

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

CARRERA DE NUTRICIÓN

Tesis para optar por el grado académico de

Licenciatura en Nutrición

EFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON

PRE Y PROBIÓTICOS COMO

MODULADORES DE LA EUBIOSIS

INTESTINAL Y SU INFLUENCIA COMO

INMUNOTERAPIA ONCOLÓGICA, UNA

REVISIÓN SISTEMÁTICA, 2023

CARLOS ANDRÉS JIMÉNEZ ESPINOZA

Agosto, 2023

DEDICATORIA

A mi mamá y a mi papá, por su apoyo constante en todas las formas posibles, por enseñarme los valores y principios e inculcarme a hacer siempre las cosas con amor y excelencia, por escucharme, aconsejarme y guiarme a ser un hombre de bien y correcto, además de siempre mostrarse orgullosos de mí.

Y a mi Vela y Bella, por acompañarme muchas veces en la realización de esta tesis y siempre querer salir a jugar y caminar, recordándome así que debía tomar un respiro.

.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme llegar hasta aquí, vivo, guapo y con salud.

A mi mamá y papá que me dieron una segunda oportunidad de estudiar y siempre me apoyaron en todas las formas posibles y a mis abuelos por siempre tenerme en sus oraciones y preguntar por mí.

A mis hermanos:

Eric: por irme a dejar y traerme más de alguna vez, por ayudarme a hacer varias veces la mudanza y por darme posada cuando lo necesité.

Daniel: por irme a dejar y traerme varias veces, llamarme para preguntar cómo iba todo, como estaba y aconsejarme y conversar un rato.

Stephannie: por tenerme comida muchas veces que llegaba de noche y por aguantar mis necesidades y a veces seguirme la corriente y sin dudas por siempre demostrarme su cariño.

Y a mis amigos que siempre me tendieron una mano, en especial Nicole Artavia y Francinie Castillo por darme dormida y risas y a mi hermano Hans por a hacer el favor de ir a traerme en moto, más de una vez y por supuesto a las amigas que me dejó la U, que de una u otra manera aportaron granitos de motivación en mí y otras que también se convirtieron en hermanas de otra madre (Michi, Estef y Pau Muñoz).

Y por último, pero, no menos importante, quiero agradecerme a mí, por creer en mí, por hacer todo este duro trabajo, por no tener días libres, por nunca renunciar ni rendirme y quiero agradecerme a mí por ser como soy y por quién voy a ser.

Los amo a todos, incluyéndome.

RESUMEN

Introducción: La microbiota sana es fundamental para mantener la homeostasis del organismo, ya que directa e indirectamente participa en funciones importantes como el metabolismo, la inmunidad y la inflamación; el escape inmune tumoral sucede por la interacción de 3 factores, el microambiente tumoral (TME), las células tumorales y la inmunidad del cuerpo, el ecosistema intestinal está fuertemente ligado con la modulación del sistema inmune, por lo que un desequilibrio en este puede favorecer la progresión de tumores. **Objetivo general:** Explicar los efectos de los pre y probióticos sobre la eubiosis intestinal, a través de una revisión sistemática, con el fin de relacionar como éste estado podría influir como inmunoterapia oncológica

Metodología: Se realiza una revisión sistemática con enfoque cualitativo y de tipo correlacional. La muestra se conforma con los registros que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos, así entonces de 441 artículos identificados en 7 bases de datos distintas, 12 son finalmente los incluidos en la investigación. **Resultados y discusión:** Se observa que el cáncer impacta levemente más a la población masculina que femenina y el riesgo para padecer el mismo incrementa con la edad, siendo más frecuente entre los 51 y 70 años. El ecosistema intestinal en pacientes con cáncer se caracteriza por presentar disbiosis y donde los filos de *Proteobacterias* y *Fusobacteriotas* están aumentados en comparación con una microbiota sana, la proporción de bacterias gram negativas como *Aloprevotella*, *E. coli*, *Desulfovibrio*, *Fusobacterium*, *Prevotella* y *Shigella* y otras patógenas como *Streptococcus*, *Peptostreptococcus* y *Staphylococcus* están aumentadas en comparación con bacterias benéficas, algunas están relacionadas con la progresión y formación de tumores. Los pre y/o probióticos revierten la disbiosis en el 100% de los casos, estableciendo así una microbiota eubiótica que expresa un enriquecimiento de bacterias positivas como *Bacillus*,

Bifidobacterium, *Blautia*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Lactobacillus* y *Roseburia* y un agotamiento de bacterias patógenas. Además, este cambio en el nicho intestinal provoca un aumento en la producción de AGCC lo que contribuye a la modulación y mejoramiento de la inmunidad, así mismo disminuyen la permeabilidad intestinal al disminuir la expresión aumentada de zonulina provocada por la disbiosis y a su vez las secreciones de IL cesan, atenuando así la inflamación, la eubiosis intestinal posee un efecto estimulante en la inmunidad para combatir el cáncer y el uso de suplementos pre y/o probióticos contribuyen a que la microbiota logre este estado positivo. **Conclusiones:** La ingesta de prebióticos y/o probióticos pueden revertir la disbiosis intestinal, o dicho de otra manera, el consumo de dichos suplementos son capaces de modular la eubiosis intestinal, generando así una reacción en cadena que suscita en un tipo de inmunoterapia oncológica.

ABSTRACT

Introduction: The healthy microbiota is essential to maintain the homeostasis of the organism, since it directly and indirectly participates in important functions such as metabolism, immunity and inflammation; Tumor immune escape occurs due to the interaction of 3 factors, the tumor microenvironment (TME), the tumor cells and the body's immunity. The intestinal ecosystem is strongly linked to the modulation of the immune system, so an imbalance in it can favor the progression of tumors. **General objective:** Explain the effects of pre and probiotics on intestinal eubiosis, through a systematic review, to relate how this state could influence cancer immunotherapy. **Methodology:** A systematic review is carried out with a qualitative and correlational approach. The sample is made up of the records that met the established inclusion and exclusion criteria, so out of 441 articles identified in 7 different databases, 12 are finally included in the research. **Results and discussion:** It is observed that cancer impacts the male

population slightly more than the female population and the risk of suffering from it increases with age, being more frequent between 51 and 70 years. The intestinal ecosystem in cancer patients is characterized by dysbiosis and where the *Proteobacteria* and *Fusobacteriota* phyla are increased compared to a healthy microbiota, the proportion of gram-negative bacteria such as *Aloprevotella*, *E. coli*, *Desulfovibrio*, *Fusobacterium*, *Prevotella* and *Shigella* and other pathogens such as *Streptococcus*, *Peptostreptococcus* and *Staphylococcus* are increased compared to beneficial bacteria, some are related to the progression and formation of tumors. Pre and/or probiotics reverse dysbiosis in 100% of cases, thus establishing an eubiotic microbiota that expresses an enrichment of positive bacteria such as *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Lactobacillus* and *Roseburia* and depletion of pathogenic bacteria. In addition, this change in the intestinal niche causes an increase in SCFA production, which contributes to the modulation and improvement of immunity, likewise decreases intestinal permeability by decreasing the increased expression of zonulin caused by dysbiosis and, in turn, secretions. IL cease, thus attenuating inflammation, intestinal eubiosis has a stimulating effect on immunity to fight cancer and the use of pre and/or probiotic supplements contribute to the microbiota achieving this positive state. **Conclusions:** The intake of prebiotics and/or probiotics can reverse intestinal dysbiosis, or in other words, the consumption of these supplements are capable of modulating intestinal eubiosis, thus generating a chain reaction that leads to a type of cancer immunotherapy.

ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|---|----|
| DEDICATORIA | 2 |
| AGRADECIMIENTOS..... | 3 |
| RESUMEN..... | 4 |
| ÍNDICE DE CONTENIDO | 7 |
| ÍNDICE DE TABLAS | 12 |
| ÍNDICE DE FIGURAS | 13 |
| CAPÍTULO I..... | 14 |
| EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN | 14 |
| 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 15 |
| 1.1.1 Antecedentes del problema..... | 15 |
| 1.1.2 Delimitación del problema | 21 |
| 1.1.3 Justificación..... | 22 |
| 1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRA: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 23 |
| 1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN | 23 |
| 1.3.1 Objetivo general | 23 |
| 1.3.2 Objetivos específicos..... | 23 |
| 1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES..... | 24 |
| 1.4.1 Alcances de la investigación..... | 24 |
| 1.4.2 Limitaciones de la investigación | 24 |

| | |
|--|----|
| CAPÍTULO II..... | 25 |
| MARCO TEÓRICO | 25 |
| 2.1 CONTEXTO TEÓRICO – CONCEPTUAL | 26 |
| 2.1.1 Microbiota intestinal..... | 26 |
| 2.1.1.1 Evolución de la microbiota intestinal como concepto | 26 |
| 2.1.1.2 Colonización de la microbiota intestinal | 27 |
| 2.1.1.3 Composición de la microbiota intestinal | 28 |
| 2.1.1.4 Funciones de la microbiota intestinal | 30 |
| 2.1.1.5 Inmunoterapia microbiana..... | 33 |
| 2.1.1.6 Prebióticos | 34 |
| 2.1.1.7 Probióticos..... | 37 |
| 2.1.1.8 Eubiosis y disbiosis | 38 |
| 2.1.1.9 Herramientas para el estudio y análisis de la microbiota intestinal..... | 39 |
| 2.1.2 Cáncer..... | 41 |
| 2.1.2.1 Cáncer como concepto..... | 41 |
| 2.1.2.2 Fisiopatología del cáncer | 42 |
| 2.1.2.3 Factores carcinógenos..... | 43 |
| 2.1.2.4 De la microbiota al cáncer | 45 |
| CAPÍTULO III | 48 |
| MARCO METODOLÓGICO | 48 |

| | |
|---|----|
| 3.1 ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN | 49 |
| 3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN | 49 |
| 3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO | 49 |
| 3.3.1 Área de estudio | 50 |
| 3.3.2 Fuentes de información primarias | 50 |
| 3.3.3 Fuentes de información secundaria | 50 |
| 3.3.4 Población | 50 |
| 3.3.5 Muestra | 50 |
| 3.3.6 Criterios de inclusión y exclusión | 52 |
| 3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN..... | 53 |
| 3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN..... | 53 |
| 3.5.1 Palabras clave | 54 |
| 3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES..... | 55 |
| 3.7 PLAN PILOTO..... | 58 |
| 3.8 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS | 60 |
| 3.8.1 Revisión sistemática | 60 |
| 3.8.2 Búsqueda y recolección de datos..... | 60 |
| 3.8.3 Selección de unidades de análisis | 68 |
| 3.9 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS..... | 68 |
| CAPÍTULO IV | 70 |

| | |
|---|-----|
| | 10 |
| PRESENTACIÓN DE RESULTADOS | 70 |
| 4.1 RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN | 71 |
| 4.1.1 Características generales de los estudios | 71 |
| 4.1.2 Estudios incluidos en la investigación..... | 72 |
| CAPÍTULO V..... | 85 |
| DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS | 85 |
| 5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN/EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS..... | 86 |
| 5.1.1 Aspectos sociodemográficos..... | 86 |
| 5.1.2 Composición de la microbiota intestinal de pacientes con cáncer | 88 |
| 5.1.3 Efectos de los pre y/o probióticos sobre la microbiota intestinal | 90 |
| 5.1.4 Efectos moduladores de la microbiota sobre la inmunidad..... | 94 |
| 5.1.5 Eubiosis intestinal como inmunoterapia contra el cáncer | 97 |
| CAPÍTULO VI | 100 |
| CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES | 100 |
| 6.1 CONCLUSIONES..... | 101 |
| 6.2 RECOMENDACIONES | 103 |
| BIBLIOGRAFÍA | 104 |
| BIBLIOGRAFÍA TEÓRICA | 105 |
| BIBLIOGRAFÍA – REVISIÓN SISTEMÁTICA | 128 |
| GLOSARIO Y ABREVIATURAS | 131 |

| | |
|--|-----|
| ANEXOS | 135 |
| ANEXO 1. HOJA PARA CADA BASE DE DATOS PARA LA PRIMERA IDENTIFICACIÓN DE REGISTROS..... | 136 |
| ANEXO 2. FILTRADO MANUAL DE REGISTROS IDENTIFICADOS SEGÚN CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN | 137 |
| ANEXO 3. HOJA DE EXTRACCIÓN DE DATOS..... | 138 |
| ANEXO 4. DECLARACIÓN JURADA..... | 139 |
| ANEXO 5. CARTAS DE APROBACIÓN..... | 140 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión..... | 52 |
| Tabla 2. Palabras clave utilizadas en la búsqueda de estudios/artículos científicos para la revisión | 54 |
| Tabla 3. Operacionalización de variables | 55 |
| Tabla 4. Estrategia de búsqueda en BVS | 62 |
| Tabla 5. Estrategia de búsqueda en Frontiers | 62 |
| Tabla 6. Estrategia de búsqueda en Google Scholar..... | 63 |
| Tabla 7. Estrategia de búsqueda en MDPI..... | 63 |
| Tabla 8. Estrategia de búsqueda en Nature..... | 64 |
| Tabla 9. Estrategia de búsqueda en PubMed | 65 |
| Tabla 10. Estrategia de búsqueda en ScienceDirect | 66 |
| Tabla 11. Resultados del primer y segundo filtrado | 67 |
| Tabla 12. Aspectos sociodemográficos de la población con cáncer | 73 |
| Tabla 13. Composición de la microbiota intestinal de pacientes con cáncer..... | 74 |
| Tabla 14. Efectos de los alimentos prebióticos y/o cepas probióticas utilizadas en la intervención sobre la microbiota intestinal..... | 78 |
| Tabla 15. Efectos moduladores de la microbiota intestinal sobre la inmunidad | 80 |
| Tabla 16. Influencia de la eubiosis como inmunoterapia oncológica..... | 81 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Ilustración 1. Composición de la microbiota en diferentes partes del bebé | 29 |
| Ilustración 2. Cambios cronológicos en la microbiota intestinal..... | 30 |
| Ilustración 3. Diagrama de flujo PRISMA | 51 |
| Ilustración 4. Edades de los grupos agrupados por décadas..... | 87 |

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La siguiente sección contiene una serie de referencias que proporcionan una base teórica y analítica para la revisión, incluyendo antecedentes, estadísticas internacionales y nacionales acerca del cáncer, la delimitación del problema y la justificación de la investigación.

1.1.1 Antecedentes del problema

El cáncer ha sido considerado como una enfermedad moderna, sin embargo, desde la antigüedad hay textos que relatan las huellas que ha dejado esta enfermedad en el cuerpo, rastros que para la época eran, en gran parte, incomprensibles. Documentos egipcios de hace más de 3000 años a.C relatan la presencia de tumores en el cuerpo humano, civilizaciones como la sumeria, en los 1500 a.C, describían el cáncer como “úlceras que se propagan”, médicos del mundo islámico en los 900 a.C, hablaban sobre crecimientos de masas en distintas partes del cuerpo, en la India, para los 600 a.C, con su medicina Ayurveda, se registraron como crecimientos en la piel, recto y vías urinarias (López & Cardona, 2021).

En periodos anteriores de la historia, si bien se hablaba de cáncer, muchas veces el término no se atribuía de manera correcta y solía confundirse con otras condiciones clínicas. Hoy en día, gracias a investigadores, médicos y autores del siglo XVIII, como Percival Pott, Rudolph Virchow, Julius Cohnheim, Johannes Müller, Henri Le Fran, Wilhem Waldeyer y Peyton Rous se logra comprender de manera más eficaz la fisiopatología y así el término procede a utilizarse de mejor manera y por consecuente el abordaje, manejo y tratamiento es más acorde con la condición (Salaverry, 2013).

Por otra parte y pese a comprenderse mejor la fisiopatología, los casos de cáncer siguen en aumento a nivel mundial; la Organización Mundial de la Salud [OMS] (2022), recalca que

mueren cerca de 10 millones de personas en el año 2020, de las cuales 1.8 millones son por tipo pulmonar, 916.000 colorrectal, 830.000 hepático, 769.000 gástrico y 685.000 de mama, así mismo, este último representa la mayor de tasa de mortalidad en mujeres, en hombres el más mortal es el pulmonar y se estima que alrededor de 400.000 niños por año contraen esta enfermedad.

Por otro lado, con base a los datos recopilados en el 2020 por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, el continente con las tasa de incidencias más alta, de cáncer en general, es América del Norte, en donde 355 personas por cada 100.000 son diagnosticadas con esta malignidad, seguido de Europa con 282, Oceanía con 245, América del Sur (Latinoamérica y El Caribe) con 180, Asia con 148 y África con 124 casos por cada 100.000 habitantes. Con respecto a la mortalidad, del 100% (9.958.133) de decesos por todos los tipos de cáncer, Europa registra las tasas más altas, en donde por cada 100.000 individuos, 110 mueren, mientras que África ocupa la menor mortalidad, 84 de cada 100.000 son los fallecimientos recopilados por esta patogenicidad (International Agency for Research on Cancer [IARC], 2020).

Con respecto al territorio nacional, datos muestran que en el año 2011 el cáncer más incidente, en ambos sexos, es el de piel. Referente a la mortalidad, la tumorigénesis mamaria ocupa el primer puesto en el género femenino, mientras que en la población masculina la incidencia ha cambiado y ahora los tumores en la glándula prostática son los más representativos, pero, el causante de más muertes es el gástrico (Chaves, 2016).

Para el año 2014, según fuentes del Ministerio de Salud (MS) y el Registro Nacional de Tumores (RNT), se reportan 10.906 casos, 6.056 mujeres y 4.850 hombres. La tasa promedio de mujeres afectadas es de 256 por cada 100.000, los más comunes son el de mama, piel y cuello uterino; la provincia con más diagnósticos de malignidad es San José con 2.642 y Guanacaste, con 325

casos, es la menos afectada. Con respecto al género masculino, la tasa general de casos es de 201 por cada 100.000, y los tipos de cáncer más padecidos son el de piel, próstata y estómago, la mayor cantidad de incidencias pertenecen a San José con 1.973 informes, mientras que Limón y Guanacaste son las menos repercutidas con 282 casos cada una; en términos generales se observa que la tasa y el número de incidencias aumentan conforme la edad y que, en Costa Rica, el género femenino es relativamente el más afectado (Ministerio de Salud, 2019).

Los datos del informe de mortalidad del 2015 del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) en conjunto con el MS y el RNT detallan que la totalidad de casos de personas fallecidas por distintos tipos de cáncer es de 4.667, distribuidos en 2.091 decesos para el género femenino y 2.576 para el masculino, en ese mismo orden, la tasa promedio es de 87 y 105 sucesos por cada 100.000. Los más mortales para las mujeres, según los datos, son el de glándula mamaria, estómago y colon; para los hombres los más letales son el de estómago, próstata y pulmón. Geográficamente, entre hombres y mujeres, la capital costarricense posee el 39% (1.818) del total de muertes, mientras que la provincia de Limón es dueña del 6% (276), siendo esta última la menos afectada (Ministerio de Salud, 2019).

Al analizar reportes del MS en conjunto con el INEC y el RNT y datos de la IARC se observa que desde el 2009 al 2020 la cantidad de casos incrementó un 31%, ya que en el 2009 se diagnosticaron 10.054 casos mientras que para el 2020 la cifra es de 13.139; en 9 años la mortalidad se disparó un 72%, siendo que en el 2011 fallecen 3.512 personas y 6.025 en el 2020 (Ministerio de Salud, 2019) (International Agency for Research on Cancer [IARC], 2020).

En mira de disminuir las tasas de incidencias y prevalencias, las distintas ciencias médicas buscan la manera de combatir la oncogénesis, por eso desde años antiguos se busca modular el sistema inmunitario como terapia intrínseca que suprima estas malignidades.

La primera modulación del sistema inmune se le atribuye al Dr. William Bradley Coley, conocido hasta el día de hoy como “El Padre de la Inmunoterapia”, quién entre 1891 y 1967 intenta aprovechar el sistema inmune como tratamiento para el cáncer de hueso; no obstante su éxito surge al lograr remitir neoplasias malignas como el sarcoma, linfoma y carcinoma testicular, a través de la inoculación, con una mezcla de *Streptococcus pyogenes* y *Serratia marcescens* en los tumores de los pacientes, debido a esto se puede decir que creó el primer tratamiento inmunológico para el cáncer y junto con sus demás descubrimientos sienta las bases para que la investigación en inmunoterapia continúe hasta la actualidad (Dobosz & Dzieciatkowski, 2019).

El legado del Dr. W. Coley empieza a tomar fuerza en 1957 cuando Isaacs y Lindenmann descubren el interferón y la hija de W. Coley (Helen Coley) funda el Instituto de Cáncer de Nueva York, posteriormente suceden una serie de descubrimientos como la identificación y caracterización de la células dendríticas, la restricción del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), la documentación de la actividad de la células asesinas naturales (NK); y el trasplante de médula ósea o la clonación molecular del gen interferón para combatir la leucemia (Decker et al., 2017).

En 2001 la FDA aprueba el inhibidor de punto de control ipilimumab para melanomas en etapa IV, además del sipuleucel-T para el cáncer de próstata resistente a castración. En 2002 ocurre otra sorpresa por el éxito inesperado de una estrategia de células T modificadas y para finales del 2016, 4 fármacos reciben la aprobación de la FDA para tratar el melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón, linfoma, vejiga y cáncer de cabeza y cuello (Decker et al., 2017).

Hoy en día, el campo de la medicina se enfrenta a afirmaciones interesantes sobre la importancia de los microbios en la promoción del cáncer o como tratamiento del mismo, son pocos los microbios causantes de cáncer directamente, pero, muchos parecen ser cómplices de su crecimiento por su interferencia con el sistema inmunitario del huésped. Pese a lo anterior, los microbios tienen más propiedades inmunoestimulantes, lo que impulsa la investigación para cambiar la composición de la microbiota como forma de inmunoterapia (Sepich-Poore et al., 2021).

Institucionalmente, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) está trabajando con los países de la región para reducir las muertes prematuras por enfermedades no transmisibles en un 25 % para 2025, incluido el cáncer. A través de un plan de acción lanzado en octubre de 2013, la OPS promueve estrategias para reducir el consumo de tabaco y alcohol, apoya la introducción de vacunas contra el VPH y pruebas de detección, promueve una mejor calidad y acceso al diagnóstico temprano del cáncer de mama. También fomenta la mejora de los servicios de radiación y el acceso a medicamentos de quimioterapia esenciales y asequibles; impulsa un mayor acceso a opciones de cuidados paliativos y opioides para aliviar el dolor y controlar los síntomas (Organización Panamericana de la Salud [OPS], 2022).

En 2017, la Asamblea Mundial de la Salud adopta la resolución WHA70.12 sobre la prevención y el control del cáncer en el contexto de un enfoque integrado, y exhorta a los estados miembros y a la OMS a acelerar la implementación de medidas destinadas a lograr los objetivos establecidos en el Plan de acción mundial para la Prevención y Control de Enfermedades no Transmisibles 2013-2030 para reducir las muertes prematuras por cáncer (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2022).

Tanto la OPS/OMS como el IARC están asociadas para la creación del proyecto Detección del Cáncer en los Cinco Continentes (CanScreen5), el cual busca mejorar la calidad de los programas de detección de cáncer (Basu et al., 2019).

Otra herramienta implementada actualmente es El Observatorio Mundial del Cáncer (GLO), la cual es una plataforma interactiva en la web que informa las estadísticas mundiales del cáncer con el objetivo de informar sobre el control e investigación del mismo. La plataforma está enriquecida con datos de la IARC, Incidencia de Cáncer en los Cinco Continentes (CI5), Incidencia Internacional del Cáncer Infantil (IICC) y de proyectos evaluativos donde comparan la supervivencia del cáncer como SurvCan y SURVMARK; la herramienta está en continua actualización y los datos más actuales constan del 2020 (International Agency for Research on Cancer [IARC], 2020).

Costa Rica también es parte de este gran tejido institucional en la lucha contra el cáncer, creando en 1976 el Registro Nacional de Tumores (RNT), la cual dicta la notificación inmediata de cualquier tipo de cáncer; un año posterior a su creación se inicia la recolección de datos con financiamiento de la OPS y en 1980 se convierte en un departamento dentro de la organización del MS, alcanzando así cobertura nacional; la información del Registro Nacional de Tumores de Costa Rica se utiliza por primera vez en 1987 cuando IARC publica "Incidencia de Cáncer en los 5 Continentes" que incluye los casos registrados entre 1980 y 1982, convirtiéndose en uno de los primeros registros de cáncer en América Latina en obtener reconocimiento internacional (Zamora et al., 2017).

Finalmente parte de la lucha contra estas malignidades está en comprender, atender y modificar algunos factores de riesgo que incrementan las probabilidades de su desarrollo. Según la OMS, el 35 % de las muertes por cáncer en todo el mundo son atribuibles a factores de riesgo del estilo

de vida potencialmente modificables en todos los países, indistintamente de su desarrollo político y socioeconómico, factores que incluyen el tabaquismo y el consumo de alcohol, infecciones recurrentes, parásitos, exposición a los rayos UV o equipos que los emitan, tabaquismo ambiental, factores dietéticos, terapia de reemplazo hormonal y exposición a radiación ionizante (Lewandowska et al., 2019).

