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Descripción de la muestra	Edad		Sexo		IMC				País muestra
															Mínima	Máxima	Hombres	Mujeres	DSN	Normal	Sobrepeso	Obesidad	
1	7/3/22	PubMed	Virulence genes are a signature of the microbiome in the colorectal tumor microenvironment.	Genome Medicine	2015	N/A	N/A	N/A	USA	Michael B. Bums, Joshua Lynch, Timothy K. Starr, Dan Knights and Ran Blekhman	Destacar los principales cambios en el microbioma del tumor colorrectal en relación con el del tejido de colon normal emparejado del mismo individuo	Caso y control	44	Se secuencio el microbioma en 44 tumores primarios y 44 muestras de tejido de colon normal emparejadas con pacientes para determinar taxones microbianos diferencialmente abundantes.	18	91	21	23		NA			USA
2	4/3/22	PubMed	Stool Microbiome and Metabolome Differences between Colorectal Cancer Patients and Healthy Adults	Plos One	2013	8	8	N/A	USA	Tiffany L. Weir, Daniel K. Manter, Amy M. Sheflin, Brittany A. Barnett, Adam L. Heuberger Elizabeth P. Ryan1	Identificar bacterias intestinales y metabolitos que están representados de manera diferente en humanos con cáncer colorrectal (CCR) en comparación con controles sanos para identificar cómo las funciones microbianas pueden influir en el desarrollo del CCR.	Caso y control	21	Se recolectaron muestras de heces de adultos sanos (n = 10) y pacientes con cáncer colorrectal (n = 11) antes de la cirugía de resección de colon en el Hospital de Salud-Poudre Valley de la Universidad de Colorado en Fort Collins, CO.	24	85	11	10				Media 30,83 kg/m2	USA

ANEXO 4. ARTÍCULOS ANALIZADOS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Ahn, J., Sinha, R., Pei, Z., Dominianni, C., Wu, J., Shi, J.,... Yang, L. (2013). Human Gut Microbiome and Risk for Colorectal Cancer. *Brief Communication*. DOI:10.1093/jnci/djt300

Burns, M., Lynch, J., Starr, T. Knights, D., y Blekhman, R. (2015). Virulence genes are a signature of the microbiome in the colorectal tumor microenvironment. *Genome Medicine*, 7:55. DOI 10.1186/s13073-015-0177-8

Chen, W., Liu, F., Ling, Z., Tong, X., y Xiang, C. (2012). Human Intestinal Lumen and Mucosa-Associated Microbiota in Patients with Colorectal Cancer. *PLOS ONE*, 7 (6): e39743. doi:10.1371/journal.pone.0039743

Fukugaiti, M., Ignacio, A., Fernandes, M., Ribeiro, U., Nakano, V., y Avila-Campos, M. (2015). High occurrence of *Fusobacterium nucleatum* and *Clostridium difficile* in the intestinal microbiota of colorectal carcinoma patients. *Brazilian Journal of Microbiology*, 46 (4), 1135-1140. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-838246420140665>

Kostic, A., Gevers, D., Pedamallu, C., Michaud, M., Duke, F., Earl, A., ... Meyerson, M. (2012). Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Research*, 22 (2), 292–298. doi:10.1101/gr.126573.111

- McCoy, A., Araújo-Pérez, F., Azcárate-Peril, A., Yeh, J., Sandler, R., y Keku, T. (2013). Fusobacterium Is Associated with Colorectal Adenomas. *PLOS ONE* 8 (1): e53653. doi:10.1371/journal.pone.0053653
- Mira-Pascual, L., Cabrera-Rubio, R., Ocon, S., Costales, P., Parra, A., Suarez, A.,...Collado, M. (2014). Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers. *The Japanese Society of Gastroenterology*. DOI 10.1007/s00535-014-0963-x
- Nakatsu, G., Li, X., Zhou, H., Sheng, J., Hei, S., Ka, W.,... Sung, J. (2015). Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis. *Nature Communications*, 6 (1). DOI: 10.1038/ncomms9727
- Oluwabukola, O., Liu, C., Ka, W., Hei, S., Jia, W., Sung, J.,... Yu, J. (2022). Altered gut metabolites and microbiota interactions are implicated in colorectal carcinogenesis and can be non-invasive diagnostic biomarkers. *Microbiome*, 10:35. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01208-5>
- Pan, H.-W., Du, L.-T., Li, W., Yang, Y.-M., Zhang, Y., y Wang, C.-X. (2020). Biodiversity and richness shifts of mucosa-associated gut microbiota with progression of colorectal cancer. *Research in Microbiology*. doi:10.1016/j.resmic.2020.01.0
- Purcell, R., Pearson, J., Aitchison, A., Dixon, L., Frizelle, F., y Keenan, J. (2017). Colonization with Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* is associated with early-stage colorectal neoplasia. *PLOS ONE*, 12 (2): e0171602. doi:10.1371/journal.pone.0171602