Precisamente, los factores dietéticos son uno de los factores más fácilmente modificables y es que la influencia de la dieta sobre el ecosistema intestinal puede modular para bien o para mal la inmunidad innata del huésped, así como la inflamación y función cognitiva. Por lo tanto, es necesario revisar la evidencia científica más reciente en el campo de la microbiota, incluyendo los pre y probióticos y así identificar cómo la eubiosis intestinal puede funcionar como inmunoterapia contra la tumorigénesis.

1.1.2 Delimitación del problema

La siguiente investigación se realiza con base en una revisión bibliográfica sistemática de publicaciones centradas en los pre y probióticos, sus resultados, efectos y/o limitaciones en la salud de la microbiota como inmunoterapia oncológica, con una fecha máxima de publicación de 10 años y de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión proporcionados en este trabajo. Los artículos se obtienen de las bases de datos de BVS, Frontiers, Google Scholar, MDPI, Nature, PubMed y ScienceDirect entre el 20 y 23 de febrero de 2023. “AND” se utiliza como parte del operador booleano para examinar todos los artículos que investigan la microbiota intestinal y su impacto en el cáncer, además se consideran los artículos científicos que respaldan el tratamiento del cáncer, usando el microbioma intestinal y/o la prevención de la misma a través de una microbiota saludable.

1.1.3 Justificación

A lo largo de los años, ha crecido un interés considerable en la importancia del ecosistema intestinal sobre la asimilación de nutrientes y su modulación metabólica y cómo cambios en sus bacterias afectan la homeostasis sobre la salud desde diferentes perspectivas, por lo tanto es necesario conocer el papel de la nutrición en este proceso. Por ello se pretende estudiar a fondo los cambios que puede experimentar la microbiota intestinal según los pre y probióticos en la dieta o suplementos consumidos y cómo esto puede ser un factor protector o de riesgo en el desarrollo de neoplasias (Castañeda, 2017).

Para el 2018 se diagnostican un total aproximado de 18 millones de casos nuevos de cáncer y para la actualidad esta es la segunda causa de muerte a nivel mundial, se dice que para el año 2060 le quitará el primer lugar a la cardiopatía isquémica.

En Costa Rica las neoplasias también ocupan el segundo puesto como causa de mortalidad, aumentando desde 1995 a 2010 un 48%, además los factores de riesgo también han ido en incremento, entre ellos el tipo de dieta o alimentos consumidos, por lo que estudiar las relaciones entre variables permitiría desarrollar, desde la perspectiva nutricional, una mejor herramienta de abordaje y comprensión (Mattiuzzi & Lippi, 2019) (Saénz et al., 2015).

Se ha observado que la composición de la microbiota puede manifestar un efecto antineoplásico, pero, también un desbalance o ingesta de sustancias contaminantes podría generar un estado de disbiosis, limitando la “defensa” de este ecosistema, que con respecto a la variable definida, podría dar paso o favorecer un estado proinflamatorio y procancerígeno y todo esto debido a cambios en el patrón de alimentación que afectan la proporción de los microorganismos habitantes del intestino (Vivarelli et al., 2019) (Karpiński, 2019).

Modular la microbiota intestinal para mejorar la salud humana es hoy objetivo de investigación intensiva y extensiva que ensaya estrategias tales como intervención dietética con distintos nutrientes, incluyendo prebióticos, probióticos, simbióticos y otras estrategias afines (posbióticos, paraprobióticos), o el trasplante de materia fecal. Muy probablemente, el conocimiento de la composición individual de la microbiota intestinal facilitará futuros protocolos de nutrición personalizada para optimizar la salud.

Por eso, esta revisión sistemática tiene como objetivo detallar de forma más clara la relación que existe entre los pre y probióticos y su efecto sobre la composición de la microbiota intestinal, incrementando o manteniendo su efecto antineoplásico ante el desarrollo del cáncer.

1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRA: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los efectos de la suplementación con pre y probióticos sobre la modulación de la eubiosis intestinal y su influencia como inmunoterapia oncológica ?

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1 Objetivo general

Explicar los efectos de la suplementación con pre y probióticos sobre la eubiosis intestinal, a través de una revisión sistemática, con el fin de relacionar como éste estado podría influir como inmunoterapia oncológica, 2023.

1.3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar los aspectos sociodemográficas de la población con cáncer.

- Describir la composición de la microbiota intestinal de la población seleccionada.
- Identificar el efecto de la suplementación con prebióticos y probióticos sobre la MI en pacientes con cáncer.
- Determinar los efectos moduladores de la microbiota intestinal sobre el sistema inmune.
- Relacionar el estado eubiótico, influenciado por lo bióticos, como inmunoterapia contra el cáncer.

1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES

1.4.1 Alcances de la investigación

La presente investigación se centra en la modulación del sistema inmune a través de una microbiota eubiótica catalizada por el consumo de pre y/o probióticos, para combatir el cáncer, pero, también, como algo no planeado, se logra observar que la ingesta de estos últimos revierten o disminuyen los efectos secundarios provocados por las terapias anti-oncogénicas ya sean quirúrgicas o químicas, aliviando síntomas como la diarrea, estreñimiento, náuseas, reflujo, dolor y/o distensión abdominal, respuestas inflamatorias sistémicas y así mismo, algunos probióticos fueron coadyuvantes de estas terapias.

1.4.2 Limitaciones de la investigación

La principal limitante es el acceso, ya que artículos con títulos muy relevantes se descartaron puesto que para su revisión se debe pagar para ver su contenido.

Otra limitante es la escasez de ensayos clínicos en humanos para evaluar el uso de la microbiota como inmunoterapia oncológica para prevenir o combatir del cáncer a través de los pre y/o probióticos y la eubiosis intestinal.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 CONTEXTO TEÓRICO – CONCEPTUAL

El presente capítulo tiene como fin proporcionar las bases teóricas de la investigación que ayuden a comprender la función de la microbiota como un agente modulador del sistema inmune y cómo a través de los pre y probióticos se puede alcanzar y/o mantener el estado eubiótico de la misma, siendo entonces una herramienta preventiva en el desarrollo de tumores. De la misma forma, el sustento teórico busca explicar la fisiopatología de la enfermedad y la importancia del sistema inmune para prevenir su génesis.

2.1.1 Microbiota intestinal

2.1.1.1 Evolución de la microbiota intestinal como concepto

Ha transcurrido mucho tiempo desde que en 1683, Anton van Leeuwenhoek relatara sobre unos “animálculos” que había observado en el tracto gastrointestinal (TGI) a través de su microscopio; lo que él no sabía es que por primera vez estaba describiendo como se veía una bacteria. Casi 200 años después, en 1861, el bacteriólogo francés Louis Pasteur descubriría las bacterias intestinales anaerobias y para 1908, el ganador del Premio Nobel y profesor del Instituto Pasteur, Ilya Metchnikov, proponía cómo estos microorganismos incidían positivamente en la salud y que por algún motivo también tenían la capacidad de promover la longevidad. Durante todos estos años, por falta de tecnología que permitiera una mejor observación, se creía que estas bacterias pertenecían al reino vegetal, por lo que se le denominaba “flora intestinal” (Sebastián & Sánchez, 2017).

Hoy en día se entiende a la microbiota intestinal como la comunidad de organismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado, no pertenecientes al reino vegetal. Ligado con la

temática anterior, se puede mencionar el concepto de microbioma, siendo éste el conjunto de microorganismos, sus genes y metabolitos. Ambos términos pueden usarse para referirse a los colonizadores del organismo humano (Beltrán, 2017).

2.1.1.2 Colonización de la microbiota intestinal

La colonización bacteriana del intestino neonatal inicia inmediatamente después del parto, pero su composición puede variar por distintos factores, por ejemplo: al momento de nacer (si es vaginalmente, la microbiota será parecida al entorno vaginal materno, mientras que por la vía de la cesárea se asemejará más a la establecida en la piel o del ambiente), la edad gestacional, el tipo de alimentación o la exposición, (directa o indirecta) a antibióticos, entre otros (Arbolea et al., 2018).

Con relación a la alimentación, la lactancia materna exclusiva también contribuye a la constitución de la microbiota, generando así una dominancia de *Bifidobacterias*, en comparación con aquellos niños que reciben fórmulas comerciales (Bäckhed et al., 2015).

En la misma línea, al iniciar la alimentación complementaria e ir reduciendo la lactancia materna, surgen más cambios en el microbioma intestinal que son de suma importancia para la vida adulta; la diversidad microbiana aumenta, así como también la aptitud para metabolizar carbohidratos y sustancias extrañas. *Bacteroidetes* y *Firmicutes* pasan a ser dominantes y se adquiere la habilidad de sintetizar vitaminas (Milani et al., 2017).

En términos generales, el microbioma final, que prevalecerá en la adultez, se alcanza desde los 3 años y estará compuesto por bacterias, levaduras, hongos y virus, desempeñando cada uno funciones importantes en el organismo que se detallarán más adelante (Álvarez et al., 2021).

La microbiota no solo habita en el intestino humano, de hecho existen otras zonas del cuerpo colonizadas por estas cepas, pero, es relevante mencionar que cada individuo posee una configuración propia, única y distinta de estas comunidades y que factores como la alimentación, medicamentos, viajes o el tiempo de digestión pueden modificar su conformación (Fragiadakis et al., 2020).

2.1.1.3 Composición de la microbiota intestinal

Existen alrededor de 100 billones de células microbianas alojadas en el cuerpo humano; unas 5.000 especies distintas las cuales terminan representando, aproximadamente, 2 kg del peso corporal. En el nicho intestinal viven bacterias, virus, hongos y parásitos. Las bacterias más abundantes incluyen *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Actinobacterias*, además los *Firmicutes* están compuestos por *Clostridium*, *Ruminococcus* y *Eubacteria* (Figura 1). Un aspecto importante por mencionar es que la proporción de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* desempeñan un rol importante en la salud y enfermedad (Beam et al., 2021).

La distribución gastrointestinal de esta micropoblación varía en cantidad y tipo, desde el estómago hasta el colon. Debido al ambiente ácido del estómago, el número y tipo de habitantes es menor en comparación con los residentes de los intestinos, en estos últimos se estima que viven entre 500 a 1000 especies distintas (Mentella et al., 2020).

La recopilación de datos obtenidos por los proyectos MetaHit y Human Microbiome Project brindan una visión más amplia de la biomasa intestinal de los humanos, identificando hasta 2.172 especies asociadas a 12 filos distintos, en donde las *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* y *Bacteroidetes* representan alrededor de un 90% de la población, 386 especies

de bacterias identificadas son de tipo anaeróbicas, por lo que tienden a habitar mucosas como la boca o el sistema digestivo (Thursby & Juge, 2017).

Ya se ha hecho mención de que la colonización bacteriana inicia desde el parto, aunque también se detalla que desde el lecho intrauterino, a través del líquido amniótico y el meconio, inicia la transferencia de los “microhuéspedes”; durante los primeros 5 años de vida la expansión en cantidad y diversidad es de forma exponencial hasta alcanzar su madurez (Merino et al., 2021). Al llegar la senescencia, la microbiota sufre una inestabilidad, perdiendo diversidad (figura 2), en especial de *Faecalibacterium prausnitzii* y *Bifidobacterias*, esto asociado al estado proinflamatorio y disminución de la capacidad inmune adaptativa, lo que da paso al desarrollo de distintas enfermedades (Salazar et al., 2020).

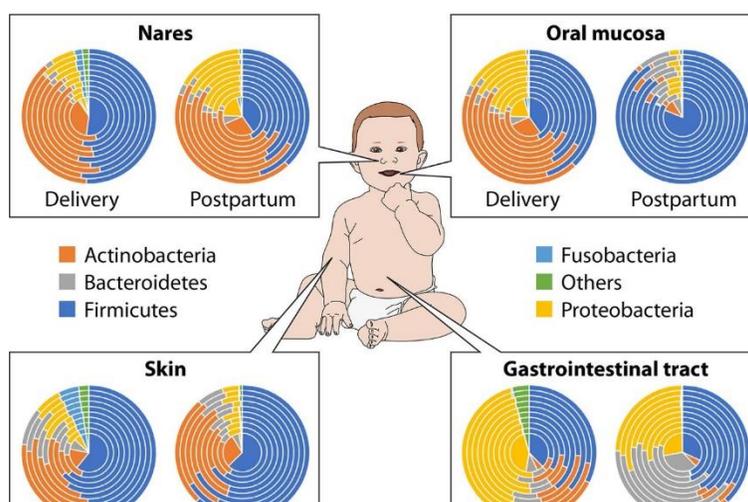


Ilustración 1. Composición de la microbiota en diferentes partes del bebé

Fuente: Adaptado de “The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota” (Milani et al., 2017).



Ilustración 2. Cambios cronológicos en la microbiota intestinal

Fuente: Adaptado de “Sobre la microbiota intestinal” (European Society of Neurogastroenterology & Motility [ESNM], 2022).

2.1.1.4 Funciones de la microbiota intestinal

El microbioma intestinal desempeña funciones muy variadas y relevantes para la homeostasis del individuo a lo largo de toda la vida, desde la metabolización de sustancias hasta la intercomunicación con distintos ejes, sistemas, vías y órganos; es un modulador clave para la salud humana, a tal punto que se ha propuesto como un “órgano esencial” del cuerpo humano (Ding et al., 2019).

El estudio genómico de la biomasa intestinal permite identificar que levaduras, fagos y protistas también habitan esta región; el componente viral (fagos) es dominado por bacteriófagos, los cuales desempeñan un rol crucial en la configuración microbiana, esto lo hacen controlando la proliferación de especies dominantes y permitiendo la transferencia horizontal de genes (Sutton & Hill, 2019).

Una detalle interesante de estos huéspedes es su capacidad de resiliencia, siempre y cuando el entorno sea sano; se ha demostrado que pueden volver a su estado previo después de algún suceso que perturbe su estadía, por ejemplo, un episodio de diarrea o tratamientos antimicrobianos (Fragiadakis et al., 2020).

El rol digestivo y la regulación metabólica del anfitrión son otras de las grandes funciones de los microorganismos colonizadores; no todo el material ingerido lograr ser degradado por la enzimas humanas en el intestino delgado. Ese residuo pasa al intestino grueso donde es aprovechado por sus inquilinos, por ejemplo: los carbohidratos complejos se fermentan y se obtienen como producto ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como ácido acético, propiónico y butírico, los cuales servirán de sustrato energético para los enterocitos o entrarán al torrente sanguíneo para ser transportados hasta otros tejidos que los necesiten (Ríos et al., 2016).

Es importante destacar que el butirato además de proporcionar energía a las células del epitelio intestinal también posee un potencial de actividad anticancerígena, esto al inducir la apoptosis de células cancerosas del colon y modular la expresión genética. Por otro lado, puede ayudar a regular la glucosa y la energía mediante la gluconeogénesis, esta ruta metabólica también es utilizada por el propionato, el cual se cree que puede participar en la señalización de la saciedad (Steliou et al., 2012) (De Vadder et al., 2014).

La producción de butirato está a cargo de los *Firmicutes* como *Lachnospiraceae* y *Faecalibacterium prausnitzii* mientras que el propionato es generado por especies *Bacteroides*, *Negativicutes* y *Clostridium*. Se ha observado que la gran mayoría de bacterias pueden producir estos AGCC, pero, no los 2 al mismo tiempo; bajo ciertas condiciones las bacterias tienen la capacidad de alterar su fermentación para producir uno u otro ácido graso a partir del sustrato disponible (Rowland et al., 2017).

Durante el proceso de fermentación es inevitable la producción de gases, como el ácido sulfhídrico o el metano, son parte de las reacciones de óxido-reducción que se genera durante el metabolismo de algunos alimentos como los carbohidratos. No obstante, algunas especies bacterianas como los probióticos, *Lactobacilos* y *Bifidobacterias*, no generan gases por lo que se puede afirmar que el uso tanto de pre como probióticos ayudan a reducir estos compuestos volátiles, evitando el problema de olores (Rowland et al., 2017).

Los AGCC también pueden ser producidos a partir del metabolismo proteico por especies *Bacteroides*, *Propionibacterium*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* y *Lactobacillus* a partir de la fermentación de péptidos y aminoácidos que se realizan en el colon distal (Kovatcheva et al., 2013). La microbiota también es participe de la regulación del almacenamiento de lípidos, por lo que su papel en la obesidad y síndrome metabólico es sujeto de investigación (Sonnenburg & Bäckhed, 2016).

La microbiota, a través de sus metabolitos, configura señales neurales y endocrinas que estimulan tejidos distantes a ejecutar acciones como la secreción de neurotransmisores y hormonas, producción de sales biliares, absorción de iones como el calcio, hierro y magnesio, esenciales para la recuperación; síntesis de vitamina K (Karl et al., 2017) y algunas del complejo B, formación de amoníaco a partir de urea, producción de poliaminas y polifenoles, pero, sin duda alguna una de las más importantes en la preservación de la vida, es su función moduladora de la inmunidad a través de circuitos neuronales y conductos linfáticos ligados con la mucosa (Mariño et al., 2016).

2.1.1.5 Inmunoterapia microbiana

El TGI posee mecanismos de defensa contra agentes externos potencialmente hostiles que pueden ingresar mediante la vía oral, al comer o tomar alimentos, aunque la microbiota está compuesta por distintos microorganismos residentes. La barrera intestinal tiene tolerancia hacia la misma, puesto que su relación simbiótica influye sobre el desarrollo y función del sistema inmune, por lo que romper esta armonía trófica puede dar paso a un desequilibrio inmunológico que puede favorecer la aparición de trastornos inflamatorios y/o autoinmunes crónicos, entre ellos el cáncer (Álvarez et al., 2021).

Para describir las interacciones entre la microbiota y las células del sistema inmune es necesario explicar brevemente como la barrera intestinal defiende el organismo de agentes xenobióticos.

Por ejemplo: la inmunoglobulina A (IgA) establece la interacción con la biomasa intestinal. Las células dendríticas, al reconocer y capturar patógenos, interactúan con células B y T del tejido linfóide del intestino (placas de Peyer), activando así la producción de IgA específicas que son transportadas al lumen intestinal donde se unen con la microbiota, ejerciendo de esta manera un control sobre los patógenos, neutralizando toxinas y promoviendo su eliminación, además este “complejo” también ayuda a mantener un ambiente antiinflamatorio (Pabst & Slack, 2020).

El microambiente intestinal es monitoreado constantemente por las células dendríticas, con el objetivo de mantener la homeostasis y la tolerancia a los antígenos inocuos cuando ocurre una respuesta inmune contra patógenos en donde, dependiendo del tipo de bacteria, las células dendríticas, con su especificidad, responden de forma única, distinta y cuantificada secretando citoquinas (Da Silva et al., 2017).

En síntesis, el epitelio intestinal regula la inmunidad intestinal a través de péptidos secretores antimicrobianos y redes celulares del sistema inmunitario innato y adaptativo. Las células inmunitarias de la mucosa intestinal están especializadas para formar tejido linfoide asociado al intestino en el que los antígenos bacterianos activan las células inmunitarias. Este sistema inmunológico protege contra los patógenos mientras mantiene la tolerancia a los antígenos bacterianos dietéticos y ambientales. La capa mucosa del epitelio intestinal contiene efectores antimicrobianos e inmunoglobulina A secretora, el primer componente de la defensa intestinal (Humphries & Daud, 2018).

Todo esto sugiere que la composición de la microbiota contribuye al mantenimiento del equilibrio inmune. La interrupción de esta alianza homeostática da como resultado una patología posterior e incluso puede conducir al desarrollo de células con características tumorales.

Con el fin de mantener un ecosistema intestinal saludable, los últimos estudios se han interesado en la modulación de la eubiosis intestinal a través de microorganismos beneficiosos que pueden establecer un equilibrio microbiano, previniendo enfermedades al reemplazar entidades patógenas; lo anterior hace referencia a los probióticos, los cuales son los primeros microorganismos en brindar apoyo para mantener el balance de la comunidad microbiana (Alarcón et al., 2016).

2.1.1.6 Prebióticos

La Organización Mundial de Gastroenterología (WGO) define los prebióticos como elementos de la dieta (fundamentalmente polisacáridos no amiláceos y oligosacáridos no digeribles por enzimas humanas) que nutren a grupos seleccionados de microorganismos que habitan en el

intestino favoreciendo el crecimiento de bacterias beneficiosas sobre las nocivas (World Gastroenterology Organisation [WGO], 2017).

Los efectos de los prebióticos están asociados principalmente con la estimulación de la producción de AGCC, que reducen las cepas patógenas y estimulan selectivamente a los probióticos, mayormente bifidobacterias y lactobacillus, al disminuir el pH intestinal (Turrone et al., 2013) (Zare et al., 2015).

Davani et al. (2019) menciona que para que un alimento o ingrediente sea considerado prebiótico debe de cumplir con ciertos requisitos:

1. No ser hidrolizado ni absorbido en el TGI superior (esófago, estómago y duodeno), por lo que debe de resistir el pH ácido de estómago y la hidrólisis de enzimas digestivas, además de no ser absorbido en el intestino delgado.
2. Ser fermentado selectivamente por bacterias beneficiosas de la microbiota intestinal.
3. Ser capaz de inducir efectos fisiológicos beneficiosos para la salud.

La mayoría de prebióticos son oligosacáridos los cuales pertenecen a un subconjunto de los carbohidratos. Scott et al. (2013) comenta que la inulina y la oligofructosa (FOS), ambos fructanos, pueden estimular las bacterias productoras de ácido láctico, favorecer el crecimiento de *Bifidobacterias* y *Lactobacillus* y disminuir los *Bacteroides* y *Clostridium*. La inulina es un ingrediente GRAS (Generally Recognized as Safe) por lo que está presente en productos como yogurts, algunos cereales o barritas, bebidas o productos de bollería y naturalmente en la cebolla, alcachofa, puerro, espárragos, entre otros (Lara-Fiallos et al., 2017).

Otro prebiótico común es la lactulosa, disacárido sintético formado enzimáticamente a partir de galactosa y fructosa o por isomerización de la lactosa. La lactulosa posee tolerancia a las

enzimas digestivas, por lo que llega al colon de manera intacta, en esta zona es fermentada por la microbiota, incrementando las cantidades de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (Bothe et al., 2017), aumentando la producción de metabolitos beneficiosos (AGCC), impidiendo el crecimiento de cepas *Clostridium* y mejorando la absorción de minerales, como el calcio y magnesio (Karakan et al., 2021).

Sakai et al. (2022) comenta que la lactulosa es utilizada como medicamento para el estreñimiento crónico y la encefalopatía portal hepática, pero, recalca que para utilizarla como prebiótico se debe de determinar una dosis adecuada, ya que de lo contrario puede causar meteorismo o diarreas; como ingrediente se suele adicionar a yogurts, fórmulas infantiles, leche de soja, entre otros (Mariño et al., 2016).

Los galacto-oligosacáridos (GOS), un producto de la lactosa, también estimulan la proliferación de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* al mismo tiempo que reducen el recuento de *Clostridium* (Bosso et al., 2019). Orrego y Klotz-Ceberio (2022) mencionan que incluso promueven la salud intestinal en los lactantes y, en consumidores mayores, reducen el riesgo de cáncer de colon aumentando la inmunidad.

Los GOS son ingredientes GRAS, por lo que pueden incorporarse a productos de panadería o fórmulas lácteas, naturalmente están presentes en las leches, incluida la materna (Bosso et al., 2019); en las legumbres existen otros GOS provenientes de la sacarosa, uno de ellos es la rafinosa, aunque hoy los beneficiosos de esta última en la microbiota no se han determinado (Davani et al., 2019).

La fibras son un conjunto de polímeros de carbohidratos resistentes a la degradación enzimática del intestino delgado, bajo esa premisa, no son digeribles en el TGI superior, por lo que son

fermentadas y metabolizadas en el colon, comportándose como prebióticos más no siéndolo del todo; existen las fibras solubles e insolubles, las primeras son más utilizadas por las bacterias como sustratos, produciendo AGCC, algunas de ellas son el beta-glucano y la pectina, encontradas en granos enteros y manzanas, estas no contribuyen tanto en la formación de materia fecal ni el tránsito de la misma (Merino et al., 2021); En el caso de las insolubles, que son menos fermentadas, estas sí promueven en mayor medida la formación de heces y de su peristaltismo, entre ellas se encuentran la celulosa, hemicelulosa y el *psyllium* (Makki et al., 2018).

2.1.1.7 Probióticos

Definidos por la OMS/FAO/UNU como “microorganismos vivos que, cuando son administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios para la salud del huésped” (Brunser, 2017). Los más utilizados son los conjuntos de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, seguido de levaduras como *Saccharomyces boulardii* y algunas especies de *E. coli* y *Bacillus* y como nuevo integrante también es usado el *Clostridium butyricum* (World Gastroenterology Organisation [WGO], 2017).

Los prebióticos influyen sobre el recuento de bacterias intestinales, aumentando las benéficas y disminuyendo las patógenas. Los probióticos intervienen sobre los mecanismos inmunológicos de la mucosa al interactuar con especies comensales o potencialmente malignas, produciendo AGCC y estableciendo comunicación con las células del huésped a través de señales químicas que terminan induciendo la erradicación de patógenos, la optimización del ecosistema intestinal y reforzamiento de su barrera, un estado antiinflamatorio y una modulación del sistema inmune ante posibles incitaciones perjudiciales para la salud (Quigley, 2019) (Dahiya & Nigam, 2022).

Ślizewska et al. (2020) menciona que, en varios estudios donde se usaron cepas probióticas de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Propionibacterium*, entre otras, mostraron ser eficaces en la prevención, tratamiento y reducción de la progresión de varios tipos de cáncer, incluidos el colorrectal, de hígado, de mama, de vejiga, de colon y de cuello uterino, incluso en pacientes ya oncológicos.

El efecto antineoplásico de los probióticos se desarrolla a través de varias rutas; modifican la constitución de la comunidad intestinal, reducen los metabolitos citotóxicos y a su vez promueven compuestos anticancerígenos, inhiben la multiplicación celular e inducen la apoptosis de células tumorales, interfieren con factores mutagénicos y cancerígenos, captan y degradan compuestos neoplásicos, modulan el sistema inmune y fortalecen la barrera intestinal (Ślizewska et al., 2020).

2.1.1.8 Eubiosis y disbiosis

Se entiende por eubiosis a aquel ecosistema intestinal “sano” en donde las comunidades microbianas habitan de manera estable, equilibrada y en abundancia de especies que mantienen una relación de comensalismo y mutualismo con el huésped, dando como resultado un vínculo simbiótico que beneficia a ambos organismos. Por otra parte, el término disbiosis es aquel estado de desequilibrio que perturba la simbiosis, en donde las bacterias patógenas se encuentran en mayor proporción, alterando las funciones de la microbiota que repercuten sobre la salud del hospedero (Al-Rashidi, 2022).

El estado disbiótico puede responder a distintos factores, como el uso de antibióticos, medicamentos, estrés y/o estrés por enfermedad, genética, dieta, estilo de vida, residencia, entre otros (Milani et al., 2017).

Sonnenburg et al. (2016) explica que esta alteración puede desencadenar enfermedades crónicas, autoinmunes y/o inflamatorias, por ejemplo, las dietas occidentales, caracterizadas por el alto consumo de azúcar y grasas, pueden ser parte de un mecanismo de extinción de taxones bacterianos sanos, dando paso al desarrollo de patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer, obesidad y sus síntomas asociados.

Una de las maneras para reestablecer el estado eubiótico del ecosistema intestinal es a través del consumo de probióticos y prebióticos, los cuales son usados en la industria alimentaria como ingredientes funcionales y nutracéuticos, que si bien son empleados para mejorar el valor agregado de los productos, pueden ser una herramienta útil para recuperar la homeostasis del ecosistema intestinal (Aponte et al., 2020).

Lactobacillus, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Saccharomyces*, *Bacillus* y *Enterococcus* son las fuentes de filos probióticos más populares; su aplicación es extensa en productos alimenticios fermentados, no fermentados, así como en suplementos dietéticos funcionales y nutracéuticos (DiCerbo et al., 2015).

2.1.1.9 Herramientas para el estudio y análisis de la microbiota intestinal

Durante la última década, ha quedado muy claro que el microbioma es un determinante importante para la salud o enfermedad humana y, por lo tanto, es necesario investigar más sus funciones con el fin de desarrollar estrategias terapéuticas innovadoras. El campo de la metagenómica da grandes pasos al utilizar avances en tecnologías de secuenciación de próxima generación capaces de identificar y cuantificar todos los microbios presentes en muestras humanas, siendo estas: el análisis de genes marcadores, la metagenómica de escopeta, metatranscriptómica, metabolómica y metaproteómica.

El análisis de genes marcadores es de los métodos de secuenciación dirigida más usados, incluye tanto la secuenciación del gen ARN ribosomal 16S (ARNr-16s) para bacterias como el espaciador transcrito interno (ITS) para hongos y otros objetivos menos comunes; los genes pueden modificarse con el tiempo, pero, la secuenciación permite asignar un código de barras único tanto a una taxonomía específica como a cada miembro de la comunidad, lo que permite su identificación (Galloway & Hanson, 2020).

Sin embargo, este enfoque tiene sus desventajas debido a que tanto el gen ARNr-16s como el ITS puede variar dependiendo de la región que se evalúe, además que distintos individuos taxonómicos pueden compartir secuencias genéticas iguales, lo que dificulta la diferenciación, otro detalle es que cada gen evaluado se amplifica con PCR, pero, cada producto de PCR solo se secuencia una vez lo que puede incurrir al error; con base a lo anterior se opta por agrupar secuencias de unidades taxonómicas operativas (OTU) con un límite de divergencia (Xue et al., 2018).

La metagenómica de escopeta, a diferencia de la secuenciación de genes que se dirige a una pequeña parte del genoma microbiano, se enfoca en secuenciar de manera no dirigida, todos los genes microbianos capturados que estén presentes en una muestra; el ADN capturado permite el estudio de distintos microorganismos, pero, para su identificación y análisis es necesario el conocimiento científico y genomas de referencia (Shami et al., 2022).

La metatranscriptómica es una disciplina que estudia la expresión de genes microbianos en ambientes naturales, es decir, el metatranscriptoma. También permite la elaboración de perfiles completos de expresión génica de comunidades microbianas complejas. Mientras que la metagenómica se enfoca en estudiar el material genético e identificar los microorganismos presentes en una comunidad, la metatranscriptómica se puede utilizar para estudiar la diversidad

de genes activos en esa comunidad, cuantificar sus niveles de expresión y monitorear cómo estos niveles cambian con el tiempo o por alguna condición, por ejemplo, condiciones fisiológicas y patológicas en el cuerpo (Bashiardes et al., 2016).

Zierer et al. (2018) destaca que la metabolómica se enfoca en el análisis de los metabolitos producidos por la microbiota y como estos interactúan con otros taxones microbianos así como también con el metabolismo del hospedero, generalmente la metabolómica determina pequeñas moléculas como antibióticos y sus subproductos e intermediarios del metabolismo entre microbiota y huésped.

Finalmente la metaproteómica, al igual que la metabolómica, utiliza espectrometría de masas, no para cuantificar metabolitos, sino estimar e identificar las proteínas presentes dentro de un microbioma (Blakeley-Ruiz et al., 2019).

2.1.2 Cáncer

2.1.2.1 Cáncer como concepto

La OMS (2022) define genéricamente al cáncer como un gran grupo de enfermedades que pueden afectar cualquier parte del cuerpo; también se puede aludir a éste como tumores malignos, malignidades y/o neoplasias. Parte de sus características específicas es la rápida multiplicación de células malignas que exceden su tamaño más allá de los límites normales (crecimiento anormal) invadiendo primeramente tejidos circundantes y posteriormente órganos distales, esto último se entiende como metástasis, la cual es una de las principales causas por la cual las personas fallecen.

Es necesario resaltar que las células tumorales no crean nuevos mecanismos para su desarrollo, sino que manipulan las vías moleculares y células existentes para evadir los mecanismos innatos de defensa del organismo contra la oncogénesis (Senga & Grose, 2021).

2.1.2.2 Fisiopatología del cáncer

Sánchez (2013) explica que, la carcinogénesis es el proceso mediante el cual las células normales transmutan a células cancerosas y que gracias a técnicas de estudio genético se entiende que la transformación celular maligna sucede de manera progresiva, teniendo como origen las mutaciones/alteraciones del ADN. Gran parte de los cánceres comienzan a partir de una célula, la cual sigue un proceso evolutivo, similar a la selección natural, en donde cada mutación le proporciona una ventaja de crecimiento con respecto a las demás células (Lieberman & Md, 2017).

El ciclo celular, compuesto por la fase de reposo (G0), fases de crecimiento (G1 S y G2) y la fase de mitosis (M) o división celular, tiene como fin la replicación del material genético a través de 2 células hijas iguales; las células en fase G0 se encuentran metabólicamente activas, pero, no en “reproducción” hasta que un agente mitógeno lo provoque, el ciclo celular está supervisado a través de puntos de control (moléculas) que permiten la transición o detención entre fases y/o en caso de que algo salga mal, como una mutación genética, inducir la apoptosis (Ray et al., 2020).

Las células cancerosas se caracterizan por 2 aspectos: 1) Presentan alteraciones genéticas que controlan la apoptosis, lo que les permite sobrevivir a condiciones letales y 2) Poseen la capacidad de diseminarse a otros tejidos (metástasis), atravesando membranas, ingresando y

viajando a través de vasos linfáticos y sanguíneos y creciendo en tejidos distales o extraños (Ok et al., 2018).

Los protooncogenes participan en la proliferación y crecimiento celular, a través de mitógenos, enzimas y/u hormonas, a su vez estos están regulados por los genes supresores de tumores, siendo el más estudiado el p53, los cuales en presencia de una mutación genética ralentizan la división celular para tratar de reparar el material genético, pero, de no ser posible entonces inducen la muerte de las células dañadas para evitar su proliferación, ambos genes participan en distintas fases del ciclo celular (Kontomanolis et al., 2020).

Precisamente las variaciones acumuladas en estos genes son los que inician el desarrollo del cáncer, así entonces un protooncogén defectuoso se convierte en un oncogén, el cual en compañía de otros, inducirán la proliferación excesiva y el crecimiento descontrolado, mientras que por otra parte los genes supresores de tumores perderán su funcionalidad, lo que dará paso a que se repliquen células con ADN lesionado por su incapacidad de repararlo o en su defecto de ejecutarlas (Kontomanolis et al., 2021).

2.1.2.3 Factores carcinógenos

Gran parte de la comunidad científica acepta la idea de que la progresión del cáncer está liderada por mutaciones somáticas, mutaciones presentes solo en el tumor, pero, no en el resto del organismo, y por variaciones en la línea germinal, herencia mutagénica en todas las células del organismo (Carter et al., 2017).

La línea germinal representa un factor de riesgo intrínseco no modificable, ya que son errores aleatorios durante la replicación genética, pero, estas fallas al azar pueden ser inducidas por factores exógenos, como el fumado/nicotina, generando así un error aleatorio a partir de una

causa definida en la síntesis del ADN que se replicará en las células hijas; sucesos así son los promotores de cambios epigenéticos (Klutstein et al., 2017).

Por otra parte, los factores de riesgo no intrínsecos pueden abarcar tanto factores endógenos como exógenos.

Las causas exógenas pueden responder a factores ambientales, radiaciones, sustancias químicas y hasta la ubicación geográfica, por ejemplo: en países industrializados, hay tasas más altas de cáncer influenciadas por el estilo de vida y en países menos desarrollados, la causa principal está más asociada a infecciones, agentes infecciosos o deficiencias nutricionales (Hemminki et al., 2014).

Otros agentes externos carcinógenos incluyen las radiaciones UV provenientes de la exposición al sol, siendo estos participes en el desarrollo de cáncer de piel tipo escamoso, melanomas y carcinomas basales (Miligi, 2020). Los cánceres de esófago, cabeza y cuello tienen como componentes importantes el alcohol y el tabaco (Leite et al., 2021). Así mismo, la nicotina, la ionización por radón ambiental y en algunos casos, el asbesto y el arsénico influyen en gran parte sobre el cáncer de pulmón (Riudavets et al., 2022).

La radiación ionizante, la exposición a benceno, los virus como el linfotrópico humano de células T1 (HTLV-1) y Epstein-Barr están fuertemente asociados a la leucemia infantil (Cangerana et al., 2017).

Otros agentes patógenos capaces de modificar el material genético son el virus de papiloma humano (VPH) influyendo sobre el cáncer de cuello uterino, virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) repercutiendo sobre las neoplasias hepáticas y linfomas no Hodgkin, *H. pylori* sobre la carcinogénesis de estómago y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el cual suprime la

inmunidad, lo que indirectamente proporciona un ambiente en donde pueden crecer distintos tipos de tumores (Bouza et al., 2021).

La actividad física y patrones dietéticos también son asociados con la alta incidencia de cáncer, estos factores son exógenos, pero, junto con la carga genética, pueden influir sobre componentes endógenos, por ejemplo: una dieta rica en grasas y azúcares, sedentarismo y una tendencia a la obesidad (genética) pueden generar un estado inflamatorio endógeno, en donde el metabolismo, las hormonas y la inmunidad van a desregularse y los efectos mecanofísicos alterarse, lo que propicia el escenario perfecto para que la oncogénesis actúe. Además de la inflamación y la obesidad, el envejecimiento, el sexo, los telómeros y el más emergente, el microbioma humano como modificador del riesgo de cáncer, son otros factores endógenos, de los cuales algunos son modificables y otros no (Wu et al., 2018).

2.1.2.4 De la microbiota al cáncer

La microbiota sana es fundamental para mantener la homeostasis del organismo, ya que directa e indirectamente participa en funciones importantes como el metabolismo, la inmunidad y la inflamación; el escape inmune tumoral es el proceso mediante el cual las células tumorales evaden la vigilancia inmunológica y logran sobrevivir, esto sucede por la interacción de 3 factores, el microambiente tumoral (TME), las células tumorales y la inmunidad del cuerpo, precisamente el ecosistema intestinal está fuertemente ligado con la modulación del sistema inmune, por lo que un desequilibrio en este puede favorecer la progresión de tumores (He et al., 2022).

Arneth (2019) explica que, el TME es el entorno en el que los tumores crecen y modulan el proceso tumorigénico dependiendo de una mirada de factores distintos, incluidos los tipos de

células, como las inflamatorias e inmunitarias, el sistema vascular/angiogénesis, linfocitos, fibroblastos, moléculas de señalización, una capa extracelular, macrófagos, entre otros. Con respecto a estos últimos, los macrófagos M2 producen tanto citoquinas como quimiocinas en el TME, lo que disminuye la respuesta inmune y promueve el crecimiento tumoral, se ha observado que un estado disbiótico de la microbiota induce el fenotipo M2, creando un ambiente inmunosupresor que da paso a la oncogénesis colorrectal (Li et al., 2019).

Precisamente la inflamación es otra vía clave que participa en la promoción de tumores; normalmente un estado inflamatorio sucede como respuesta a un tejido dañado o infectado, el cual será abordado por glóbulos blancos para sanarlo, una vez realizada la labor, el estado desaparece (Instituto Nacional del Cáncer, 2015), no obstante, hay circunstancias en las cuales este fenómeno persiste, como en la enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad de Crohn, lo que va modificando el epitelio intestinal, inhibiendo su función protectora, lo que fomenta la traslocación de agentes patógenos en la microbiota (Badenas & Verdu, 2021).

Una microbiota en desequilibrio, disbiosis, tendrá bacterias más patógenas que pueden usar diferentes vías, propias de las vías/ejes de intercomunicación de la microbiota con el organismo, para expandirse y liberar gran cantidad de toxinas las cuales pueden, en algunos casos, inducir lesiones en el ADN que generarán una inestabilidad en la línea germinal, pudiendo así dar inicio al tumor o apoyando la progresión de células malignas ya preexistentes (Rodríguez & Frías, 2021).

Bajo el principio de expansión, la generación de tumores puede originarse en órganos relativamente distales de la microbiota, por ejemplo, la presencia de bacterias como la *H. pylori* influye en el desarrollo de cáncer gástrico y el linfoma del tejido linfoide asociado a las mucosas, *Streptococcus Bovis* sobre el cáncer de colon, *Chlamydia pneumoniae* para el cáncer de pulmón

y *Salmonella typhi* para el cáncer de vesícula biliar. Además mutaciones en la proteína tumoral p53, gen supresor de tumores, se han asociado con una gran abundancia de *Acidovorax temperans* (Murphy, 2022).

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN

La presente investigación se desarrolla bajo un enfoque cualitativo, ya que no contiene mediciones numéricas o análisis estadísticos que resulten en una interpretación de datos de carácter numérico; el enfoque cualitativo es basado en el análisis de artículos y estudios científicos que permiten relacionar las distintas variables de la investigación con el objetivo de comprender su relación y brindar un resultado de manera interpretativa, siempre tomando en cuenta los lineamientos y estándares de la Declaración PRISMA 2020.

3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN

La investigación realizada es de tipo correlacional/analítica ya que se basa en analizar, desde la teoría, las variables “pre y probióticos”, “eubiosis intestinal” e “inmunoterapia oncológica” y su relación, posee una magnitud mega ya que se incluyen artículos o estudios científicos de distintas partes del mundo.

3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO

En el presente apartado se describen las características de la población de estudio, las fuentes de información, los criterios de inclusión y exclusión, teniendo como objeto de estudio aquellos artículos que aborden la modulación intestinal a través de prebióticos y/o probióticos en pacientes con cáncer y que den como resultado la modificación en marcadores inmunes, inflamatorios, el ecosistema intestinal y/o en la producción de metabolitos asociados con la prevención del cáncer, además no se delimita área geográfica puesto que las unidades de análisis pueden provenir de distintas zonas del mundo.

3.3.1 Área de estudio

Debido a la naturaleza de la investigación este apartado no aplica, aunque se puede mencionar que la recolección de datos provienen de distintos países como: China, Corea del Sur y Suecia.

3.3.2 Fuentes de información primarias

Artículos científicos originales, ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorizados, ensayos aleatorizados cruzados, ensayo clínico aleatorizado por conglomerados, ensayos clínicos controlados no aleatorizados, reportes de casos y serie de casos, estudios cohorte, ensayos no controlados estudios transversales, estudios pre-post, estudios de casos/controles y observacionales que cumplan con los criterios de inclusión (Tabla 1).

3.3.3 Fuentes de información secundaria

Comprenden artículos de revistas de investigación, tesis, sitios web, revisiones, informes, libros, principalmente para dar sustento a los antecedentes y marco teórico.

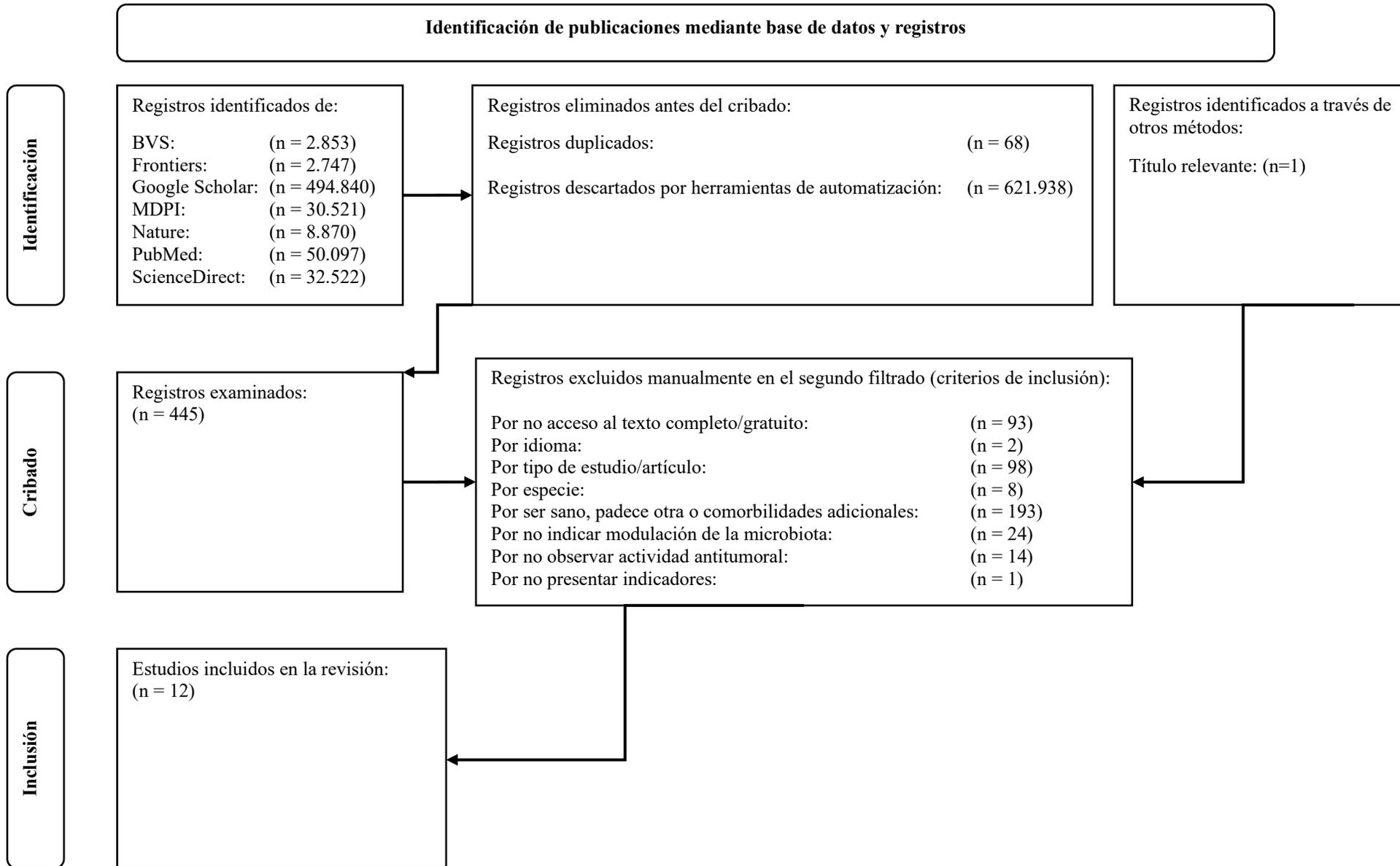
3.3.4 Población

El total de artículos científicos que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión es de 12 estudios, así mismo el total de la muestra o participantes de estos ensayos es de 1017 sujetos

3.3.5 Muestra

La muestra es de tipo no probabilística ya que se basa en un estudio de tipo cualitativo y analítico, donde se incluyen aquellos estudios que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión, finalmente la muestra es de 12 artículos dentro de los cuales se contabilizan 1017 sujetos.

Ilustración 3. Diagrama de flujo PRISMA



Fuente: Elaboración propia, 2023.

3.3.6 Criterios de inclusión y exclusión

La siguiente tabla detalla los criterios de inclusión y exclusión establecidos para la revisión sistemática (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

| Criterios de inclusión | Criterios de exclusión |
|--|--|
| Estudios con acceso al texto completo. | |
| Publicados entre los años 2013 al 2023. | |
| Cuyos idiomas sean inglés o español. | |
| Realizados en seres humanos, de cualquier edad y zona geográfica. | Estudios que no tengan o no permitan el acceso completo al texto. |
| Cuya única patología sea el cáncer, incluyendo sus términos asociados (oncogénesis, carcinogénesis, neoplasias, etc). | Realizados en animales. |
| Que su intervención como terapia del cáncer sea la modulación de la microbiota intestinal a través de pre y/o probióticos. | Personas que padezcan otra patología que no sea cáncer o que padezcan más de una comorbilidad. |
| Que muestren resultados bioquímicos, y/o disminución de bacterias patógenas y sus metabolitos y/o aumento de bacterias beneficiosas y sus metabolitos. | Que su intervención sea a través de fármacos u otros nutrientes en combinación con los bióticos. |
| Artículos científicos originales, ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorizados, ensayos aleatorizados cruzados, ensayo clínico aleatorizado por conglomerados, ensayos clínicos controlados no aleatorizados, reportes de casos y serie de casos, estudios cohorte, ensayos no controlados estudios transversales, estudios pre-post, estudios de casos/controles, observacionales. | Que no registren ningún tipo de resultados. |
| | Artículos de divulgación científica, artículos de revisión, revisiones sistemáticas, bibliográficas o de literatura, metaanálisis, tesis, libros, guías prácticas clínicas, cartas científicas y de congreso, protocolos de ensayos clínicos, editoriales y ensayos textuales. |

Fuente: Elaboración propia, 2023

3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La presente investigación utiliza diferentes herramientas para recopilar información relacionada con el tema seleccionado. Como se trata de una revisión sistemática, se utilizaron herramientas de búsqueda de estudios e investigación en línea. Los principales motores de búsqueda en línea utilizados son los siguientes: BVS, Frontiers, Google Scholar, MDPI, Nature, PubMed y ScienceDirect.

Se utiliza la página web Scribbr almacenar los estudios identificados, el software Excel para la elaboración de una base de datos que consta de 9 hojas, de la hoja 1 a la 7 se utiliza para contabilizar la cantidad de registros identificados en las bases de datos con las ecuaciones de búsqueda, límites y filtrados automáticos, en la hoja 8 se aplica el filtrado manual, el cual es un cuestionario creado con base a los criterios de inclusión y exclusión (Tabla 2) para obtener los estudios aptos para la revisión sistemática, en esa misma hoja se contabilizan las cantidades de registros duplicados, rechazados por automatización y los resultados del filtrado manual, la hoja 9 es la herramienta creada para la extracción de datos de los estudios incluidos, la cual consta de las variables e indicadores planteados en el apartado 3.6 (Operacionalización de variables).