- Viljoen, K., Dakshinamurthy, A., Goldberg, P y Blackburn, J. (2015). Quantitative Profiling of Colorectal Cancer Associated Bacteria Reveals Associations between *Fusobacterium spp.*, *Enterotoxigenic Bacteroides fragilis* (ETBF) and Clinicopathological Features of Colorectal Cancer. *PLOS ONE*, 10 (3): e0119462. doi:10.1371/journal.pone.0119462
- Weir, T. Manter, D., Sheflin, A., Barnett, B., Heuberger, A y Ryan, E. (2013). Stool Microbiome and Metabolome Differences between Colorectal Cancer Patients and Healthy Adults. *PLOS ONE*, 8 (8): e70803. doi:10.1371/journal.pone.0070803
- Yachida, S., Mizutani, S., Shiroma, H., Shiba, S., Nakajima, T., Sakamoto, T., ... Yamada, T. (2019). Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. *Nature Medicine*, 25 (6), 968–976. doi:10.1038/s41591-019-0458-7

ANEXO 5. GLOSARIO Y ABREVIATURAS UTILIZADAS

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AGCC: Ácidos grasos de cadena corta

CCR: CCR

DGGE: Electroforesis en gel de gradiente desnaturalizante

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

ETBF: Bacteroides fragilis enterotoxigénico

FISH: Hibridación fluorescente in situ

H₂S: Ácido Sulhídrico

IL-2: Interleuquina 2

IL- 6: Interleuquina 6

IL-8: Interleuquina 8

IL-17: Interleuquina 17

IMC: Índice de masa corporal

F. Nucleatum: Fusobacterium nucleatum

F. prausnitzii: Faecalibacterium prausnitzii

MI: Microbiota intestinal

M.O.: Microorganismos

MP: Adenomas polipoides múltiples con displasia de bajo grado

NF-κB: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

qPCR: PCR cuantitativa

TNF α: Factor de necrosis tumoral α

S. bovis: Streptococcus bovis

S0: Carcinoma intramucoso, adenoma polipoide con displasia de alto grado / estadio 0

S1: CCR en etapa I

S2: CCR en etapa II

S3: CCR en etapa III

S4: CCR en etapa IV

ANEXO 6. DECLARACIÓN JURADA

DECLARACIÓN JURADA

Yo Andrea Melissa Ramírez Marín, mayor de edad, portador de la cédula de identidad número 1-1372-0002 egresado de la carrera de Nutrición de la Universidad Hispanoamericana, hago constar por medio de éste acto y debidamente apercebido y entendido de las penas y consecuencias con las que se castiga en el Código Penal el delito de perjurio, ante quienes se constituyen en el Tribunal Examinador de mi trabajo de tesis para optar por el título de Licenciatura en Nutrición, juro solemnemente que mi trabajo de investigación titulado: *Relación de la microbiota intestinal con el desarrollo del cáncer colorrectal: Una revisión sistemática*, es una obra original que ha respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derecho de Autor y Derecho Conexos número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; incluyendo el numeral 70 de dicha ley que advierte; artículo 70. Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original. Asimismo, quedo advertido que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público. en fe de lo anterior, firmo en la ciudad de San José, a los 22 días del mes de septiembre del año dos mil veintidós.



Firma del estudiante

Cédula: 1-1372-0002

ANEXO 7. CARTAS DE APROBACIÓN

CARTA DEL TUTOR

San José, 9 de agosto del 2022

Hillary Fonseca
Encargada de Tesis
Universidad Hispanoamericana

Estimado señor:

La estudiante Andrea Melissa Ramírez Marín, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado **“Relación de la microbiota intestinal con el desarrollo del cáncer colorrectal: una revisión sistemática”** el cual ha elaborado para optar por el grado académico de licenciatura en Nutrición.

En mi calidad de tutora, he verificado que se han hecho las correcciones indicadas durante el proceso de tutoría y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones.