3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño de la investigación es de tipo no experimental, ya que no existe ninguna manipulación o intromisión en las variables establecidas. Este es de tipo transversal, ya que es un estudio que se realizará en un período de tiempo específico, desde enero hasta julio, 2023.

Además se utiliza la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) y la lista de verificación de 27 ítems para la elaboración de la presente investigación.

3.5.1 Palabras clave

La tabla 2 contiene las palabras clave utilizadas al realizar las búsquedas de los estudios o artículos necesarios para la presente investigación. Las palabras clave se introducen al mismo tiempo en el espacio/campo de búsqueda de las distintas bases de datos, acompañadas de los operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT”, o en su defecto, algunas bases de datos reconocen mejor los caracteres “+” o “&” en reemplazo de “AND” y “-“ en lugar de “NOT”.

Tabla 2. Palabras clave utilizadas en la búsqueda de estudios/artículos científicos para la revisión

| Palabras clave en inglés | Palabras clave en español |
|---------------------------------|----------------------------------|
| “Eubiosis” | “Eubiosis” |
| “Prebiotics” | “Prebióticos” |
| “Probiotics” | “Probióticos” |
| “Cancer” | “Cáncer” |
| “Gut microbiota” | “Microbiota intestinal” |

Fuente: Elaboración propia, 2023.

3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

La tabla 3 contiene la operacionalización de las variables de investigación.

Tabla 3. Operacionalización de variables

| Objetivo específico | Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Dimensión | Indicadores | Instrumento |
|--|--------------------------|--|--|---|--|---|
| Caracterizar los aspectos sociodemográficos de la población con cáncer. | Perfil sociodemográfico. | Conjunto de características sociales y demográficas que describen a la población observada. | Caracterización del perfil sociodemográfico de los sujetos observados en los artículos seleccionados como muestra. | Sexo. Edad media Ubicación geográfica Cáncer | Masculino o femenino. \sum edades/N País. Tipo | Matriz de datos bibliográficos (hoja de trabajo Microsoft Excel). |
| Describir la composición de la microbiota intestinal de la población seleccionada. | Microbiota intestinal | Variedad de bacterias y microorganismos que se encuentran en una relación simbiótica con el huésped. | Identificación en los estudios de la composición de la microbiota intestinal en la muestra. | Bacterias Pared celular Tipo de muestra: | Filo/Género Gram positivas Gram negativas Heces Tejido | Matriz de datos bibliográficos (hoja de trabajo Microsoft Excel). |

| | | | | | | |
|---|---------------------------|---|---|----------|---|---|
| Identificar el efecto de la suplementación con prebióticos y probióticos sobre la MI en pacientes con cáncer. | Prebióticos y Probióticos | <p>Prebióticos: Elementos de la dieta, no digeribles por enzimas humanas, que nutren a grupos seleccionados de microorganismos que habitan en el intestino favoreciendo el crecimiento de bacterias beneficiosas sobre las nocivas</p> <p>Probióticos: microorganismos vivos que, cuando son administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios para la salud del huésped.</p> | Identificar, mediante estudios, los cambios generados en la microbiota por el consumo de prebióticos y probióticos. | Tipos | Suplementos prebióticos. Suplementos probióticos. | Matriz de datos bibliográficos (hoja de trabajo Microsoft Excel). |
| | | | | Efectos | Taxonomía | |
| | | | | Duración | Días, semanas, meses o años. | |
| | | | | Cantidad | Dosificación | |

| | | | | | | |
|--|---------------------|---|---|--|---|---|
| Determinar los efectos moduladores de la microbiota intestinal en el sistema inmune. | Efecto antitumoral. | Sustancia que estimula o deprime el sistema inmunitario, y puede ayudar al cuerpo a combatir el cáncer, infecciones u otras enfermedades. | que Identificar, a través de la evidencia científica, los efectos moduladores de la microbiota intestinal en el sistema inmune. | Filos bacterianos Metabolitos Marcadores inmunológicos | Incremento Disminución Incremento Disminución Incremento Disminución | Matriz de datos bibliográficos (hoja de trabajo Microsoft Excel). |
|--|---------------------|---|---|--|---|---|

Fuente: Elaboración propia, 2023.

3.7 PLAN PILOTO

Se efectúa una prueba preliminar para validar el instrumento de recolección de datos, estableciendo como meta 5 artículos científicos. El plan piloto permite especificar más la búsqueda haciendo uso de las palabras clave (Tabla 2) y a su vez se observan los resultados obtenidos al combinar estas con los operadores booleanos “AND”, “OR” y en algunos casos “NOT”, se decide utilizar PubMed como base de datos para aplicar la búsqueda del plan piloto.

Durante la prueba piloto se crea y modifica la herramienta de filtrado manual, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión (Tabla 1), así como también los indicadores de las variables a estudiar (Tabla 3), con el objetivo de obtener los artículos más afines e ir descartando aquellos que a priori pueden dar la sensación de ser útiles para la investigación.

En primera instancia se identifican 68 registros mediante la búsqueda: (((Eubiosis) AND (Prebiotics)) OR (Probiotics)) AND (Cancer) y aplicando los filtros: Free full text, Clinical Study, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial, in the last 10 years, Humans, no obstante, se observa que en estos registros el uso de prebióticos o probióticos son aplicados en otras patologías, por lo que se adiciona a la herramienta una pregunta para descartar estos artículos, en específico, que los sujetos solo padezcan cáncer, también en un preanálisis de los artículos se observa que aunque se utilizan pre y/o probióticos en individuos con cáncer, el objetivo principal del estudio no es disminuir marcadores tumorales o ejercer un efecto preventivo de la oncogénesis, si no que su utilización es para disminuir síntomas asociados a la patología o síntomas generados por los tratamientos de la misma, sin embargo, en algunas investigaciones pese a que su objetivo principal difiere con el objetivo general de esta revisión, sus resultados reportan una disminución de factores

promotores del cáncer, como el restablecimiento de la eubiosis intestinal, la producción de metabolitos no tóxicos o disminución del estado inflamatorio generado directa o indirectamente por una microbiota disbiótica, por lo que también se adjunta una pregunta al cuestionario para verificar si dentro de los resultados de las unidades de análisis se indica algún factor preventivo contra el cáncer mediante el uso de pre y/o probióticos.

Los indicadores de las variables se modificaron con el objetivo de poder extraer datos que demuestren el efecto antitumoral y/o preventivo de la eubiosis intestinal a través de los bióticos o así mismo, la reducción de marcadores, metabolitos o bacterias promotoras del cáncer a través de los pre y/o probióticos.

3.8 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.8.1 Revisión sistemática

Para la realización de la presente investigación se hace uso de la declaración PRISMA, la cual consta de 27 ítems de verificación los cuales determinan el cumplimiento de la revisión sistemática, junto con la “Guía Metodológica Para Trabajos Finales de Graduación” de la Universidad Hispanoamericana.

Para fundamentar la investigación se realizó una exhaustiva búsqueda y revisión bibliográfica de evidencia científica que incluye artículos científicos originales, ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorizados, ensayos aleatorizados cruzados, ensayos clínicos aleatorizados por conglomerados, ensayos clínicos controlados no aleatorizados, reportes de casos y serie de casos, estudios cohorte, ensayos no controlados estudios transversales, estudios pre-post, estudios de casos/controles y observacionales, que relacionen la influencia de los pre y/o probióticos sobre la composición de la microbiota intestinal y su estado eubiótico y como estos pueden desempeñar una función preventiva sobre el cáncer.

3.8.2 Búsqueda y recolección de datos

La recolección de datos se ejecuta en 2 fases. La primera fase consiste en la búsqueda de los objetos de estudio o unidades de análisis en las distintas bases de datos elegidas, las cuales son BVS, Frontiers, Google Scholar, MDPI, Nature, PubMed y ScienceDirect, se utilizan las palabras claves definidas anteriormente (Tabla 2) junto con los operadores booleanos para establecer las ecuaciones o estrategias de búsquedas, además se aplican los filtros o límites que

permite cada base de datos, con el fin de obtener artículos científicos más a fines para la investigación, de la Tabla 4 a la 10 se observan la secuencias ejecutadas en este proceso/fase.

Tabla 4. Estrategia de búsqueda en BVS

| Fecha de búsqueda | Secuencia/Ecuación de búsqueda | Límites/Filtros |
|-------------------|---|---|
| 20/02/2023 | (Eubiosis) AND (Prebiotics) OR (Probiotics) AND (Cancer) AND NOT (Systematic review) AND NOT (Meta analysis) AND NOT (Study protocol) | Texto completo. Años: 2013-2023. Palabras clave en el título. |
| 20/02/2023 | (Eubiosis) AND (Cancer) AND NOT (Systematic review) AND NOT (Meta analysis) AND NOT (Study protocol) | Texto completo. Años: 2013-2023. Palabras clave en el título. |
| 20/02/2023 | (Gut microbiota) AND (Prebiotics) OR (Probiotics) AND (Cancer) AND NOT (Systematic review) AND NOT (Meta analysis) AND NOT (Study protocol) | Texto completo. Años: 2013-2023. Palabras clave en el título. |
| 20/02/2023 | (Prebiotics) OR (Probiotics) AND (Cancer) AND NOT (Systematic review) AND NOT (Meta analysis) AND NOT (Study protocol) | Texto completo. Años: 2013-2023. Palabras clave en el título. |

Fuente: Elaboración propia, 2023.

Tabla 5. Estrategia de búsqueda en Frontiers

| Fecha de búsqueda | Secuencia/Ecuación de búsqueda | Límites/Filtros |
|-------------------|--|--|
| 21/02/2023 | (Eubiosis) AND (Prebiotics) OR (Probiotics) AND (Cancer) | Tipo: Clinical trial Palabras clave en el título. |
| 21/02/2023 | (Eubiosis) AND (Cancer) AND NOT (Systematic review) AND NOT (Meta analysis) AND NOT (Study protocol) | Tipo: Clinical trial Palabras clave en el título. |

Fuente: Elaboración propia, 2023.

Tabla 6. Estrategia de búsqueda en Google Scholar

| Fecha de búsqueda | Secuencia/Ecuación de búsqueda | Límites/Filtros |
|-------------------|---|--|
| 21/02/2023 | "Eubiosis" +"Prebiotics" OR"Probiotics" +"Cancer" +"Clinical trial" OR"Randomized" -"Meta-analysis" -"Systematic review" - "Mice" -"Rats" -"Mouse" -"Fish" -"Chicken" -"Rabbit" -"Dogs" | Años: 2013-2023. Palabras clave en el título. |
| 21/02/2023 | "Cancer" +"Prebiotics" OR"Probiotics" +"Clinical trial" OR"Randomized" -"Meta- analysis" -"Systematic review" -"Mice" - "Rats" -"Mouse" -"Fish" -"Chicken" - "Rabbit" -"Dogs" | Años: 2013-2023. Palabras clave en el título. |
| 21/02/2023 | "Gut microbiota" +"Cancer" +"Clinical trial" OR"Randomized" -"Meta-analysis" - "Systematic review" -"Mice" -"Rats" - "Mouse" -"Fish" -"Chicken" -"Rabbit" - "Dogs" | Años: 2013-2023. Palabras clave en el título. |

Fuente: Elaboración propia, 2023.

Tabla 7. Estrategia de búsqueda en MDPI

| Fecha de búsqueda | Secuencia/Ecuación de búsqueda | Límites/Filtros |
|-------------------|--|--|
| 21/02/2023 | Eubiosis AND Prebiotics OR Probiotics AND Cancer AND Clinical trial | Años: 2013-2023. Palabras clave en el título. |
| 21/02/2023 | Cancer AND Prebiotics OR Probiotics AND Clinical trial | Años: 2013-2023. Palabras clave en el título. |

| | | |
|------------|--|--|
| 21/02/2023 | Gut microbiota AND Cancer AND Clinical trial | Años: 2013-2023. Palabras clave en el título. |
|------------|--|--|

Fuente: Elaboración propia, 2023.

Tabla 8. Estrategia de búsqueda en Nature

| Fecha de búsqueda | Secuencia/Ecuación de búsqueda | Límites/Filtros |
|-------------------|---|---|
| 21/02/2023 | Eubiosis AND Prebiotics OR Probiotics AND Cancer AND Clinical trial | Journal: Scientific report. Tipo: Research. Años: 2013-2023. Palabras clave en el título. Acceso al texto completo. |
| 21/02/2023 | Cancer AND Prebiotics OR Probiotics AND Clinical trial | Journal: Scientific report. Tipo: Research. Años: 2013-2023. Palabras clave en el título. Acceso al texto completo. |
| 21/02/2023 | Gut microbiota AND Cancer AND Clinical trial | Journal: Scientific report. Tipo: Research. Años: 2013-2023. Palabras clave en el título. Acceso al texto completo. |

Fuente: Elaboración propia, 2023.

Tabla 9. Estrategia de búsqueda en PubMed

| Fecha de búsqueda | Secuencia/Ecuación de búsqueda | Límites/Filtros |
|-------------------|--|---|
| 21/02/2023 | ((Eubiosis) AND (Prebiotics)) OR (Probiotics) AND (Cancer) | Tipo: Case reports, Clinical study, Clinical trial, Controlled clinical trial, Observational study, Randomized controlled trial. Años: 2013-2023. Especies: Humanos. Palabras clave en título y abstract. Acceso al texto completo. |
| 21/02/2023 | ((Cancer) AND (Prebiotics)) OR (Probiotics) | Tipo: Case reports, Clinical study, Clinical trial, Controlled clinical trial, Observational study, Randomized controlled trial. Años: 2013-2023. Especies: Humanos. Palabras clave en título. Acceso al texto completo. |
| 21/02/2023 | ("Gut microbiota") AND (Cancer) | Tipo: Case reports, Clinical study, Clinical trial, Controlled clinical trial, Observational study, Randomized controlled trial. Años: 2013-2023. Especies: Humanos. Palabras clave en título. Acceso al texto completo. |

Fuente: Elaboración propia, 2023.

Tabla 10. Estrategia de búsqueda en ScienceDirect

| Fecha de búsqueda | Secuencia/Ecuación de búsqueda | Límites/Filtros |
|-------------------|--|---|
| 23/02/2023 | Eubiosis AND (Prebiotics OR Probiotics) AND Cancer -Mice -Rats -Mouse -Poultry -Lambs -Pigs -Fish -Porcine -"Meta-analysis" -"Systematic review" -"Protocol Study" -"Pilot Study" | Texto completo. Años: 2013-2023. Palabras clave en el título. |
| 23/02/2023 | Eubiosis AND (Prebiotics OR Probiotics) -Mice -Rats -Mouse -Poultry -Lambs -Pigs -Fish -Porcine -"Meta-analysis" -"Systematic review" -"Protocol Study" -"Pilot Study" | Texto completo. Años: 2013-2023. Palabras clave en el título. |
| 23/02/2023 | Cancer AND (Prebiotics OR Probiotics) -Mice -Rats -Mouse -Poultry -Lambs -Pigs -Fish -Porcine -"Meta-analysis" -"Systematic review" -"Protocol Study" -"Pilot Study" | Texto completo. Años: 2013-2023. Palabras clave en el título. |
| 23/02/2023 | Gut Microbiota AND (Prebiotics OR Probiotics) AND Cancer AND ("Clinical trial" OR Randomized) -Mice -Rats -Mouse -Poultry -Lambs -Pigs -Fish -Porcine -"Meta-analysis" -"Systematic review" -"Protocol Study" -"Pilot Study" | Texto completo. Años: 2013-2023. Palabras clave en el título. |

Fuente: Elaboración propia, 2023.

La Tabla 11 ilustra las unidades de análisis obtenidas después de ser doblemente filtradas.

Tabla 11. Resultados del primer y segundo filtrado

| Base de datos | Resultados obtenidos a través de las palabras claves y primer filtrado | Resultados obtenidos a través del segundo filtrado | Artículos incluidos |
|----------------------|---|---|----------------------------|
| BVS | 152 | 5 | 5 |
| Frontiers | 2 | 0 | 0 |
| Google Scholar | 22 | 0 | 0 |
| MDPI | 28 | 0 | 0 |
| Nature | 11 | 0 | 0 |
| PubMed | 291 | 5 | 5 |
| ScienceDirect | 6 | 1 | 1 |
| Otros | 1 | 1 | 1 |

Fuente: Elaboración propia, 2023.

Los resultados del primer filtrado se obtienen al ejecutar la ecuación de búsqueda y aplicar los criterios y/o límites que permiten las bases de datos, esto basados en ciertos puntos de los criterios de inclusión y exclusión, como lo son los años o fecha de publicación, establecidos en máximo 10 años de antigüedad (2013-2023), el tipo de especie en el que se realizan los estudios (humanos), el acceso al texto completo y el tipo de estudio (fuentes primarias), es necesario aclarar que algunas bases de datos no permiten la aplicación de estos filtros de manera automática, pero, se pueden especificar a través de la ecuación y caja de búsqueda haciendo a su vez uso de los operadores booleanos “AND”, “OR”, “NOT”, “+”, “&”, “-“. En el caso de “Nature” se hace uso del filtro “Journal” y se especifica en “Scientific Report”, esto permite rechazar registros pertenecientes a otras ramas o áreas de ciencia que no son afines a la investigación.

3.8.3 Selección de unidades de análisis

La selección de los estudios aptos para la realización y ejecución de la investigación se hace a través de la aplicación de un cuestionario (Anexo 2).

Este cuestionario se aplica después del primer filtrado automatizado que permiten las bases de datos, en total se examinaron 445 artículos y la herramienta para la inclusión de artículos se aplicó sobre el título y el abstract, en total se rechazaron 433 estudios, las razones se aprecian en la figura 3, finalmente 12 artículos son los que cumplen con las preguntas/criterios del cuestionario, la cantidad de registros incluidos de cada base de datos se observa en la Tabla 11.

3.9 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS

Para llevar a cabo la organización de los datos, se crean 3 modelos de tablas de en Excel, el primer modelo se basa en la identificación de las primeras unidades de análisis, así como también su primer filtrado, este primer instrumento consta de nombre de base de datos, fecha de búsqueda, ecuación de búsqueda, cantidad de registros inidentificados, límites, filtro #1, subtotal de registros, filtro #2, subtotal de registros, total de registros descartados por herramientas de automatización y total de registros para examinar, este primer modelo se replica en 7 hojas, cada hoja representa una base de datos donde se realiza la búsqueda de evidencia (Anexo 1). El segundo modelo consiste en solo una hoja la cual contiene el registro de todos los artículos que aprobaron el filtrado anterior, en este modelo se aplica el filtrado manual sobre el título y el abstract, el cual consta de un cuestionario con 8 preguntas, cada pregunta tiene como valor un punto, por lo tanto para que los estudios avancen a la siguiente fase deben de sumar 8 puntos, las tabla está confeccionada por Nombre de base de datos, # artículo, título, ¿duplicado? ¿acceso real al texto? ¿idioma inglés o español? ¿Tipo de estudio (fuente primaria)? ¿Especie

(humanos)? ¿Solo padecen cáncer? ¿Informa sobre la modulación de la microbiota a través de los bióticos? ¿Hay evidencia de actividad antitumoral a través de la microbiota o bióticos? ¿Hay presencia de al menos un indicador?, puntaje, estado y el motivo de exclusión (Anexo 2).

Finalmente la última hoja/modelo contiene los datos que se extraen de los artículos científicos que superen el segundo filtrado y por consiguiente cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, el interés de estos datos provienen de las variables e indicadores especificados en la Tabla 3, este último instrumento está constituido por # artículo, DOI/URL, título, autor(es), año, población total, perfil sociodemográfico el cual abarca la edad promedio, el sexo, ubicación geográfica, luego la segunda variable siendo esta la microbiota intestinal con sus indicadores: Filo/Género, pared celular, tipo de muestra, la siguiente variable son los prebióticos y probióticos conformada por: Alimentos prebióticos, efecto, duración, probióticos, efecto, duración y la última variable, el efecto antitumoral engloba los indicadores: ↑Filo/Género, ↓Filo/Género, ↑Metabolitos, ↓Metabolitos, ↑Marcadores inmunes, ↓Marcadores inmunes (Anexo 3).

El contenido tabulado permite preparar la síntesis narrativa de cada hallazgo para ser luego abordada en la discusión de tesis.

CAPÍTULO IV

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

Este capítulo contiene los resultados finales extraídos de las búsquedas bibliográficas, provenientes de la selección exclusiva, analítica y crítica de artículos encontrados para la revisión de enero a mayo de 2023.

Se revisaron un total de 445 artículos científicos encontrados en 7 bases de datos distintas, posteriormente se evaluaron, con base a los criterios de inclusión y exclusión, dando como resultado 12 unidades de análisis aptos para la investigación. Los resultados o datos extraídos de estos estudios se presentarán más adelante en las Tablas 12, 13, 14, 15 y 16.

4.1.1 Características generales de los estudios

Todos los artículos recopilados para la investigación se encuentran en idioma inglés y sus publicaciones se ubican entre los años 2013 a 2023; de los 12 artículos, 5 provienen de la base de datos BVS (Biblioteca Virtual en Salud), 5 de PubMed, 1 de ScienceDirect y 1 se encontró a través del motor de búsqueda de Google.

La ubicación geográfica de los estudios no es tan variada, ya que los países donde se llevaron a cabo son: China (10), Corea del Sur (1) y Suecia (1) y los diseños de las investigaciones son de tipo: prospectivo aleatorizado controlado (3), doble ciego, controlado y aleatorizado (9), por otro lado, solo 2 de los estudios utilizaron alimentos prebióticos en la intervención, mientras que los 10 restantes suministraron distintas cepas probióticas a los pacientes.

El total de individuos que participaron en los ensayos es de 1017, los rangos de edad se ubican entre los 50 y 77 años. Con respecto al sexo, todos los estudios incluyen ambas poblaciones y la distribución según su tipo es de 559 hombres y 458 mujeres. Los tipos de cáncer presentes en

los estudios son de tipo colorrectal (6), gástrico (2), cuello y cabeza/nasofaríngeo (2), hígado (1) y pulmón (1).

Para evaluar la microbiota intestinal de los participantes, los investigadores utilizan distintas técnicas 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), dichos protocolos son los que permiten obtener los resultados asociados a los indicadores propuestos en las variables de investigación.

4.1.2 Estudios incluidos en la investigación

A continuación, en las tablas 12, 13, 14, 15 y 16 se describen los resultados obtenidos de los objetos de estudio, la tabla 12 presenta las características sociodemográficas de la población oncológica y la tabla 13 ilustra la composición de la microbiota intestinal presente en ellos, la tabla 14 detalla los suplementos prebióticos o probióticos utilizados en el estudio y su efecto sobre la microbiota intestinal, la tabla 15 representa los efectos de la microbiota intestinal sana sobre la inmunidad y la tabla 16 expone los efectos de la eubiosis intestinal y su relación como inmunoterapia para el cáncer.

La tabla 12 describe las características sociodemográficas de la población en estudio, respondiendo de esta manera el objetivo específico #1 planteado en la investigación, muestra la edad media, la muestra total, la cantidad de participantes según su sexo, la ubicación geográfica donde se realizó el ensayo, así como el # y nombre del artículo.

Tabla 12. Aspectos sociodemográficos de la población con cáncer

| .Artículo # | Población (n) | Edad media | Sexo | País | Tipo de cáncer |
|--------------------|----------------------|---|---|---------------|-----------------------------------|
| 1 | 100 | G. Placebo: 62.1 ±10.5 G. Probio: 57.7 ±11.9 | Masculino = 53 (n) Femenino = 47 (n) | China | Colorrectal |
| 2 | 60 | G. Placebo: 61.03 ±7.02 G. Probio: 60.10 ±10.37 | Masculino = 32 (n) Femenino = 28 (n) | Corea del Sur | Colorrectal |
| 3 | 41 | G. Placebo: 54 ±8.35 G. Probio: 57 ±8.75 | Masculino = 30 (n) Femenino = 11 (n) | China | Pulmonar |
| 4 | 100 | G. Placebo: 64 G. Probio: 60 | Masculino = 50 (n) Femenino = 50 (n) | China | Gástrico |
| 5 | 22 | G. Placebo: 68 ±7.3 G. Probio: 65 ±9.6 | Masculino = 12 (n) Femenino = 10 (n) | China | Colorrectal |
| 6 | 70 | G. Placebo: 51.70 ±11.21 G. Probio: 52.61 ±10.56 | Masculino = 22 (n) Femenino = 48 (n) | China | Cuello y Cabeza (Nasofaríngeo) |
| 7 | 134 | G. Placebo: 61.22 ±16.02 G. Probio: 63.98 ±18.08 | Masculino = 70 (n) Femenino = 64 (n) | China | Hígado |
| 8 | 140 | G. Placebo: 60.29 ±9.54 G. Probio: 62.62 ±9.62 | Masculino = 90 (n) Femenino = 50 (n) | China | Colorrectal |
| 9 | 93 | G. Placebo: 50.40 ±10.25 G. Probio: 51.69 ±9.79 | Masculino = 58 (n) Femenino = 35 (n) | China | Cuello y Cabeza (Nasofaríngeo) |
| 10 | 92 | G. Placebo: 64.42 ±9.58 G. Probio: 66.04 ±8.85 | Masculino = 58 (n) Femenino = 34 (n) | China | Gástrico |
| 11 | 150 | G. Placebo: 68.28 ±12.41 G. Probio: 66.06 ±11.02 | Masculino = 78 (n) Femenino = 72 (n) | China | Colorrectal |

12

15

G. Placebo: 63
G. Probio: 77Masculino = 6 (n)
Femenino = 9 (n)

Suecia

Colorrectal

Fuente: Elaboración propia, 2023

La tabla 13 detalla los taxones (filos y géneros) principales presentes en la microbiota intestinal de pacientes oncológicos, así como la reacción a la tinción de su pared celular y la fuente de donde se obtuvo la muestras, también incluye otros elementos como el # y título del artículo, dicha tabla representa el contenido del objetivo específico #2.