De los resultados obtenidos por las postulantes, se obtiene la siguiente calificación:

a)	ORIGINAL DEL TEMA	10%	10%
b)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	20%
c)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	20%
d)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	20%
e)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	20%
	TOTAL	100	100

En virtud de la calificación obtenida, se avala el traslado al proceso de lectura.

Atentamente,



Catalina Capitán Jiménez, M.Sc
3-408-927
Carné Profesional: 46070

CARTA DE APROBACION DEL LECTOR

San José, 29 de agosto del 2022.

*Carolina Brenes
Encargada de Tesis
Universidad Hispanoamericana*

Estimada Carolina:

La estudiante ANDREA MELISSA RAMIREZ MARIN me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado RELACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL CON EL DESARROLLO DEL CÁNCER COLORRECTAL: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA, el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Nutrición.

He revisado y he hecho las observaciones relativas al contenido analizado, particularmente, lo relativo a la coherencia entre el marco teórico y el análisis de datos; la consistencia de los datos recopilados y la coherencia entre éstos y las conclusiones; asimismo, la aplicabilidad y originalidad de las recomendaciones, en términos de aporte de la investigación.

He verificado que se han hecho las modificaciones correspondientes a las observaciones indicadas.

Por consiguiente, este trabajo cuenta con mi aval para ser presentado en la defensa pública.

Atentamente,



Dra. Kathryn von Saalfeld Kostka
Número de cédula 1-0944-0530
Carné Profesional CPN 817-11

BIBLIOTECA UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

**CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA
DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACIÓN**

San José, 22 septiembre, 2022


Señores:
Universidad
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito (a) Andrea Melissa Ramírez Marín con número de identificación 1-1372-0002 autor (a) del trabajo de graduación titulado *Relación de la microbiota intestinal con el desarrollo del cáncer colorrectal: Una revisión sistemática*, como requisito para optar por el grado de Licenciatura en Nutrición; *SI* autorizo a la Biblioteca de la Universidad Hispanoamericana para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,


1-1372-0002
Firma y Cédula de Identidad

**ANEXO 1 (Versión en línea dentro del Repositorio)
LICENCIA Y AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA PUBLICAR Y
PERMITIR LA CONSULTA Y USO**

Parte 1. Términos de la licencia general para publicación de obras en el repositorio Institucional

Como titular del derecho de autor, confiero al Centro de Información Tecnológico (CENIT) una licencia no exclusiva, limitada y gratuita sobre la obra que se integrará en el Repositorio Institucional, que se ajusta a las siguientes características:

a) Estará vigente a partir de la fecha de inclusión en el repositorio, el autor podrá dar por terminada la licencia solicitándolo a la Universidad por escrito.

b) Autoriza al Centro de Información Tecnológico (CENIT) a publicar la obra en digital, los usuarios puedan consultar el contenido de su Trabajo Final de Graduación en la página Web de la Biblioteca Digital de la Universidad Hispanoamericana

c) Los autores aceptan que la autorización se hace a título gratuito, por lo tanto, renuncian a recibir beneficio alguno por la publicación, distribución, comunicación pública y cualquier otro uso que se haga en los términos de la presente licencia y de la licencia de uso con que se publica.

d) Los autores manifiestan que se trata de una obra original sobre la que tienen los derechos que autorizan y que son ellos quienes asumen total responsabilidad por el contenido de su obra ante el Centro de Información Tecnológico (CENIT) y ante terceros. En todo caso el Centro de Información Tecnológico (CENIT) se compromete a indicar siempre la autoría incluyendo el nombre del autor y la fecha de publicación.

e) Autorizo al Centro de Información Tecnológica (CENIT) para incluir la obra en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.

f) Acepto que el Centro de Información Tecnológico (CENIT) pueda convertir el documento a cualquier medio o formato para propósitos de preservación digital.

g) Autorizo que la obra sea puesta a disposición de la comunidad universitaria en los términos autorizados en los literales anteriores bajo los límites definidos por la universidad en las "Condiciones de uso de estricto cumplimiento" de los recursos publicados en Repositorio Institucional.

SI EL DOCUMENTO SE BASA EN UN TRABAJO QUE HA SIDO PATROCINADO O APOYADO POR UNA AGENCIA O UNA ORGANIZACIÓN, CON EXCEPCIÓN DEL CENTRO DE INFORMACIÓN TECNOLÓGICO (CENIT), EL AUTOR GARANTIZA QUE SE HA CUMPLIDO CON LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES REQUERIDOS POR EL RESPECTIVO CONTRATO O ACUERDO.