Tabla 13. Composición de la microbiota intestinal de pacientes con cáncer

| Artículo # | Título | Filo/Género | Pared celular (Gram) | Muestra |
|--------------------------------------|---|---|----------------------|---------|
| 1 | Postoperative Probiotics Administration Attenuates Gastrointestinal Complications and Gut Microbiota Dysbiosis Caused by Chemotherapy in Colorectal Cancer Patients | <i>Actinobacteria / Bifidobacterium</i> | + | Heces |
| | | <i>Actinobacteria / Collinsella</i> | + | |
| | | <i>Bacteroidetes / Bacteroides</i> | + | |
| | | <i>Bacteroidetes / Prevotella</i> | - | |
| | | <i>Firmicutes / Blautia</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes / Faecalibacterium</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes / Lactobacillus</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes / Megamonas</i> | - | |
| | | <i>Firmicutes / Parvimonas</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes / Peptostreptococcus</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes / Phascolarctobacterium</i> | - | |
| | | <i>Firmicutes / Roseburia</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes / Ruminococcus</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes / Streptococcus</i> | + | |
| | | <i>Fusobacteriota / Fusobacterium</i> | - | |
| | | <i>Proteobacteria / Sutterella</i> | - | |
| <i>Verrucomicrobia / Akkermansia</i> | - | | | |

| | | | | |
|---|---|---|--|---------|
| 2 | Effects of Probiotics on the Symptoms and Surgical Outcomes after Anterior Resection of Colon Cancer (POSTCARE): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial | <i>Actinobacteria / Bifidobacterium</i> <i>Bacteroidetes / Alistipes</i> <i>Bacteroidetes / Prevotella</i> <i>Bacteroidetes / Parabacteroides</i> <i>Bacteroidetes / Porphyromonas</i> <i>Firmicutes / Erysipelothrix</i> <i>Firmicutes / Lactobacillus</i> <i>Firmicutes / Veillonella</i> <i>Fusobacteriota / Fusobacterium</i> <i>Verrucomicrobia / Akkermansia</i> | + - - - - + + - - - | Heces |
| 3 | Effects of probiotics on chemotherapy in patients with lung cancer | <i>Actinobacteria / Bifidobacterium</i> <i>Bacteroidetes / Prevotella</i> <i>Firmicutes / Blautia</i> <i>Firmicutes / Faecalibacterium</i> <i>Firmicutes / Megamonas</i> <i>Firmicutes / Phascolarctobacterium</i> <i>Firmicutes / Roseburia</i> <i>Firmicutes / Ruminococcus</i> <i>Firmicutes / Subdoligranulum</i> <i>Proteobacteria / Shigella</i> | + - + + - - + + + - | Heces |
| 4 | A randomised trial of probiotics to reduce severity of physiological and microbial disorders induced by partial gastrectomy for patients with gastric cancer | <i>Actinobacteria / Rothia</i> <i>Bacteroidetes / Alistipes</i> <i>Bacteroidetes / Porphyromonas</i> <i>Bacteroidetes / Prevotella</i> <i>Firmicutes / Gemella</i> <i>Firmicutes / Peptostreptococcus</i> <i>Firmicutes / Solobacterium</i> <i>Firmicutes / Streptococcus</i> <i>Fusobacteriota / Fusobacterium</i> <i>Proteobacteria / Neisseria</i> | + - - - + + + + - - | Heces |
| 5 | Probiotics modify human intestinal mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer | <i>Actinobacteria / Rhodococcus</i> <i>Bacteroidetes / Flavobacterium</i> <i>Firmicutes / Bacillus</i> <i>Fusobacteriota / Fusobacterium</i> <i>Proteobacteria / Acinetobacter</i> <i>Proteobacteria / Comamonas</i> | + - + - - - | Biopsia |

| | | | | |
|----|---|--|---|-------|
| | | <i>Proteobacteria / Pseudomonas</i> | - | |
| | | <i>Proteobacteria / Rhizobium</i> | - | |
| | | <i>Proteobacteria / Shigella</i> | - | |
| 6 | A Phase II Randomized Clinical Trial and Mechanistic Studies Using Improved Probiotics to Prevent Oral Mucositis Induced by Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma | <i>Actinobacteria / Bifidobacterium</i> | + | Heces |
| | | <i>Bacteroidetes / Alopevotella</i> | - | |
| | | <i>Bacteroidetes / Bacteroides</i> | - | |
| | | <i>Bacteroidetes / Prevotella</i> | - | |
| | | <i>Firmicutes / Anaerostipes</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes / Faecalibacterium</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes / Lachnospira</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes / Lactobacillus</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes/Pseudobutyrvibrio</i> | - | |
| 7 | Positive regulatory effects of perioperative probiotic treatment on postoperative liver complications after colorectal liver metastases surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial | <i>Firmicutes / Staphylococcus</i> | + | ADN |
| | | <i>Proteobacteria / Escherichia coli</i> | - | |
| | | <i>Proteobacteria / Klebsiella</i> | - | |
| | | <i>Proteobacteria / Pseudomonas</i> | - | |
| 8 | Effects of prebiotics on immunologic indicators and intestinal microbiota structure in perioperative colorectal cancer patients | <i>Actinobacteria / Bifidobacterium</i> | + | Heces |
| | | <i>Bacteroidetes / Bacteroides</i> | - | |
| | | <i>Firmicutes / Bacillus</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes / Enterococcus</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes / Lactococcus</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes / Streptococcus</i> | + | |
| | | <i>Proteobacteria / Shigella</i> | - | |
| 9 | A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma | <i>Actinobacteria</i> | + | Heces |
| | | <i>Bacteroidetes</i> | - | |
| | | <i>Firmicutes</i> | + | |
| | | <i>Proteobacteria</i> | - | |
| 10 | <i>Clostridium butyricum</i> potentially improves inflammation and immunity through alteration of the microbiota and metabolism of gastric cancer patients after gastrectomy | <i>Actinobacteria / Bifidobacterium</i> | + | Heces |
| | | <i>Bacteroidetes / Bacteroides</i> | - | |
| | | <i>Bacteroidetes / Prevotella</i> | - | |
| | | <i>Firmicutes / Faecalibacterium</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes / Gemmiger</i> | - | |
| | | <i>Firmicutes / Lactobacillus</i> | + | |

| | | | | |
|----|---|---|---|----------|
| | | <i>Firmicutes / Phascolarctobacterium</i> | - | |
| | | <i>Firmicutes / Ruminococcus</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes / Streptococcus</i> | + | |
| | | <i>Fusobacteriota / Fusobacterium</i> | - | |
| | | <i>Proteobacteria / Sutterella</i> | - | |
| | | <i>Verrucomicrobia / Akkermansia</i> | - | |
| 11 | The effects of perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial | <i>Firmicutes / Staphylococcus</i> | + | ADN |
| | | <i>Proteobacteria / Escherichia coli</i> | - | |
| | | <i>Proteobacteria / Klebsiella</i> | - | |
| | | <i>Proteobacteria / Pseudomonas</i> | - | |
| 12 | Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention | <i>Actinobacteria / Coriobacteriaceae</i> | + | Tejido |
| | | <i>Bacteroidetes / Barnesiellaceae</i> | - | Tumoral, |
| | | <i>Bacteroidetes / Odoribacter</i> | - | heces y |
| | | <i>Bacteroidetes / Prevotella</i> | - | mucosa |
| | | <i>Bacteroidetes / Rikenellaceae</i> | - | |
| | | <i>Espiroquetota / Treponema</i> | - | |
| | | <i>Euryarchaeota / Methanobrevibacter</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes / Bulleidia</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes / Christensenella</i> | - | |
| | | <i>Firmicutes / Clostridium</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes / Mogibacteriaceae</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes / Oscillospira</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes / Parvimonas</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes / Peptostreptococcus</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes / Ruminococcus</i> | + | |
| | | <i>Firmicutes / Selenomonas</i> | - | |
| | | <i>Firmicutes / Streptococcus</i> | + | |
| | | <i>Fusobacteriota / Fusobacterium</i> | - | |
| | | <i>Proteobacteria / Campylobacter</i> | - | |
| | | <i>Proteobacteria / Pseudomonadaceae</i> | - | |

Fuente: Elaboración propia, 2023.

La tabla 14 responde el objetivo específico #3 y detalla los componentes utilizados en la intervención, suplementos prebióticos y/o probióticos así como también la duración de la ingesta de los mismos, su dosis y los efectos sobre la microbiota intestinal de los pacientes con cáncer, además del # de artículo

Tabla 14. Efectos de los alimentos prebióticos y/o cepas probióticas utilizadas en la intervención sobre la microbiota intestinal

| Artículo # | Suplemento prebiótico | Dosis | Suplemento probiótico | Dosis | Duración | Abundancia cuantitativa Filos (cantidad de géneros) | |
|------------|-----------------------|---|--|-----------|--|--|---|
| | | | | | | ↑ | ↓ |
| 1 | No utiliza | Combinación: <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>Bacillus cereus</i> | B. infantis, L. acidophilus y E. faecalis: 0,5x10 ⁶ B. cereus: 0,5x10 ⁵ | 6 semanas | Actinobacteria (1) Bacteroidetes (1) Firmicutes (1) Verrucomicrobia (1) | Bacteroidetes (1) Firmicutes (8) Fusobacteriota (1) | |
| 2 | No utiliza | Combinación: <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , y <i>Lactobacillus plantarum</i> | B. lactis: 1x10 ⁸ CFU L. casei y L. plantarum: 5x10 ⁷ CFU | 4 semanas | Actinobacteria (1) Bacteroidetes (1) Firmicutes (3) Verrucomicrobia (1) | Bacteroidetes (3) Fusobacteriota (1) | |
| 3 | No utiliza | <i>Clostridium butyricum</i> | 1260mg/día (3 tabletas/día, C/U = 420mg) | 3 semanas | Bacteroidetes (1) Firmicutes (6) | Actinobacteria (1) Firmicutes (2) Proteobacteria (1) | |
| 4 | No utiliza | Combinación: <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>Bacillus cereus</i> | >10 ⁶ CFU | 6-7 días | Bacteroidetes (3) Firmicutes (2) Fusobacteriota (1) Verrucomicrobia (1) | Firmicutes (4) | |
| 5 | No utiliza | Combinación: <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Enterococcus faecalis</i> | 6x10 ⁶ CFU | 5 días | Actinobacteria (1) Firmicutes (2) | Firmicutes (2) Fusobacteriota (1) Proteobacteria (1) | |

| | | | | | | | |
|----|--|-------|--|--|--------------|--|---|
| | | | | | | Proteobacteria (4) | |
| 6 | No utiliza | | Combinación: <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> , <i>Bifidobacterium animalis subsp. Lactis</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> y <i>Lactobacillus acidophilus</i> | 2x10 ⁹ CFU | 7 semanas | Firmicutes (5) | Actinobacteria (1) Bacteroidetes (3) |
| 7 | No utiliza | | Combinación: <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium longum</i> | 2,6x10 ¹⁴ CFU | 16 días | | Firmicutes (1) Proteobacteria (1) |
| 8 | Fructooligosacáridos, xilooligosacáridos, polidextrosa y dextrina resistente | 30g | No utiliza | | 7 días | Actinobacteria (1) Proteobacteria (1) | Bacteroidetes (1) Firmicutes (4) |
| 9 | No utiliza | | Combinación: <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus lactis</i> y <i>Enterococcus faecium</i> | 6 cápsulas/día | 7 semanas | Bacteroidetes Proteobacteria | Actinobacteria Firmicutes |
| 10 | No utiliza | | <i>Clostridium butyricum</i> | 1,5x10 ⁷ CFU | 3 semanas | Bacteroidetes (1) Firmicutes (2) | Actinobacteria (1) Firmicutes (1) Termodesulfobacteria (1) |
| 11 | No utiliza | | Combinación: <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium longum</i> | 2,6x10 ¹⁴ CFU | 16 días | | Firmicutes (1) Proteobacteria (1) |
| 12 | Inulina | 0,63g | Combinación: <i>Bifidobacterium lactis</i> y <i>Lactobacillus acidophilus</i> | B. lactis: 1,4x10 ¹⁰ CFU L. acidophilus: 7x10 ⁹ CFU | 31 días | Actinobacteria (1) Bacteroidetes (2) Firmicutes (5) | Bacteroidetes (1) Firmicutes (1) Fusobacteriota (1) Proteobacteria |

Fuete: Elaboración propia, 2023.

La tabla 15, presenta los efectos que generados por la microbiota eubiótica sobre el sistema inmune a través de la producción de metabolitos y aumento o disminución de marcadores inmunes, contrastando así estos datos con el cuarto objetivo específico.

Tabla 15. Efectos moduladores de la microbiota intestinal sobre la inmunidad

| Artículo # | Metabolitos | | Marcadores inflamatorios/inmunes | |
|------------|-------------|--|--|--|
| | | ↑ | ↑ | ↓ |
| 1 | - | Ácido acético Ácido butírico/butirato Ácido propiónico | - | - |
| 2 | - | - | Linfocitos Plaquetas | Glóbulos blancos Neutrófilos Monocitos Zonulina INF- γ (Interferón gamma) TNF α (Factor de necrosis tumoral) IL-6 IL-10 |
| 3 | - | - | LMR (Ratio linfocitos a monocitos) | PLR (Ratio plaquetas a linfócitos) NLR (Ratio neutrófilos a linfócitos) IgE |
| 4 | - | - | Linfocitos Albúmina Proteína total | Leucocitos |
| 5 | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | T CD3+ T CD4+ T CD8+ |
| 7 | - | - | - | Zonulina Endotoxina |
| 8 | - | - | IgG IgM IgA T CD3 + T CD8 + | - |

| | | | |
|----|--|---|---|
| | | T CD19 + | |
| 9 | - | T CD3 + T CD4 + T CD8 + Hemoglobina Linfocitos | - |
| 10 | Ácido acético Ácido propiónico Ácido butírico Ácido isobutírico | IgA IgG IgM T CD3 + T CD4 + Linfocitos Proteína total Albúmina | Leucocitos Neutrófilos IL-1 β IL-6 FNT- α T CD8 + |
| 11 | - | - | Zonulina p38 MAPK |
| 12 | - | - | - |

Fuente: Elaboración propia, 2023.

La tabla 16 presenta los efectos correlacionados de la eubiosis intestinal influenciada por los bióticos sobre mecanismos inhibidores del desarrollo de cáncer y por consecuente su posible uso como inmunoterapia, la tabla incluye los efectos taxonómicos, la influencia sobre los metabolitos producidos por la microbiota, los cambios en los indicadores inmunes y el # de artículo, finalmente esta tabla responde al último objetivo específico de la investigación.

Tabla 16. Influencia de la eubiosis como inmunoterapia oncológica

| Artículo # | Taxonomía/microbiota | Metabolitos | Indicadores Inmunes |
|------------|--|--|---------------------|
| 1 | La ingesta de probióticos restauró la disbiosis intestinal al ↓ la abundancia relativa | Los niveles de los principales AGCC ↑ por el enriquecimiento de géneros como | |

| | | | |
|---|--|--|---|
| | de taxones patógenos como <i>Fusobacterium</i> , <i>Sutterella</i> y <i>Megamonas</i> y fomentar el equilibrio de bacterias positivas como los géneros <i>Roseburia</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Blautia</i> y <i>Bifidobacterium</i> . | <i>Phascolarctobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> y <i>Roseburia</i> , mejorando la respuesta inmunitaria sistémica, inhibiendo la reacción inflamatoria intestinal y recuperando de la homeostasis intestinal de los pacientes. | |
| 2 | ↓ la abundancia de bacterias patógenas/cancerígenas como <i>Fusobacterium</i> , <i>Alloprevotella</i> y <i>Porfiromonas</i> y ↑ de géneros beneficiosos y protectores como <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> y <i>Akkermansia</i> . | | Las bacterias beneficiosas se correlacionan con una ↓ a niveles normales de biomarcadores como glóbulos blancos, neutrófilos y zonulina, esta última está asociada a la disfunción de la permeabilidad intestinal, por otro lado, las bacterias negativas ↑ marcadores inflamatorios como IL-10 e IFN- γ . |
| 3 | Géneros beneficiosos que incluyen <i>Lactobacillus</i> y la mayoría de los géneros que producen ácidos grasos de cadena corta, incluidos <i>Faecalibacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Blautia</i> y <i>Roseburia</i> se ↑ gracias al probiótico, mientras que patógenas como <i>E. Shigella</i> , <i>Megamonas</i> ↓. | | La respuesta inflamatoria sistémica mejoró por el enriquecimiento de bacterias beneficiosas. |
| 4 | La combinación de probióticos ↓ en gran medida la proporción de <i>Firmicutes</i> y géneros patógenos como <i>Streptococcus</i> , lamentablemente también se vio afectado el <i>Lactobacillus</i> , pero, mejoró otras cepas beneficiosas como <i>Bacteroides</i> , <i>Faecalibacterium</i> y <i>Akkermansia</i> , lo que restauró la microbiota de los pacientes. | | La calidad de vida de los pacientes mejoró al ↓ el estado inflamatorio y mejorar la inmunidad de los mismos. |
| 5 | El tratamiento con probióticos generó una ↓ importante de taxones patógenos como <i>Fusobacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Comamonas</i> y <i>Fusobacterium</i> | | |
| 6 | El cóctel de probióticos ↑ la abundancia de <i>Firmicutes</i> y ↓ la abundancia de | | El impacto negativo de los tratamientos contra el cáncer en la inmunidad se |

- Bacteroidetes* y *Actinobacteria* al nivel normal, lo que indica que el cóctel de probióticos restauró la disbiosis intestinal en pacientes con cáncer de nasofaringe.
- 7 La combinación probiótica ↓ las bacterias patógenas en sangre en como *E. coli* y *Staphylococcus*.
- 8 Géneros como *Bacteroides*, *Enterococcus* y *Streptococcus* están enriquecidos en adenomas colorrectales, los prebióticos ↓ su abundancia y ↑ bacterias relacionadas con la salud intestinal como las *Bifidobacterium*.
- 9 La administración de la combinación de probióticos restauró notablemente la diversidad microbiana, además al mantener la homeóstasis de la misma mejora en gran medida la eficacia y ↓ la toxicidad de los agentes quimio/radioterapéuticos.
- 10 La suplementación ↑ la abundancia de taxones beneficiosos como *Bacteroides*, *Faecalibacterium* y *Gemmiger*, mientras que las bacterias dañinas como *Streptococcus*, *Desulfovibrio* y *Actinomyces* ↓. La producción de ácido acético, propiónico, butírico, isobutírico y valérico ↑ significativamente, los cuales se correlaciona positivamente con indicadores de inmunidad.
- 11 La tasa de presencias bacterianas positivos en sangre, vías centrales y esputo ↓ al suministrar probióticos, lo que indica que en estos ↓ la traslocación bacteriana.
- atenuaron, además de mejoraron en gran medida la tasa de reducción de células T CD3+, T CD4+ y T CD8+ lo que modula la inmunidad contra el cáncer.
- La concentración de zonulina sérica ↓, lo que se relaciona con una menor probabilidad de septicemia debido a una baja presencia de endotoxinas en sangre.
- Los niveles de IgG, IgM, IgG, IgA, linfocitos B totales (CD19+) y células T supresoras/citotóxicas (CD3+ CD8+) ↑ significativamente, mejorando las funciones del sistema inmunitario al estimular selectivamente el crecimiento de *Bifidobacterium* y otras bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta.
- El número de células T CD3+, T CD4+ y T CD8+ ↑, lo que beneficia la inmunidad, la respuesta inmunitaria frente a patógenos y la erradicación de células mutantes.
- La expresión de IL-1, IL-6, TNF- α y T CD8+ ↓ significativamente, por otro lado ↑ IgA, IgG, IgM, T CD3+, TCD4+, lo que inhibió la respuesta inflamatoria y mejoró la inmunidad.
- La permeabilidad intestinal mejoró al ↓ la concentración de zonulina sérica y al ↓ la expresión del mitógeno p38 MAPK.

- 12 Los taxones *Firmicutes*, *Clostridiales* productores de butirato, *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Roseburia* y *Lachnospira* ↑ por el consumo de probióticos, mientras que los taxones asociados al CCR *Fusobacterium* y *Peptostreptococcus* ↓

Fuente: Elaboración propia, 2023.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN/EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS

La siguiente sección se basa en la discusión e interpretación de resultados de los 12 artículos incluidos en la revisión sistemática, enfocada en explicar el uso como inmunoterapia oncológica atribuida a una microbiota saludable (eubiosis) influenciada por el consumo de suplementos pre y/o probióticos.

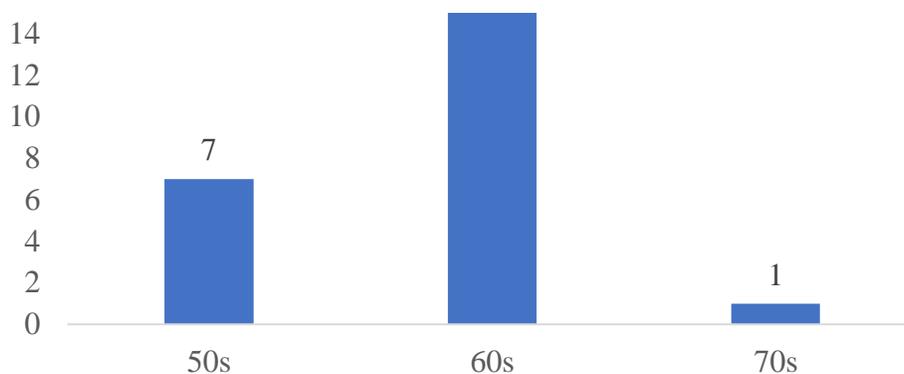
Con el fin de presentar la información de una manera ordenada, la discusión se divide en 5 apartados, los cuales responden a los objetivos específicos establecidos en el punto 1.3.2 de la investigación.

5.1.1 Aspectos sociodemográficos

Los 12 ensayos incluidos en la investigación contienen participantes/grupos con edades variadas, sin embargo, estas oscilan entre los 50 y 77 años, teniendo como media los 61 años, en la Ilustración 4 se puede apreciar las edades de los grupos agrupadas en 3 décadas. Como bien se conoce, existen factores de riesgo asociados al desarrollo del cáncer en general, uno de ellos es la edad; Wu et al. (2018) indican que el envejecimiento, y por ende el deterioro de diversas funciones, representa un riesgo para padecer cáncer de cualquier tipo, detalle similar se puede apreciar en el artículo de Laconi et al. (2020) donde destacan que el 90% de los cánceres se diagnostican en personas mayores de 50 años y en concordancia con Estapé (2017), datos del Ministerio de Salud (2019), se puede decir que el riesgo, para cualquier tipo de cáncer, aumenta exponencialmente conforme la edad.

Edades de los grupos agrupadas por décadas
(n = 24)

Ilustración 4. Edades de los grupos agrupados por décadas.



Fuente: Elaboración propia, 2023.

El cáncer es una patología maligna que impacta tanto a hombres como mujeres, dato que se corrobora con la población/muestra de los artículos de la investigación y que concuerda con Tárrega et al. (2017) al mencionar que el cáncer es un problema mundial y que este afecta a 1 de cada 3 hombres y 1 de cada 4 mujeres. C. Li et al. (2020) expresa que aunque ambos géneros pueden sufrir de este evento, existe una disparidad en su epidemiología, en donde la población masculina posee un mayor riesgo general de desarrollar dicha enfermedad y también destaca que tanto la incidencia como la mortalidad es superior a su contraparte femenina, ambas afirmaciones coinciden con los resultados de la revisión, en donde de los 1017 participantes oncológicos, 559 son hombres.

De la totalidad de unidades de análisis, 12 de estas tienen como origen China, que según datos recopilados de la IARC (2020), ocupa el puesto 65 en incidencias (204,8) y el puesto 13 (129,4) en mortalidad por cada 100.000 habitantes para el cáncer en general, esto con respecto a los

demás países registrados en la plataforma (185 países), pero, por su parte Cao et al. (2021) informa que, China está experimentando una etapa de transición del cáncer, en general, con aumentos sustanciales en nuevos casos, en parte atribuidos a una dieta y vida cambiante al estilo occidental, además, este país es el segundo en el mundo con más publicaciones científicas enfocadas en la investigación de la microbiota intestinal para diversos objetivos, entre ellos su participación en el cáncer (Yuan et al., 2021).

Con respecto a los tipos de cáncer presentes en los artículos, el más predominante es el colorrectal (6/12), seguido del gástrico (2/12), en ese mismo orden, dichas malignidades, con respecto a las incidencias ocupan el cuarto (19.5) y sexto puesto (11.1) y su mortalidad los ubican en el tercer (9) y quinto lugar (7.7) por cada 100.000 habitantes a nivel mundial (IARC, 2020).

Pese a que la predominancia en los resultados de los tipos de cáncer de la revisión no coincide con la estadística mundial, un factor que si coincide, es la disbiosis intestinal, y es que los siguientes autores en sus investigaciones para el cáncer colorrectal (Арте́мьев et al., 2022), gástrico (Castaño-Rodríguez et al., 2017), nasofaríngeo (Bartolini et al., 2021), hepático (Jiang et al., 2019) y pulmonar (Xu et al., 2020) mencionan que este estado ocasiona que el intestino pierda bacterias protectoras y se enriquezca con bacterias patógenas y cancerígenas, lo que promueve funciones asociadas con el cáncer como la angiogénesis, la pérdida de apoptosis y la proliferación celular, dicha afirmación se demuestra y explica más adelante

5.1.2 Composición de la microbiota intestinal de pacientes con cáncer

El ecosistema microbiano de los participantes oncológicos se aprecia a detalle en la Tabla 13, pero, es observable que los habitantes del “micronicho” son muy diversos lo cual es normal ya

que como menciona Fragiadakis et al. (2020), cada individuo alberga un patrón distintivo de comunidades microbianas con muchas cepas únicas que no se encuentran en otros individuos. Así mismo Álvarez et al. (2021) destaca que, los filos dominantes en personas adultas son los *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, mientras que *Proteobacterias*, *Actinobacterias*, *Fusobacteriotas* y *Verrucomicrobia* se encuentran en menor proporción, afirmación que corresponde con los resultados de la revisión, donde la abundancia relativa, según la cantidad de géneros, de cada filo corresponden a *Firmicutes* (46%), *Bacteroidetes* (19%), *Proteobacterias* (16%), *Actinobacterias* (9%), *Fusobacteriotas* (5%), *Verrucomicrobia* (3%) y otros (2%), estos datos surgen al contabilizar el total de géneros detectados (116) y por consecuente el filo al que pertenecen

En artículos como los de Lloyd-Price et al. (2019) y Zeller et al. (2014) se encuentra que pacientes con cáncer y disbiosis en su microbiota destacan por un sobrecrecimiento de *Proteobacterias* y *Fusobacteriotas* siendo ambos filos bacterias anaerobias gram negativas asociadas con diversas manifestaciones de patogenicidad. En esta revisión, ambos filos se encuentran enriquecidos en comparación con una microbiota sana.

En cuanto a la pared celular y su reacción a la tinción, las bacterias gram negativas predominan, ligeramente, con un 52%, aunque es necesario aclarar, que este dato es tomando el total de la muestra, ya que de los 116 géneros, 60 pertenecen a este tipo, en algunos artículos la proporción de dichas bacterias gram positivas es superior, sin embargo, la sobrepresencia de este tipo de microorganismos resulta en una desventaja para el huésped ya que como bien recalca Breijyeh et al. (2020), este tipo de bacterias pueden causar enfermedades graves en los humanos, mayormente esto sucede por un componente principal de sus membranas, el lipopolisacárido (LPS), elemento que al deteriorarse expone sus endotoxinas al medio induciendo respuestas

inmunitarias proinflamatorias o reacciones fisiológicas graves, como fiebre y shock séptico. Además, otro problema que generan es su resistencia a los antibióticos (Gorman & Golovanov, 2022). El género más abundante en la muestra, también pertenecientes a las bacterias gram negativas, fue *Prevotella*, estando presente en 7 de los artículos, el cual según hallazgos de Könönen et al. (2022) existe evidencia considerable de su impacto sobre el desarrollo de muchos tumores en humanos así como de infecciones clínicamente relevantes en el área de la cabeza y el cuello y los tractos gastrointestinal, respiratorio inferior y urogenital, la piel y los tejidos blandos, el sistema nervioso central y la sangre (Versalovic et al., 2011), coincidentemente varias de estas neoplasias fueron las protagonistas de los datos recopilados en la investigación. Alon-Maimon et al. (2022) también demuestra que géneros como *Fusobacterium*, *Streptococcus* y *Bacteroides* están asociados a procesos carcinogénicos, por ejemplo, *Bacteroides* puede fragmentar a E-cadherina, siendo esta una enzima supresora de tumores (Tjalsma et al., 2012), *Fusobacterium* acelera la tumorigénesis y ejerce quimioresistencia, (Rubinstein et al., 2019) (Yu et al., 2017), con respecto a *Streptococcus*, Aymeric et al. (2018) menciona que algunas de sus especies están fuertemente ligadas con el desarrollo de cáncer colorrectal. Esto encaja con lo observado en la microbiota de los pacientes con cáncer, en donde estos 3 géneros están presentes en más de un artículo, *Fusobacterium* en 6, *Streptococcus* en 5 y *Bacteroides* en 4.

5.1.3 Efectos de los pre y/o probióticos sobre la microbiota intestinal

Los suplementos probióticos que más se usan en los ensayos clínicos son *Lactobacillus* (*acidophilus*, *casei*, *lactis*, *plantarum* y *rhamnosus GG*) y *Bifidobacterium* (*lactis*, *infantis* y *longum*), los cuales representan el 45% y 29% de las bacterias suministradas (11 especies distintas) a los pacientes, lo que concuerda con lo que reporta Tojo et al. (2014) en donde el uso

de ambas cepas son las mayormente utilizadas para mantener una función intestinal saludable, revertir la disbiosis y como agentes terapéuticos para trastornos gastrointestinales y otras patologías. Además, en la investigación, el uso de estas bacterias combinadas, en menor proporción, con otras como *Enterococcus faecalis*, *Clostridium butyricum* y *Bacillus cereus*, demuestran que pueden reducir la proliferación y/o inducir la apoptosis en células de cáncer de colon o carcinomas gástricos (Ślizewska et al., 2020).

Como se mencionó anteriormente y como describe Di Pierro (2021), el LPS presente en las bacterias gram negativas son un potente inmunógeno capaz de generar respuestas inmunes muy inflamatorias, de hecho su sola presencia genera la liberación de FNT- α , IL-1 e IL-6, por lo que, generalmente una menor proporción de las mismas en la microbiota intestinal resulta favorable para el huésped. La suplementación con probióticos como intervención dietética en los pacientes provoca una remodelación del microambiente colónico, disminuyendo en promedio un 55% la presencia de taxones negativos, que incluyen géneros como *Aloprevotella*, *E. coli*, *Desulfovibrio*, *Fusobacterium*, *Prevotella* y *Shigella*, también agota bacterias como *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*, que si bien no son gram negativas, están asociadas a patogenicidad, agentes proinflamatorios y tumorigénicos (Long et al., 2019) (Holland et al., 2014).

Estos resultados concuerdan con el ensayo de Hibberd et al. (2017), en donde el suplemento probiótico con *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* redujo bacterias como *Fusobacterium* y *Streptococcus*. Así mismo Liu et al. (2023) reportan que la ingesta de *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecalis* y *Bacillus cereus* disminuyen cepas de *Prevotella*. Además, en el estudio de Deng et al. (2020) se puede observar que el filo de *Proteobacterias*, que incluye *E. coli* y *Shigella*, se reducen con la ingesta de *Bifidobacterium*,

según Cristofori et al. (2021) este mismo probiótico en combinación con *Lactobacillus* y especies de *Streptococcus*, pueden reducir *Desulfovibrio* y *Lactobacillus* puede agotar la presencia de *Staphylococcus* (Eggers et al., 2018).

Por otro lado, el enriquecimiento con bacterias gram positivas es aproximadamente de un 57%, dentro de las cuales se encuentran géneros importantes como *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Lactobacillus* y *Roseburia*, en otra revisión sistemática realizada por Wierzbicka et al. (2021) se puede apreciar que la suplementación con distintas especies de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus faecalis* y *Clostridium butyricum*, enriquece géneros positivos como *Bifidobacterium* *Lactobacillus* y *Bacillus*, las cepas probióticas como *Enterococcus faecalis* y *E. faecium* se utilizan para enriquecer su presencia en la microbiota intestinal, además estas participan en la inmunidad humoral y celular, principalmente *E. faecalis* posee un rol inmunomodulador al activar células T CD4+ y T CD8+ y linfocitos B (Krawczyk et al., 2021). Hou et al. (2020) menciona que la ingesta general de *Lactobacillus* incrementa la abundancia del mismo y también de *Roseburia* y *Faecalibacterium* en la microbiota intestinal y que la combinación de *L. acidophilus*, *B. longum* y *E. faecalis* se asocia con el enriquecimiento de bacterias de la familia *Lachnospiraceae*, dentro de las cuales se encuentran *Blautia*, *Lachnospira* y *Roseburia*.

El incremento de todas estas bacterias se relaciona con una microbiota saludable, además de que todas son productoras de AGCC, principalmente butírico, acético y propiónico, los cuales son esenciales para el mantenimiento de la fisiología del epitelio intestinal, regulando el recambio celular y las funciones de barrera, así como para modular la respuesta posterior a la estimulación inflamatoria/infecciosa, también modulan, en parte, la expresión inmune ya sea celular o

humoralmente, por lo que pueden inhibir la proliferación de células tumorales o inducir su apoptosis (X. Liu et al., 2023) (Corrêa-Oliveira et al., 2016).

En la revisión también se identifica el uso de prebióticos como suplemento dietético, aunque solo se utilizan en 2 artículos, en uno de ellos se suministra una combinación de fructooligosacáridos, xilooligosacáridos, polidextrosa y dextrina resistente y en el otro inulina junto con probióticos, en ambos casos su rol es el de ser sustratos que principalmente incrementan la abundancia de *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* y géneros de la familia *Lachnospiraceae* como *Roseburia* y *Lachnospira*, lo cual concuerda con la investigación de Udupa et al. (2018) y Vacca et al. (2020), en donde el uso de prebióticos, como los mencionados anteriormente, tuvieron influencia sobre el incremento de dichas bacterias en la microbiota intestinal.

Es necesario recordar que parte del concepto de la OMS/FAO/UNU para estos suplementos incluye la frase “son administrados en cantidades adecuadas”, por lo que hacer hincapié en las dosis suministradas a la población es importante, pero, antes de detallar este aspecto hay que mencionar que todos los pre y probióticos revirtieron la disbiosis de la microbiota, instaurando la eubiosis intestinal, a partir de este punto es como nace el principio de inmunoterapia oncológica al utilizar estos suplementos, así entonces, el género y especie que más se suministran, en cuanto a presencia y cantidad en los estudios es *L. acidophilus* (7/12), en donde se registra una dosis mínima y máxima de $0,5 \times 10^6$ UFC (1/7) hasta $2,6 \times 10^{14}$ UFC (2/7), seguido de *L. plantarum* (4/12) con 5×10^7 (1/4) hasta $2,6 \times 10^{14}$ UFC (2/4), *B. longum* (3/12) con 6×10^6 (1/3) hasta $2,6 \times 10^{14}$ UFC (2/3), *B. lactis* (2/12) con 1×10^8 (1/2) hasta $1,4 \times 10^{10}$ UFC (1/2) y *B. infantis* (3/12) con $0,5 \times 10^6$ (1/3) hasta 2×10^9 UFC (1/3).

Las dosis presentes en los suplementos no registraron efectos secundarios en los pacientes y ya sea como objetivo principal o secundario, dichas cantidades resultan seguras para reestablecer el equilibrio de la microbiota intestinal, así mismo los prebióticos (fructooligosacáridos, xilooligosacáridos, polidextrosa, dextrina resistente e inulina) estimulan el crecimiento de bacterias beneficiosas para el organismo y la homeostasis colónica, en un estudio realizado por Chen (2013) en donde evalúa diferentes dosis de *L. acidophilus* para reestablecer la microbiota intestinal, se observa que todas las dosis cumplen con el propósito, sin embargo la dosis más alta presente en esta investigación es muy superior a la dosis máxima evaluada por Chen (10^8), sin embargo, no hay efectos adversos.

Los autores Liu et al. (2021) en su estudio comprueban que *L. plantarum* en una dosis de 5×10^9 CFU, alivia la disbiosis intestinal, dicha dosis se encuentra dentro de los parámetros de *L. plantarum* que se administra a la muestra de la revisión sistemática, Wong et al. (2019) utilizan *B. longum* a dosis de 9.3×10^{11} y obtienen el mismo resultado, una remodelación positiva del “micronicho” del colon, esta dosis también se ubica dentro de los rangos que se observan en la investigación y en estudios como los de (Xia et al., 2021) y (Zheng et al., 2019) donde hacen uso de *B. lactis* y *B. infantis*, en dosis similares, se observa el mismo resultado.

5.1.4 Efectos moduladores de la microbiota sobre la inmunidad

La inmunomodulación a través de la microbiota y los productos anticancerígenos de su metabolismo son dos, de los muchos mecanismos por los cuales la microbiota intestinal puede actuar como inmunoterapia sobre la proliferación de células tumorales (Śliżewska et al., 2020), así entonces, en los resultados se observa que en 2 de los 12 artículos se evalúa la producción

de los AGCC y en 9 la presencia de distintos marcadores inflamatorios o presencia de células inmunes.

En los 2 artículos en donde se revisan los AGCC, principalmente se encuentra que aumenta la producción de los ácidos butírico, acético y propiónico, esto debido al restablecimiento homeostático de la microbiota intestinal, lo que tiene todo el sentido, ya que como bien menciona Venegas et al. (2019), la disbiosis, en general, suscita una disminución en la producción de AGCC esto asociado a un menor recuento de bacterias productoras de estos metabolitos.

Así mismo, los AGCC promueven la apoptosis y suprimen la proliferación de células tumorales, lo que inhibe la carcinogénesis (Matthews et al., 2012), en específico se ha corroborado que estos metabolitos pueden disminuir la producción de citoquinas inflamatorias al inhibir factores de transcripción nuclear como el kappa B, regular las proteínas apoptóticas, aumentar la inmunogenicidad contra células tumorales, suprimir la actividad de la ciclooxigenasa, entre otras, lo que provoca el silenciamiento o regulación de genes implicados en la proliferación, diferenciación y apoptosis del ciclo celular (Markowiak-Kopeć & Ślizewska, 2020) por lo cual, según los resultados de la revisión, al reestablecerse la disbiosis intestinal a través de bióticos, se genera un efecto directo sobre la producción de estos compuestos, lo que a su vez regula o influye sobre la inmunidad de los pacientes.

Por otro lado, pero igualmente asociado, se evalúa el aumento o disminución de citoquinas y células inmunes, los resultados permiten observar que en la mayoría de los estudios hay un incremento de linfocitos, dentro de los cuales se encuentran los linfocitos T CD3+, CD4+, CD8+ y linfocitos B CD19+, y esto se debe al equilibrio de la microbiota intestinal, ya que como bien recalcan Lee y Kim (2017) la diversidad y abundancia alterada de este micro ecosistema,

disbiosis, conduce a varios tipos de enfermedades autoinmunes e inflamatorias por el desequilibrio en las poblaciones de células T, además, la microbiota comensal es necesaria en el desarrollo, inducción y función de las células T para mantener la homeostasis inmune del huésped.

Las inmunoglobulinas (Ig), moléculas que ejercen el papel de anticuerpos en la defensa inmunitaria a través de distintos mecanismos (Cui et al., 2021), en su mayoría se incrementaron, en específico las IgA, IgG y IgM, esta expresión sucede por la presencia de los linfocitos B (Hoffman et al., 2015), existe una dicotomía alrededor de las células/linfocitos B y sus anticuerpos en el contexto del cáncer, ya que por un lado pueden suprimir la inmunidad y promover la oncogénesis, pero, también existe evidencia que destacan su efecto “opsonizante” sobre las células tumorales facilitando el trabajo de las células/linfocitos T en la eliminación del tumor (Yuen et al., 2016) sin embargo, pese a esta disonancia, los resultados de la investigación reportan una mejor inmunidad de los pacientes por la presencia de los anticuerpos.

En la investigación también se observa la atenuación de distintas citoquinas como IL-1, IL-6, IL-10, FNT- α e IFN- γ y de neutrófilos, esto asociado a la disminución de bacterias patógenas como *Fusobacterium* o *Streptococcus* lo cual concuerda con los hallazgos de X. Hou et al. (2022) en donde la disbiosis puede causar un medio proinflamatorio crónico, provocando la secreción de un repertorio de citocinas o factores de crecimiento y, por lo tanto, facilita la invasión, adhesión, extravasación y supervivencia de las células tumorales, además los primeros neutrófilos que se infiltran en el tumor pueden inhibir la microbiota del colon que limita la tumorigénesis y su progresión (Coffelt et al., 2016), por lo cual revirtiendo este estado, disbiosis, se disminuyen la citoquinas secretadas por las células inmunes y la microbiota no se ve limitada para ejercer su efecto protector.

Otro indicador que disminuye fue la zonulina, siendo esta una proteína cuya función principal es regular el flujo de moléculas entre el intestino y el torrente sanguíneo, cuando hay una sobreproducción de la misma aumenta la permeabilidad intestinal permitiendo el paso de macromoléculas que no deberían circular en sangre generando reacciones autoinmunes, inflamatorias, cáncer, infecciones y alergias (Fasano, 2011) además la disbiosis puede desencadenar la secreción extra de dicha proteína (Sturgeon & Fasano, 2016).

En la revisión sistemática realizada por Ahmadi et al. (2020) se demuestra que los niveles de zonulina sérica tuvieron una disminución significativa por el consumo de probióticos, dentro de los cuales se utilizaron principalmente cepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, esto concuerda con los resultados de esta investigación.

Así mismo, en esta revisión se observa que hay una reducción de endotoxina y leucocitos, esto se entrelaza con la disminución de zonulina, lo que coincide con lo que expresa Assimakopoulos et al. (2021) en donde la reducción de esta proteína provoca un efecto “dominó”, menor zonulina es igual a menor permeabilidad intestinal lo que provoca que la cantidad de endotoxina/LPS en sangre también aminore, lo que atenúa el riesgo de infección o sepsis y por lo cual el reclutamiento de leucocitos/neutrófilos para abatir ese suceso también decrece (Tigner, 2022).

5.1.5 Eubiosis intestinal como inmunoterapia contra el cáncer

En la investigación la eubiosis intestinal se logra en el 100% de los estudios, esto gracias a los bióticos, lo que es respaldado por numerosa evidencia en donde el uso de estos microorganismos o sustratos aminoraron las bacterias patógenas y enriquecieron las cepas benéficas (Tojo et al., 2014) (Liu et al., 2023) (Deng et al., 2020) (Cristofori et al., 2021) (Eggers et al., 2018) (Wierzbicka et al., 2021) (Krawczyk et al., 2021) (Udupa et al., 2018) (Vacca et al., 2020).

Ya per se, la restauración de la disbiosis provee un efecto preventivo contra el cáncer, esto debido a que la presencia de bacterias positivas mantienen controlados y eliminan los microorganismos patógenos y sus toxinas (Alarcón et al., 2016), las cuales podrían provocar daños en el ADN, células mutantes (Rodríguez & Frías, 2021).

La eubiosis atenúa la secreción de citoquinas y leucocitos que se requerirían para combatir las bacterias dañinas, impidiendo que estas o sus productos se lleguen a asociar con células tumorales, enriquezcan el TME, actúen como factores mitógenos de células cancerosas, favorezcan estados inflamatorios o promuevan el crecimiento del tumor (X. Hou et al., 2022) (Coffelt et al., 2016) (Li et al., 2019).

Así mismo, la microbiota equilibrada presenta una mayor abundancia de bacterias productoras de AGCC, acético, propiónico y butírico, los cuales mejoran la respuesta inmune y disminuyen signos inflamatorios, por ejemplo, se ha demostrado que estos tres compuestos pueden inducir la apoptosis de células cancerosas principalmente a través de dos vías, la inhibición de las histonas desacetilasas (HDAC) y la activación de los receptores de superficie celular (Carretta et al., 2021), además promocionan el papel de los factores antiinflamatorios, como las células T reguladoras, mientras que inhiben la función de las células inmunitarias involucradas en la inflamación, por ejemplo disminuyen la formación de citocinas proinflamatorias de células dendríticas y macrófagos (Mirzaei et al., 2021).

El incremento de linfocitos T, encargados de eliminar células cancerosas y linfocitos B, combatientes de la patogenicidad a través de sus anticuerpos (Ig), pueden ejercer un factor preventivo contra las mutaciones celulares, este efecto inicia desde la eubiosis intestinal, ya que las bacterias benéficas de este microambiente participan en el desarrollo, inducción y función de las células/linfocitos T y B (Lee & Kim, 2017), también dicho suceso se ve potenciado o

favorecido por el incremento de AGCC, ya que se ha observado que al aumentar su concentración se respaldan las actividades de las células T auxiliares, las células T citotóxicas, células T reguladoras y las células B (Kim, 2021).

Como parte de la inmunoterapia contra el cáncer mediado por la microbiota también está la reducción de la secreción de zonulina y por consiguiente la disminución de endotoxina en sangre, endotoxina proveniente del LPS perteneciente a las bacterias gram negativas. Esta toxina podría ejercer un papel oncogénico al alterar el material genético de las células, ser agente proinflamatorio, distorsionar las proteínas que controlan el ciclo celular o mermar la inmunidad del huésped (Gorman & Golovanov, 2022).

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

Esta revisión sistemática concluye que la ingesta de prebióticos y/o probióticos puede revertir la disbiosis intestinal, o dicho de otra manera, el consumo de dichos nutracéuticos es capaz de modular la eubiosis intestinal, actuando así como una terapia inmunoestimulante sobre la oncogénesis. Esta afirmación surge al responder cada objetivo planteado en la investigación, por ejemplo:

- Las características sociodemográficas de la población estudiada es relativamente variable, con edades desde los 50 hasta los 77 años, con una media de 61 años, con respecto al 100% de la muestra (1017 sujetos) 55% (559) son hombres y 45% (458) mujeres, también la mayoría residen en Oriente, más específico el 93% (942) de la muestra es de China, 6% (60) de Corea del Sur y una pequeña parte, 1% (15) de Suecia.
- La composición de la microbiota intestinal, con respecto a la totalidad de géneros identificados (116), de los participantes con cáncer se caracteriza por una ligera dominancia de bacterias gram negativas, claro está, no en todos los estudios, sin embargo, estas se asocian con un impulso tumorigénico, promover estados inflamatorios, disminuir la inmunidad, alterar o contribuir a la mutación genética, liberación de toxinas al medio, traslocación bacteriana y enriquecimiento del TME.
- Los prebióticos (fructooligosacáridos, xilooligosacáridos, polidextrosa, dextrina resistente e inulina) y probióticos (*Lactobacillus: acidophilus, casei, lactis, plantarum y rhamnosus GG; Bifidobacterium: lactis, infantis y longum; Enterococcus faecalis, Clostridium butyricum y Bacillus cereus*), provocan la homeostasis intestinal, esto al disminuir las bacterias patógenas, usualmente gram negativas y enriquecer el hábitat con bacterias benéficas, casi siempre gram positivas.

- Los efectos moduladores de la microbiota intestinal sobre la inmunidad se enfocan en la producción de metabolitos, esencialmente AGCC, dar soporte tanto a la inmunidad celular como humoral, favorecer la actividad de las células T y B para combatir la patogenicidad y regular la permeabilidad intestinal.
- La eubiosis intestinal es la meta y los bióticos la herramienta que permite proponer este estado como inmunoterapia oncológica, ya que una microbiota saludable mantiene controlada la población intestinal, eliminando de manera más eficaz bacterias patógenas y sus endotoxinas. Además, a través de los AGCC se estimula y mejora la inmunidad, impulsando la acción de células T y B y sus antígenos para inducir la apoptosis celular, lo que favorece la eliminación de células mutadas y la reducción de la inflamación. También evita la asociación entre bacterias patógenas o sus toxinas con la tumorigénesis o el TME, ya sea por disminuir la secreción de zonulina la cual en exceso puede aumentar la permeabilidad intestinal lo que da paso a que algunos elementos, que no deberían, entren al torrente sanguíneo o al impedir que bacterias patógenas se instauren en el intestino, así mismo mantener una microbiota sana es coadyuvante con los procedimientos terapéuticos usados en el cáncer, sin mencionar que estos últimos pueden empeorar o generar la disbiosis, lo que impacta sobre la capacidad inmune de los pacientes para combatir malignidades.

6.2 RECOMENDACIONES

En este último apartado se proponen recomendaciones para futuras investigaciones basadas en algunas limitantes, criterios de exclusión o vacíos observados en la investigación:

- Enriquecer la evidencia científica realizando más estudios en humanos, siempre con la seguridad requerida, ya que muchas veces los resultados obtenidos de animales, especialmente ratones, arrojan resultados sumamente positivos sobre los efectos de los pre y/o probióticos sobre la prevención del cáncer, pero, su corroboración en humanos tarda en suceder.
- Bajo la misma línea que la recomendación anterior, se debe, en ciertos casos, ampliar el rango de antigüedad de publicaciones ya que en algunas ocasiones artículos con evidencia o resultados importantes se excluyen de la investigación por no cumplir este criterio y si a esto se suma que los ensayos clínicos en humanos no se realizan tan frecuentemente, puede que cierta evidencia se pierda.
- El acceso al conocimiento científico debe de ser gratuito, ya que es bien sabido que muchas revistas cobran sumas exorbitantes por publicar, catapultar o dar visualización a los artículos científicos, mientras que los verdaderos autores/investigadores, así como los pares evaluadores reciben prácticamente una nula remuneración, esto hace “invisible” parte de la evidencia que ayudaría a demostrar los efectos preventivos que tiene la microbiota intestinal y la ingesta de pre y/o probióticos sobre el cáncer.
- La región de América Latina y América en general también debe incursionar en realizar investigaciones, ya que, para las variables elegidas para esta revisión fue prácticamente nula la identificación de registros en estas zonas, además es bien sabido que la composición de la microbiota intestinal varía también según la zona de residencia.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA TEÓRICA

- Ahmadi, A., Sadeghian, M., Alipour, M., Taheri, S. A., Rahmani, S., & Abbasnezhad, A. (2020). The Effects of Probiotic/Synbiotic on Serum Level of Zonulin as a Biomarker of Intestinal Permeability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iranian Journal of Public Health*. <https://doi.org/10.18502/ijph.v49i7.3575>
- Alarcón, P., González, M., & Castro, R. (2016). Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune. *Revista médica de Chile*, *144*(7), 910-916. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872016000700013>
- Alon-Maimon, T., Mandelboim, O., & Bachrach, G. (2022). *Fusobacterium nucleatum* and cancer. *Periodontology 2000*, *89*(1), 166-180. <https://doi.org/10.1111/prd.12426>
- Al-Rashidi, H. E. (2022). Gut microbiota and immunity relevance in eubiosis and dysbiosis. *Saudi Journal of Biological Sciences*, *29*(3), 1628-1643. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.10.068>
- Álvarez, J., Fernández, J. M., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., Saenz, M., & Sanz, Y. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, *44*(7), 519-535. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
- Aponte, M., Murru, N., & Shoukat, M. (2020). Therapeutic, Prophylactic, and Functional Use of Probiotics: A Current Perspective. *Frontiers in Microbiology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.562048>
- Arboleya, S., Suárez, M., Fernández, N., Mantecón, L., Solís, G., Gueimonde, M., & de los Reyes-Gavilán, C. (2018). C-section and the Neonatal Gut Microbiome Acquisition: Consequences for Future Health. *Annals of Nutrition and Metabolism*, *73*(Suppl. 3), 17-23. <https://doi.org/10.1159/000490843>

Arneth, B. (2019). Tumor Microenvironment. *Medicina*, 56(1), 15.

<https://doi.org/10.3390/medicina56010015>

Assimakopoulos, S. F., Mastronikolis, S. N., De Lastic, A., Aretha, D., Papageorgiou, D.,

Chalkidi, T., Oikonomou, I., Triantos, C., Mouzaki, A., & Marangos, M. (2021).

Intestinal Barrier Biomarker ZO1 and Endotoxin Are Increased in Blood of Patients With COVID-19-associated Pneumonia. *in Vivo*, 35(4), 2483-2488.

<https://doi.org/10.21873/invivo.12528>

Aymeric, L., Donnadiou, F., Mulet, C., Du Merle, L., Nigro, G., Saffarian, A., Bérard, M.,

Poyart, C., Robine, S., Regnault, B., Trieu-Cuot, P., Sansonetti, P. J., & Dramsi, S.

(2018). Colorectal cancer specific conditions promote *Streptococcus gallolyticus* gut colonization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(2).

<https://doi.org/10.1073/pnas.1715112115>

Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., Li, Y., Xia, Y.,

Xie, H., Zhong, H., Khan, M., Zhang, J., Li, J., Xiao, L., Al-Aama, J., Zhang, D., Lee,

Y., Kotowska, D., Colding, C., . . . Wang, J. (2015). Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host & Microbe*, 17(5),

690-703. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.004>

Badenas, A. S., & Verdu, E. F. (2021). Mecanismos patogénicos del microbioma en la

enfermedad inflamatoria intestinal: rol de la actividad proteolítica bacteriana. *Acta gastroenterológica latinoamericana*, 51(4). <https://doi.org/10.52787/zdtt9566>

Bartolini, I., Risaliti, M., Tucci, R., Muiesan, P., Ringressi, M. N., Taddei, A., & Amedei, A.

(2021). Gut microbiota and immune system in liver cancer: Promising therapeutic implication from development to treatment. *World Journal of Gastrointestinal*

Oncology, 13(11), 1616-1631. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i11.1616>

- Bashiardes, S., Zilberman-Schapira, G., & Elinav, E. (2016). Use of Metatranscriptomics in Microbiome Research. *Bioinformatics and Biology Insights*, 10, BBI.S34610.
<https://doi.org/10.4137/bbi.s34610>
- Basu, P., Lucas, E., Carvalho, A., Sauvaget, C., Muwonge, R., Herrero, R., Sankaranarayanan, R., & Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer [IARC]. (2019). *Detección de cáncer en los cinco continentes*. CanScreen5. Recuperado 29 de enero de 2023, de <https://canscreen5.iarc.fr/?page=about>
- Beam, A., Clinger, E., & Hao, L. (2021). Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. *Nutrients*, 13(8), 2795.
<https://doi.org/10.3390/nu13082795>
- Beltrán, M. (2017). Microbiota autóctona. *Farmacia Profesional*, 31(2), 17-21.
<https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-microbiota-autoctona-X0213932417608739>
- Blakeley-Ruiz, J. A., Erickson, A. R., Cantarel, B. L., Xiong, W., Adams, R., Jansson, J. K., Fraser, C. M., & Hettich, R. L. (2019). Metaproteomics reveals persistent and phylum-redundant metabolic functional stability in adult human gut microbiomes of Crohn's remission patients despite temporal variations in microbial taxa, genomes, and proteomes. *Microbiome*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0631-8>
- Bosso, A., Silva, F., Bacheга, A., Bosso, A., Bonifácio, J., & Sugimoto, H. (2019). Galactooligosacharides and Human Health Implications. *Nutrition & Food Science International Journal*, 9(1), 1-4.
<https://juniperpublishers.com/nfsij/pdf/NFSIJ.MS.ID.555754.pdf>
- Bothe, M., Maathuis, A., Bellmann, S., van der Vossen, J., Berressem, D., Koehler, A., Schwejda-Guettes, S., Gaigg, B., Kuchinka-Koch, A., & Stover, J. (2017). Dose-

- Dependent Prebiotic Effect of Lactulose in a Computer-Controlled In Vitro Model of the Human Large Intestine. *Nutrients*, 9(7), 767. <https://doi.org/10.3390/nu9070767>
- Bouza, E., Martín Jiménez, M., Alemany, L., Arribas, J., Bañares, R., Barragán, M. B., Eiros Bouza, J. M., Felip, E., Fernández-Capetillo, O., Gracia, D., López-Vélez, R., Bautista Mollar, J., Muñoz, P., Paz-Ares, L., Torné, A., Tovar, J., Valencia, E., & Palomo, E. (2021). Overview of virus and cancer relationships. Position paper. *Revista Española de Quimioterapia*, 34(6), 525-555. <https://doi.org/10.37201/req/058.2021>
- Breijyeh, Z., Jubeh, B., & Karaman, R. (2020). Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules*, 25(6), 1340. <https://doi.org/10.3390/molecules25061340>
- Brunser, O. (2017). Inocuidad, prevención y riesgos de los probióticos. *Revista chilena de pediatría*, 88(4), 534-540. <https://doi.org/10.4067/s0370-41062017000400015>
- Cangerana, F., PhD, Mirra, A., PhD, Dias de Oliveira, M. D. R., PhD, & De Assunção, J., PhD. (2017). Fatores de risco ambientais e leucemia linfoblástica aguda na infância. *Ciencias de la Salud*, 15(1), 129. <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.5386>
- Cao, W., Chen, H., Yu, Y., Li, N., & Chen, W. (2021). Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020. *Chinese Medical Journal*, 134(7), 783-791. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001474>
- Carretta, M. D., Quiroga, J., López, R., Hidalgo, M. D., & Burgos, R. A. (2021). Participation of Short-Chain Fatty Acids and Their Receptors in Gut Inflammation and Colon Cancer. *Frontiers in Physiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.662739>

- Carter, H., Marty, R., Hofree, M., Gross, A. M., Jensen, J., Fisch, K. M., Wu, X., DeBoever, C., Van Nostrand, E. L., Song, Y., Wheeler, E., Kreisberg, J. F., Lippman, S. M., Yeo, G. W., Gutkind, J. S., & Ideker, T. (2017). Interaction Landscape of Inherited Polymorphisms with Somatic Events in Cancer. *Cancer Discovery*, 7(4), 410-423.
<https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-16-1045>
- Castañeda, C. (2017). Microbiota intestinal, probióticos y prebióticos. *Enfermería Investiga: Investigación, Vinculación, Docencia y Gestión*, 2(4, Dic), 156-160.
<https://doi.org/10.29033/ei.v2n4.2017.07>
- Castaño-Rodríguez, N., Goh, K., Fock, K. M., Mitchell, H. M., & Kaakoush, N. O. (2017). Dysbiosis of the microbiome in gastric carcinogenesis. *Scientific Reports*, 7(1).
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-16289-2>
- Chaves, S. V. (2016). Etiología y Epidemiología del cáncer en Costa Rica. *Revista Auspiciada por el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia*, 73(618), 33-36.
<https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2016/rmc161f.pdf>
- Chen, L. L. (2013). Efficacy profiles for different concentrations of *Lactobacillus acidophilus* in experimental colitis. *World Journal of Gastroenterology*, 19(32), 5347.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i32.5347>
- Coffelt, S. B., Wellenstein, M. D., & De Visser, K. E. (2016). Neutrophils in cancer: neutral no more. *Nature Reviews Cancer*, 16(7), 431-446. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.52>
- Corrêa-Oliveira, R., Fachi, J. L., Vieira, A. B., Sato, F. T., & Vinolo, M. A. R. (2016). Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clinical & translational immunology*, 5(4), e73. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.17>
- Cristofori, F., Dargenio, V. N., Dargenio, C., Miniello, V. L., Barone, M., & Francavilla, R. (2021). Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut

- Inflammation: A Door to the Body. *Frontiers in Immunology*, 12.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.578386>
- Cui, M., Huang, J., Zhang, S., Liu, Q., Liao, Q., & Qiu, X. (2021). Immunoglobulin Expression in Cancer Cells and Its Critical Roles in Tumorigenesis. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.613530>
- Da Silva, C., Wagner, C., Bonnardel, J., Gorvel, J. P., & Lelouard, H. (2017). The Peyer's Patch Mononuclear Phagocyte System at Steady State and during Infection. *Frontiers in Immunology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01254>
- Dahiya, D., & Nigam, P. S. (2022). Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Fermented Foods as Potential Biotics in Nutrition Improving Health via Microbiome-Gut-Brain Axis. *Fermentation*, 8(7), 303. <https://doi.org/10.3390/fermentation8070303>
- Davani, D., Negahdaripour, M., Karimzadeh, I., Seifan, M., Mohkam, M., Masoumi, S., Berenjian, A., & Ghasemi, Y. (2019). Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*, 8(3), 92.
<https://doi.org/10.3390/foods8030092>
- Decker, W. K., da Silva, R. F., Sanabria, M. H., Angelo, L. S., Guimarães, F., Burt, B. M., Kheradmand, F., & Paust, S. (2017). Cancer Immunotherapy: Historical Perspective of a Clinical Revolution and Emerging Preclinical Animal Models. *Frontiers in Immunology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00829>
- Deng, X., Tian, H., Yang, R., Han, Y., Wei, K., Zheng, C., Liu, Z., & Chen, T. (2020). Oral Probiotics Alleviate Intestinal Dysbacteriosis for People Receiving Bowel Preparation. *Frontiers in Medicine*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00073>
- De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., Goncalves, D., Vinera, J., Zitoun, C., Duchamp, A., Bäckhed, F., & Mithieux, G. (2014). Microbiota-Generated Metabolites Promote

- Metabolic Benefits via Gut-Brain Neural Circuits. *Cell*, 156(1-2), 84-96.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.016>
- Di Cerbo, A., Palmieri, B., Aponte, M., Morales-Medina, J. C., & Iannitti, T. (2015). Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli. *Journal of Clinical Pathology*, 69(3), 187-203. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-202976>
- Di Pierro, F. (2021). Gut Microbiota Parameters Potentially Useful in Clinical Perspective. *Microorganisms*, 9(11), 2402. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9112402>
- Ding, R. X., Goh, W. R., Wu, R. N., Yue, X. Q., Luo, X., Khine, W. W. T., Wu, J. R., & Lee, Y. K. (2019). Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. *Journal of Food and Drug Analysis*, 27(3), 623-631.
<https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.12.012>
- Dobosz, P., & Dzieciatkowski, T. (2019). The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02965>
- Dyba, T., Randi, G., Bray, F., Martos, C., Giusti, F., Nicholson, N., Gavin, A., Flego, M., Neamtiu, L., Dimitrova, N., Negrão Carvalho, R., Ferlay, J., & Bettio, M. (2021). The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *European Journal of Cancer*, 157, 308-347.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.07.039>
- Eggers, S., Barker, A., Valentine, S., Hess, T., Duster, M., & Safdar, N. (2018). Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 on carriage of *Staphylococcus aureus*: results of the impact of probiotics for reducing infections in veterans (IMPROVE) study. *BMC Infectious Diseases*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3028-6>
- Estapé, T. (2017). Cancer in the elderly: Challenges and barriers. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 5(1), 40-42. https://doi.org/10.4103/apjon.apjon_52_17

- European Society of Neurogastroenterology & Motility [ESNM]. (2022, 4 marzo). *Sobre la microbiota intestinal*. Gut Microbiota for Health.
<https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/sobre-la-microbiota-intestinal/>
- Fasano, A. (2011). Zonulin and Its Regulation of Intestinal Barrier Function: The Biological Door to Inflammation, Autoimmunity, and Cancer. *Physiological Reviews*, *91*(1), 151-175. <https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2008>
- Fragiadakis, G. K., Wastyk, H. C., Robinson, J. L., Sonnenburg, E. D., Sonnenburg, J. L., & Gardner, C. D. (2020). Long-term dietary intervention reveals resilience of the gut microbiota despite changes in diet and weight. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *111*(6), 1127-1136. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa046>
- Galloway, J., & Hanson, B. (2020). Tools for Analysis of the Microbiome. *Digestive Diseases and Sciences*, *65*(3), 674-685.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7598837/>
- Gorman, A., & Golovanov, A. P. (2022). Lipopolysaccharide Structure and the Phenomenon of Low Endotoxin Recovery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *180*, 289-307. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.10.006>
- He, Y., Huang, J., Li, Q., Xia, W., Zhang, C., Liu, Z., Xiao, J., Yi, Z., Deng, H., Xiao, Z., Hu, J., Li, H., Zu, X., Quan, C., & Chen, J. (2022). Gut Microbiota and Tumor Immune Escape: A New Perspective for Improving Tumor Immunotherapy. *Cancers*, *14*(21), 5317. <https://doi.org/10.3390/cancers14215317>
- Hemminki, K., Forsti, A., Khyatti, M., Anwar, W. A., & Mousavi, M. (2014). Cancer in immigrants as a pointer to the causes of cancer. *The European Journal of Public Health*, *24*(suppl 1), 64-71. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cku102>

- Hibberd, A. A., Lyra, A., Ouwehand, A. C., Rolny, P., Lindegren, H., Cedgård, L., & Wettergren, Y. (2017). Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention. *BMJ Open Gastroenterology*, 4(1), e000145. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2017-000145>
- Hoffman, W., Lakkis, F. G., & Chalasani, G. (2015). B Cells, Antibodies, and More. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology*, 11(1), 137-154. <https://doi.org/10.2215/cjn.09430915>
- Holland, T. L., Fowler, V. G., & Shelburne, S. A. (2014). Invasive Gram-Positive Bacterial Infection in Cancer Patients. *Clinical Infectious Diseases*, 59(suppl_5), S331-S334. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu598>
- Hou, Q., Zhao, F., Liu, W., Lv, R., Khine, W. W. T., Han, J., Sun, Z., Lee, Y. T., & Zhang, H. (2020). Probiotic-directed modulation of gut microbiota is basal microbiome dependent. *Gut microbes*, 12(1), 1736974. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1736974>
- Hou, X., Zheng, Z., Wei, J., & Zhao, L. (2022). Effects of gut microbiota on immune responses and immunotherapy in colorectal cancer. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1030745>
- Humphries, A., & Daud, A. (2018). The gut microbiota and immune checkpoint inhibitors. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 14(9), 2178-2182. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1442970>
- Instituto Nacional del Cáncer. (2015, 29 abril). *Inflamación crónica*. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/inflamacion-cronica>
- International Agency for Research on Cancer [IARC]. (2020a). *Cancer today*. Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-treemap?v=2020>

International Agency for Research on Cancer [IARC]. (2020b). *Global Cancer Observatory*.

Recuperado 29 de enero de 2023, de <https://gco.iarc.fr/about-the-gco>

Jiang, H., Li, J., Zhang, B., Huang, R., Zhang, J., Chen, Z., Shang, X., Li, X., & Nie, X.

(2019). Intestinal flora disruption and novel biomarkers associated with nasopharyngeal carcinoma. *Frontiers in Oncology*, *9*.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01346>

Karakan, T., Tuohy, K. M., & Janssen-van Solingen, G. (2021). Low-Dose Lactulose as a

Prebiotic for Improved Gut Health and Enhanced Mineral Absorption. *Frontiers in Nutrition*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.672925>

Karl, J. P., Meydani, M., Barnett, J. B., Vanegas, S. M., Barger, K., Fu, X., Goldin, B., Kane, A., Rasmussen, H., Vangay, P., Knights, D., Jonnalagadda, S. S., Saltzman, E.,

Roberts, S. B., Meydani, S. N., & Booth, S. L. (2017). Fecal concentrations of bacterially derived vitamin K forms are associated with gut microbiota composition but not plasma or fecal cytokine concentrations in healthy adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *106*(4), 1052-1061.

<https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155424>

Karpiński, T. (2019). Role of Oral Microbiota in Cancer Development. *Microorganisms*, *7*(1),

20. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010020>

Kim, C. D. (2021). Control of lymphocyte functions by gut microbiota-derived short-chain fatty acids. *Cellular & Molecular Immunology*, *18*(5), 1161-1171.

<https://doi.org/10.1038/s41423-020-00625-0>

Klutstein, M., Moss, J., Kaplan, T., & Cedar, H. (2017). Contribution of epigenetic

mechanisms to variation in cancer risk among tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114*(9), 2230-2234. <https://doi.org/10.1073/pnas.1616556114>

- Könönen, E., Fteita, D., Gursoy, U. K., & Gürsoy, M. (2022). *Prevotella* species as oral residents and infectious agents with potential impact on systemic conditions. *Journal of Oral Microbiology*, *14*(1). <https://doi.org/10.1080/20002297.2022.2079814>
- Kontomanolis, E., Koutras, A., Syllaios, A., Schizas, D., Mastoraki, A., Garmpis, N., Diakosavvas, M., Angelou, K., Tsatsaris, G., Pagkalos, A., Ntounis, T., & Fasoulakis, Z. (2020). Role of Oncogenes and Tumor-suppressor Genes in Carcinogenesis: A Review. *Anticancer Research*, *40*(11), 6009-6015. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14622>
- Kontomanolis, E. N., Koutras, A., Syllaios, A., Schizas, D., Kalagasidou, S., Pagkalos, A., Alatzidou, D., Kantari, P., Ntounis, T., & Fasoulakis, Z. (2021). Basic principles of molecular biology of cancer cell-Molecular cancer indicators. *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology*, *26*(5), 1723-1734. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34761575/>
- Kovatcheva, P., Tremaroli, V., & Bäckhed, F. (2013). The Gut Microbiota. *The Prokaryotes*, 3-24. https://doi.org/10.1007/978-3-642-30144-5_87
- Krawczyk, B., Wityk, P., Gałęcka, M., & Michalik, M. (2021). The Many Faces of *Enterococcus* spp.—Commensal, Probiotic and Opportunistic Pathogen. *Microorganisms*, *9*(9), 1900. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091900>
- Laconi, E., Marongiu, F., & DeGregori, J. (2020). Cancer as a disease of old age: changing mutational and microenvironmental landscapes. *British Journal of Cancer*, *122*(7), 943-952. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0721-1>
- Lara-Fiallos, M. V., Julián-Ricardo, M. C., Pérez-Martínez, A., Benítez-Cortés, I., & Lara-Gordillo, P. (2017). Avances en la producción de inulina. *Tecnología Química*, *37*(2), 220-238. <http://scielo.sld.cu/pdf/rtq/v37n2/rtq16217.pdf>

- Lee, N., & Kim, W. (2017). Microbiota in T-cell homeostasis and inflammatory diseases. *Experimental and Molecular Medicine*, 49(5), e340.
<https://doi.org/10.1038/emm.2017.36>
- Leite, R. B., Marinho, A. C. O., Costa, B. L., Laranjeira, M. B. V., Araújo, K. D. T., & Cavalcanti, A. F. M. (2021). The influence of tobacco and alcohol in oral cancer: literature review. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 57.
<https://doi.org/10.5935/1676-2444.20210001>
- Lewandowska, A., Rudzki, M., Rudzki, S., Lewandowski, T., & Laskowska, B. (2019). Environmental risk factors for cancer – review paper. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 26(1), 1-7. <https://doi.org/10.26444/aaem/94299>
- Li, C., Prokopec, S. D., Sun, R. X., Yousif, F., Schmitz, N., Al-Shahrour, F., Atwal, G., Bailey, P. J., Biankin, A. V., Boutros, P. C., Campbell, P. J., Chang, D. K., Cooke, S. L., Deshpande, V., Faltas, B. M., Faquin, W. C., Garraway, L., Getz, G., Grimmond, S. M., . . . Von Mering, C. (2020). Sex differences in oncogenic mutational processes. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17359-2>
- Li, R., Zhou, R., Wang, H., Li, W., Pan, M., Yao, X., Zhan, W., Yang, S., Xu, L., Ding, Y., & Zhao, L. (2019). Gut microbiota-stimulated cathepsin K secretion mediates TLR4-dependent M2 macrophage polarization and promotes tumor metastasis in colorectal cancer. *Cell Death & Differentiation*, 26(11), 2447-2463.
<https://doi.org/10.1038/s41418-019-0312-y>
- Lieberman, M., & Md, P. A. (2017). *Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach* (Fifth, North American). LWW.
- Liu, W., Zheng, C., Li, Q., Xu, T., Cao, W., Shi, M., Huang, F., Liu, L., Luo, Y., Zhang, W., Xiao, Q., Liu, Z., & Deng, X. (2023). Preoperative oral probiotics relieve insulin

- resistance and gut dysbacteriosis in patients with gastric cancer after gastrectomy. *Journal of Functional Foods*, *101*, 105426. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105426>
- Liu, X., Shao, J., Liao, Y., Wang, L., Jia, Y., Dong, P., Liu, Z., He, D., Li, C., & Zhang, X. (2023). Regulation of short-chain fatty acids in the immune system. *PubMed*, *14*, 1186892. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1186892>
- Liu, Y., Yu, X., Yu, L., Tian, F., Zhang, H., Qian, L., Wang, Q., Xue, Z., & Zhai, Q. (2021). *Lactobacillus plantarum* CCFM8610 alleviates irritable bowel syndrome and prevents gut microbiota dysbiosis: a randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, pilot clinical trial. *Engineering*, *7*(3), 376-385. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.06.026>
- Lloyd-Price, J., Arze, C., Ananthakrishnan, A. N., Schirmer, M., Avila-Pacheco, J., Poon, T., Andrews, E., Ajami, N. J., Bonham, K. S., Brislawn, C. J., Casero, D., Courtney, H., González, A., Graeber, T. G., Hall, A. J., Lake, K. D., Landers, C. J., Mallick, H., Plichta, D. R., . . . Huttenhower, C. (2019). Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature*, *569*(7758), 655-662. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1237-9>
- Long, X., Wong, C., Tong, L., Chu, E. S. H., Szeto, C. H., Go, M. Y. Y., Coker, O. O., Chan, H. L., Chan, F. K., Sung, J. J., & Yu, J. (2019). *Peptostreptococcus anaerobius* promotes colorectal carcinogenesis and modulates tumour immunity. *Nature microbiology*, *4*(12), 2319-2330. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0541-3>
- López, M. M., & Cardona, A. F. (2021). Historia del cáncer y el cáncer en la historia. *Medicina*, *42*(4), 528-562. <https://doi.org/10.56050/01205498.1559>
- Makki, K., Deehan, E. C., Walter, J., & Bäckhed, F. (2018). The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host & Microbe*, *23*(6), 705-715. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.012>

- Mariño, A., Núñez, M., & Barreto, J. (2016). Microbiota, probióticos, prebióticos y simbióticos. *Acta Médica de Cuba*, *1*(17), 1-21.
<https://www.medigraphic.com/pdfs/actamedica/acm-2016/acm161g.pdf>
- Markowiak-Kopeć, P., & Śliżewska, K. (2020). The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*, *12*(4), 1107.
<https://doi.org/10.3390/nu12041107>
- Matthews, G., Howarth, G. S., & Butler, R. N. (2012). Short-Chain Fatty Acids Induce Apoptosis in Colon Cancer Cells Associated with Changes to Intracellular Redox State and Glucose Metabolism. *Chemotherapy*, *58*(2), 102-109.
<https://doi.org/10.1159/000335672>
- Mattiuzzi, C., & Lippi, G. (2019). Current Cancer Epidemiology. *Journal of Epidemiology and Global Health*, *9*(4), 217. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191008.001>
- Mentella, M. C., Scaldaferrri, F., Pizzoferrato, M., Gasbarrini, A., & Miggiano, G. A. D. (2020). Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients*, *12*(4), 944.
<https://doi.org/10.3390/nu12040944>
- Merino, J. A., Taracena, S., Díaz, E. J., & Rodríguez, F. L. (2021). Microbiota intestinal: el órgano olvidado. *Acta Médica Grupo Ángeles*, *19*(1), 92-100.
<https://doi.org/10.35366/98577>
- Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turrone, F., Mahony, J., Belzer, C., Delgado Palacio, S., Arboleya Montes, S., Mancabelli, L., Lugli, G. A., Rodriguez, J. M., Bode, L., de Vos, W., Gueimonde, M., Margolles, A., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2017). The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, *81*(4). <https://doi.org/10.1128/mubr.00036-17>

- Miligi, L. (2020). Ultraviolet Radiation Exposure: Some Observations and Considerations, Focusing on Some Italian Experiences, on Cancer Risk, and Primary Prevention. *Environments*, 7(2), 10. <https://doi.org/10.3390/environments7020010>
- Ministerio de Salud. (2019). Estadística de cáncer 2014 - Incidencias. *Registro Nacional de Tumores*. <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/material-informativo/material-publicado/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas-y-bases-de-datos-vigilancia-de-la-salud/estadisticas-vigilancia-de-la-salud/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/incidencia>
- Mira-Pascual, L., Cabrera-Rubio, R., Ocon, S., Costales, P., Parra, A., Suarez, A., Morís, F., Rodrigo, L., Mira, A., & Collado, M. C. (2015). Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers. *Journal of Gastroenterology*, 50(2), 167-179. <https://doi.org/10.1007/s00535-014-0963-x>
- Mirzaei, R., Afaghi, A., Babakhani, S., Sohrabi, M., Hosseini, S. R., Babolhavaeji, K., Akbari, S. K. A., Yousefimashouf, R., & Karampoor, S. (2021). Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in cancer development and prevention. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 139, 111619. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111619>
- Murphy, J. F. (2022). The human microbiome and the tumor microenvironment. *Exploration of Immunology*, 581-588. <https://doi.org/10.37349/ei.2022.00069>
- Ok, C. Y., Woda, B., & Kurian, E. (2018). The Pathology of Cancer. *Cancer Concepts: A Guidebook for the Non-Oncologist*. https://doi.org/10.7191/cancer_concepts.1023
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2022). Cáncer. *OMS*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

- Organización Panamericana de la Salud [OPS]. (2022). *Cáncer*. OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. <https://www.paho.org/es/temas/cancer>
- Orrego, D., & Klotz-Ceberio, B. (2022). Enzymatic Synthesis of Galacto-Oligosaccharides from Concentrated Sweet Whey Permeate and Its Application in a Dairy Product. *Applied Sciences*, *12*(20), 10229. <https://doi.org/10.3390/app122010229>
- Pabst, O., & Slack, E. (2020). IgA and the intestinal microbiota: the importance of being specific. *Mucosal Immunology*, *13*(1), 12-21. <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0227-4>
- Qian, L., Gao, R., Huang, J., & Qin, H. (2019). Supplementation of triple viable probiotics combined with dietary intervention is associated with gut microbial improvement in humans on a high-fat diet. *Experimental and Therapeutic Medicine*. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7801>
- Quigley, E. M. (2019). Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *17*(2), 333-344. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.09.028>
- Ray, S., Panda, S. K., Nayak, S. R., Behera, S., Bhanja, S. S., & Acharya, V. (2020). A Review on Cell Cycle Checkpoints in Relation to Cancer. *The Journal of Medical Sciences*, *5*(4), 88-95. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10045-00138>
- Ríos, D., Ruas, P., Margolles, A., Gueimonde, M., de los Reyes, C. G., & Salazar, N. (2016). Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Frontiers in Microbiology*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00185>
- Riudavets, M., Garcia de Herreros, M., Besse, B., & Mezquita, L. (2022). Radon and Lung Cancer: Current Trends and Future Perspectives. *Cancers*, *14*(13), 3142. <https://doi.org/10.3390/cancers14133142>

- Rodríguez, D., & Frías, E. (2021). Microbiota intestinal y cáncer. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*, 4(1), 94-102. <https://doi.org/10.35454/rncm.v4n1.175>
- Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., & Tuohy, K. (2017). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European Journal of Nutrition*, 57(1), 1-24. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1445-8>
- Rubinstein, M. R., Baik, J. E., Lagana, S. M., Han, R. P., Raab, W. J., Sahoo, D., Dalerba, P., Wang, T. C., & Han, Y. (2019). *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer by inducing Wnt/ β -catenin modulator Annexin A1. *EMBO Reports*, 20(4). <https://doi.org/10.15252/embr.201847638>
- Sáenz, M., Miranda, M., Prado, R. A., Sandoval, A. B., Navarro, A. N., & Sancho, L. H. (2015). Navegación y cáncer de mama: Una intervención basada en las pacientes. *Revista Costarricense de Salud Pública*, 24(2), 126-136. <https://repositorio.binasss.sa.cr/xmlui/handle/20.500.11764/1398>
- Sakai, Y., Ochi, H., & Tanaka, M. (2022). Lactulose Ingestion Induces a Rapid Increase in Genus Bifidobacterium in Healthy Japanese: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Trial. *Microorganisms*, 10(9), 1719. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10091719>
- Salaverry, O. (2013). La etimología del cáncer y su curioso curso histórico. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 30(1), 137-141. <https://doi.org/10.1590/s1726-46342013000100026>
- Salazar, N., Arboleya, S., Fernández, T., de los Reyes, C. G., Gonzalez, S., & Gueimonde, M. (2019). Age-Associated changes in gut microbiota and dietary components related with the immune system in adulthood and old age: A Cross-Sectional study. *Nutrients*, 11(8), 1765. <https://doi.org/10.3390/nu11081765>

- Salazar, N., González, S., Nogacka, A. M., Rios, D., Arboleya, S., Gueimonde, M., & de los Reyes, C. G. (2020). Microbiome: Effects of ageing and diet. *Current Issues in Molecular Biology*, 33-62. <https://doi.org/10.21775/cimb.036.033>
- Sánchez, C. (2013). Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(4), 553-562. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(13\)70659-x](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(13)70659-x)
- Scott, K. P., Martin, J. C., Duncan, S. H., & Flint, H. J. (2013). Prebiotic stimulation of human colonic butyrate-producing bacteria and bifidobacteria, *in vitro*. *FEMS Microbiology Ecology*, 87(1), 30-40. <https://doi.org/10.1111/1574-6941.12186>
- Sebastián, J., & Sánchez, C. (2017). From the intestinal flora to the microbiome. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 110(1), 51-56. <https://doi.org/10.17235/reed.2017.4947/2017>
- Senga, S. S., & Grose, R. P. (2021). Hallmarks of cancer—the new testament. *Open Biology*, 11(1). <https://doi.org/10.1098/rsob.200358>
- Sepich-Poore, G. D., Zitvogel, L., Straussman, R., Hasty, J., Wargo, J. A., & Knight, R. (2021). The microbiome and human cancer. *Science*, 371(6536). <https://doi.org/10.1126/science.abc4552>
- Shami, A., Jalal, R. S., Ashy, R. A., Abuauf, H. W., Baz, L., Refai, M. Y., Barqawi, A. A., Baeissa, H. M., Tashkandi, M. A., Alshareef, S., & Abulfaraj, A. A. (2022). Use of Metagenomic Whole Genome Shotgun Sequencing Data in Taxonomic Assignment of *Dipterygium glaucum* Rhizosphere and Surrounding Bulk Soil Microbiomes, and Their Response to Watering. *Sustainability*, 14(14), 8764. <https://doi.org/10.3390/su14148764>

- Śliżewska, K., Markowiak-Kopeć, P., & Śliżewska, W. (2020). The Role of Probiotics in Cancer Prevention. *Cancers*, *13*(1), 20. <https://doi.org/10.3390/cancers13010020>
- Sonnenburg, E., Smits, S., Tikhonov, M., Higginbottom, S., Wingreen, N., & Sonnenburg, J. (2016). Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*, *529*(7585), 212-215. <https://doi.org/10.1038/nature16504>
- Sonnenburg, J. L., & Bäckhed, F. (2016). Diet–microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*, *535*(7610), 56-64. <https://doi.org/10.1038/nature18846>
- Steliou, K., Boosalis, M. S., Perrine, S. P., Sangerman, J., & Faller, D. V. (2012). Butyrate Histone Deacetylase Inhibitors. *BioResearch Open Access*, *1*(4), 192-198. <https://doi.org/10.1089/biores.2012.0223>
- Sturgeon, C., & Fasano, A. (2016). Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*, *4*(4), e1251384. <https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1251384>
- Sutton, T. D. S., & Hill, C. (2019). Gut Bacteriophage: Current Understanding and Challenges. *Frontiers in Endocrinology*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00784>
- Tárraga, P., Montes, J., Albero, J., & Marcos, A. (2017). El Cáncer en datos: ¿Se aplican las medidas de prevención para el Cáncer Colorrectal? *Journal of Negative and No Positive Results*, *2*(10), 537-559. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.1597>
- Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, *474*(11), 1823-1836. <https://doi.org/10.1042/bcj20160510>
- Tigner, A. (2022, 14 noviembre). *Histology, White Blood Cell*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563148/>

- Tjalsma, H., Boleij, A., Marchesi, J. R., & Dutilh, B. E. (2012). A bacterial driver–passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nature Reviews Microbiology*, *10*(8), 575-582. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2819>
- Tojo, R., Suárez, A., García-Clemente, M., De Los Reyes-Gavilán, C. G., Margolles, A., Gueimonde, M., & Ruas-Madiedo, P. (2014). Intestinal microbiota in health and disease: Role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World Journal of Gastroenterology*, *20*(41), 15163. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15163>
- Turroni, F., Ventura, M., Buttó, L. F., Duranti, S., O’Toole, P. W., Motherway, M. O., & van Sinderen, D. (2013). Molecular dialogue between the human gut microbiota and the host: a Lactobacillus and Bifidobacterium perspective. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *71*(2), 183-203. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1318-0>
- Udupa, A., Misra, S., Mohapatra, S., & Sahu, P. S. (2018). Prebiotics and synbiotics: Recent concepts in nutrition. *Food bioscience*, *26*, 152-160. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2018.10.008>
- Vacca, M., Celano, G., Calabrese, F., Portincasa, P., Gobbetti, M., & De Angelis, M. (2020). The Controversial Role of Human Gut Lachnospiraceae. *Microorganisms*, *8*(4), 573. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8040573>
- Venegas, D., De La Fuente, M., Landskron, G., González, M., Quera, R., Dijkstra, G., Harmsen, H. J. M., Faber, K. N., & Hermoso, M. A. (2019). Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Frontiers in Immunology*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>

- Versalovic, J., Jorgensen, J. H., Funke, G., Warnock, D. G., Landry, M. L., & Carroll, K. C. (2011). *Manual of Clinical Microbiology*. En *Wiley eBooks*.
<https://doi.org/10.1128/9781555816728>
- Vivarelli, S., Salemi, R., Candido, S., Falzone, L., Santagati, M., Stefani, S., Torino, F., Banna, G. L., Tonini, G., & Libra, M. (2019). Gut Microbiota and Cancer: From Pathogenesis to Therapy. *Cancers*, *11*(1), 38. <https://doi.org/10.3390/cancers11010038>
- Wierzbicka, A., Mańkowska-Wierzbicka, D., Mardas, M., & Stelmach-Mardas, M. (2021). Role of Probiotics in Modulating Human Gut Microbiota Populations and Activities in Patients with Colorectal Cancer—A Systematic Review of Clinical Trials. *Nutrients*, *13*(4), 1160. <https://doi.org/10.3390/nu13041160>
- Wong, C. B., Odamaki, T., & Xiao, J. (2019). Beneficial effects of *Bifidobacterium longum* subsp. *Longum* BB536 on human health: Modulation of gut microbiome as the principal action. *Journal of Functional Foods*, *54*, 506-519.
<https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.02.002>
- World Gastroenterology Organisation [WGO]. (2017, febrero). *Global guidelines of prebiotics and probiotics*. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>
- Wu, S., Zhu, W., Thompson, P., & Hannun, Y. A. (2018). Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors. *Nature Communications*, *9*(1).
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-05467-z>
- Xu, N., Wang, L., Li, C., Ding, C., Liu, C., Fan, W., Chen, C., & Gu, B. (2020). Microbiota dysbiosis in lung cancer: evidence of association and potential mechanisms. *Translational lung cancer research*, *9*(4), 1554-1568. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-156>

- Xue, Z., Kable, M. E., & Marco, M. L. (2018). Impact of DNA Sequencing and Analysis Methods on 16S rRNA Gene Bacterial Community Analysis of Dairy Products. *mSphere*, 3(5). <https://doi.org/10.1128/msphere.00410-18>
- Yu, T., Guo, F., Yu, Y., Sun, T., Ma, D., Han, J., Qian, Y., Kryczek, I., Sun, D., Nagarsheth, N., Chen, Y., Chen, H., Hong, J., Zou, W., & Fang, J. (2017). *Fusobacterium nucleatum* Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy. *Cell*, 170(3), 548-563.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.008>
- Yuan, X., Chang, C., Chen, X., & Li, K. (2021). Emerging trends and focus of human gastrointestinal microbiome research from 2010–2021: A visualized study. *Journal of Translational Medicine*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03009-8>
- Yuen, G. J., Demissie, E., & Pillai, S. (2016). B Lymphocytes and Cancer: A Love–Hate Relationship. *Trends in cancer*, 2(12), 747-757. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.10.010>
- Zamora, A., Ortiz, A., Campos, H., Galán-Rodas, E., & Lajous, M. (2017). El registro de Cáncer de Costa Rica: características, evolución y modernización. *Revista Hispanoamericana de Ciencias de la Salud (RHCS)*, 3(3), 95-102. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6363528.pdf>
- Zare, M. H., Mohkam, M., Morowvat, M. H., Nezafat, N., & Ghasemi, Y. (2015). Probiotic Potential of Five *Lactobacillus* Strains Isolated from Traditional Persian Yoghurt in Fars province, Iran: Viewing Through the Window of Phylogenetics. *Biosciences Biotechnology Research Asia*, 12(2), 1265-1272. <https://doi.org/10.13005/bbra/1780>
- Zeller, G., Tap, J., Voigt, A. Y., Sunagawa, S., Kultima, J. R., Costea, P. I., Amiot, A., Böhm, J., Brunetti, F., Habermann, N., Hercog, R., Koch, M., Luciani, A., Mende, D. R., Schneider, M., Schrotz-King, P., Tournigand, C., Van Nhieu, J. T., Yamada, T., . . .

Bork, P. (2014). Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Molecular Systems Biology*, 10(11), 766.

<https://doi.org/10.15252/msb.20145645>

Zierer, J., Jackson, M. O., Kastenmüller, G., Mangino, M., Long, T., Telenti, A., Mohny, R.

P., Small, K. S., Bell, J. T., Steves, C. J., Valdes, A. M., Spector, T. D., & Menni, C.

(2018). The fecal metabolome as a functional readout of the gut microbiome. *Nature*

Genetics, 50(6), 790-795. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6104805/>

Артемьев, А. И., Naik, S., Pougno, A., Honnavar, P., & Shanbhag, N. M. (2022). The

association of microbiome dysbiosis with colorectal cancer. *Cureus*.

<https://doi.org/10.7759/cureus.22156>

BIBLIOGRAFÍA – REVISIÓN SISTEMÁTICA

- Cao, W., Zheng, C., Xu, X., Jin, R., Huang, F., Shi, M., He, Z., Luo, Y., Liu, L., Liu, Z., Wei, J., Deng, X., & Chen, T. (2022). Clostridium butyricum potentially improves inflammation and immunity through alteration of the microbiota and metabolism of gastric cancer patients after gastrectomy. *Frontiers in Immunology*, *13*.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1076245>
- Gao, Z., Guo, B., Gao, R., Zhu, Q., Wu, W., & Qin, H. (2015). Probiotics modify human intestinal mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *Molecular Medicine Reports*, *12*(4), 6119-6127. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4124>
- Hibberd, A. A., Lyra, A., Ouwehand, A. C., Rolny, P., Lindegren, H., Cedgård, L., & Wettergren, Y. (2017). Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention. *BMJ Open Gastroenterology*, *4*(1), e000145.
<https://doi.org/10.1136/bmjgast-2017-000145>
- Huang, F., Li, S., Chen, W., Han, Y., Yao, Y., Yang, L., Li, Q., Xiao, Q., Wei, J., Liu, Z., Chen, T., & Deng, X. (2023). Postoperative Probiotics Administration Attenuates Gastrointestinal Complications and Gut Microbiota Dysbiosis Caused by Chemotherapy in Colorectal Cancer Patients. *Nutrients*, *15*(2), 356.
<https://doi.org/10.3390/nu15020356>
- Jiang, C., Wang, H., Xia, C., Dong, Q., Chen, E., Qiu, Y., Su, Y., Xie, H., Zeng, L., Kuang, J., Ao, F., Gong, X., Li, J., & Chen, T. (2019). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, *125*(7), 1081-1090. <https://doi.org/10.1002/cncr.31907>

- Liu, Z., Huang, M., Zhang, X., Wang, L., Huang, N., Peng, H., Lan, P., Peng, J., Yang, Z., Xia, Y., Liu, W., Yang, J., Qin, H., & Wang, J. (2013). The effects of perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *97*(1), 117-126. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.040949>
- Liu, Z., Li, C., Huang, M., Tong, C., Zhang, X., Wang, L., Peng, H., Lan, P., Zhang, P., Huang, N., Peng, J., Wu, X., Luo, Y., Qin, H., Kang, L., & Wang, J. (2015). Positive regulatory effects of perioperative probiotic treatment on postoperative liver complications after colorectal liver metastases surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. *BMC Gastroenterology*, *15*(1). <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0260-z>
- Park, I. J., Lee, J., Kye, B., Oh, H. K., Cho, Y. S., Kim, Y., Kim, J. S., Sung, N. Y., Kang, S. K., Seo, J. G., Sim, J., Lee, J., & Lee, I. (2020). Effects of PrObiotics on the Symptoms and Surgical ouTComes after Anterior REsection of Colon Cancer (POSTCARE): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(7), 2181. <https://doi.org/10.3390/jcm9072181>
- Tian, Y., Li, M., Song, W., Jiang, R., & Li, Y. (2019). Effects of probiotics on chemotherapy in patients with lung cancer. *Oncology Letters*. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.9906>
- Xia, C., Jiang, C., Li, W., Wei, J., Hong, H., Li, J., Feng, L., Wei, H., Xin, H., & Chen, T. (2021). A Phase II Randomized Clinical Trial and Mechanistic Studies Using Improved Probiotics to Prevent Oral Mucositis Induced by Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.618150>

- Xie, X., He, Y., Li, H., Yu, D., Na, L., Sun, T., Zhang, D. H., Shi, X., Xia, Y., Jiang, T., Rong, S., Yang, S., Ma, X., & Xu, G. (2019). Effects of prebiotics on immunologic indicators and intestinal microbiota structure in perioperative colorectal cancer patients. *Nutrition*, *61*, 132-142. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.10.038>
- Zheng, C., Chen, T., Wang, Y., Gao, Y., Kong, Y., Liu, Z., & Deng, X. (2019). A randomised trial of probiotics to reduce severity of physiological and microbial disorders induced by partial gastrectomy for patients with gastric cancer. *Journal of Cancer*, *10*(3), 568-576. <https://doi.org/10.7150/jca.29072>

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

a.C.: Antes de Cristo

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AGCC: Ácidos Grasos de Cadena Corta

Apoptosis: Método que el cuerpo usa para deshacerse de células innecesarias o anormales, muerte celular programada.

Bacterias Gram negativas: Son aquellas bacterias que no se tiñen de azul oscuro o de violeta por la tinción de Gram, y lo hacen de un color rosado tenue.

Bacterias Gram positivas: Son aquellas bacterias que se tiñen de color azul oscuro o violeta por la tinción de Gram.

BVS: Biblioteca Virtual en Salud

Células B: o linfocitos B, participan en la defensa del huésped contra gérmenes por medio de la secreción de anticuerpos (Ig) que reconocen las moléculas antigénicas de los patógenos.

Células Dendríticas: Célula inmunitaria que se encuentra en los tejidos, como la piel, y estimula las respuestas inmunitarias al presentar antígenos en su superficie a otras células del sistema inmunitario.

Células T: Ayudan a proteger el cuerpo de las infecciones y a combatir el cáncer. También se llama linfocito T y timocito.

Endotoxina: Son un componente de la membrana exterior de las bacterias Gram negativas.

Factores mitógenos: Factores que actúan en el ciclo celular estimulando la división celular.

FNT- α : Factor de Necrosis Tumoral Alpha.

FOS: Fructooligosacáridos.

GOS: Galacto-oligosacáridos.

HDAC: Histonas Desacetilasas

IARC: International Agency for Research on Cancer/Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer

Ig: Inmunoglobulina, también se le puede llamar antígeno o anticuerpo.

INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos

Ingrediente GRAS: Ingrediente Generalmente Reconocido como Seguro.

Interleucinas: IL, son un tipo de citoquinas, participan en la comunicación entre células, su crecimiento, diferenciación y movilidad. Inmunológicamente, regulan la inflamación o desinflamación.

LPS: Lipopolisacárido.

MDPI: Instituto Multidisciplinario de Publicaciones Digitales

MHC: Complejo Mayor de Histocompatibilidad

MS: Ministerio de Salud

NK: Células Asesinas Naturales

OMS/WHO: Organización Mundial de la Salud/World Health Organization

Oncogén: Protooncogén mutado que favorece el crecimiento de células cancerosas.

OPS: Organización Panamericana de la Salud

OTU: Unidades Taxonómicas Operativas.

PCR: Proteína C Reactiva.

Placas de Peyer: Son regiones situadas por debajo de la mucosa del intestino delgado. son parte del sistema inmune y por lo tanto abundan una gran cantidad de células inmunes, sobre todo linfocitos y células dendríticas.

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses/ Elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Protooncogén: Gen que participa en el crecimiento normal de las células.

Quimiocinas: Estimulan el movimiento de ciertos tipos de glóbulos blancos y los atraen a las áreas de inflamación para ayudar al cuerpo a combatir infecciones, afecciones inflamatorias y otras enfermedades.

RNT: Registro Nacional de Tumores

TGI: Tracto Gastrointestinal

TME: Microambiente Tumoral.

VHB: Virus de la Hepatitis B.

VHC: Virus de la hepatitis C.

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

VPH: Virus del Papiloma Humano.

ANEXOS

ANEXO 1. HOJA PARA CADA BASE DE DATOS PARA LA PRIMERA IDENTIFICACIÓN DE REGISTROS.

| Base de datos: | BVS (Biblioteca Virtual en Salud) | | | | Totales |
|--|--|--|--|--|---------|
| Fecha de búsqueda: | lunes, 20 de febrero de 2023 | | | | |
| Ecuación de búsqueda con palabras clave: | (Eubiosis) AND (Prebiotics) OR (Probiotics) AND (Cancer) | (Eubiosis) AND (Cancer) | (Gut microbiota) AND (Prebiotics) OR (Probiotics) AND (Cancer) | (Prebiotics) OR (Probiotics) AND (Cancer) | |
| Cantidad de registros: | 16 | 30 | 737 | 2070 | 2853 |
| Límites: | AND NOT (Systematic review) AND NOT (Meta analysis) AND NOT (Study protocol) | AND NOT (Systematic review) AND NOT (Meta analysis) AND NOT (Study protocol) | AND NOT (Systematic review) AND NOT (Meta analysis) AND NOT (Study protocol) | AND NOT (Systematic review) AND NOT (Meta analysis) AND NOT (Study protocol) | |
| Filtro #1: | Acceso: Texto completo. Años: 2013-2023. | |
| Subtotal de registros: | 15 | 29 | 652 | 1497 | 2193 |
| Filtro #2: | Palabras claves en el título: | |
| Subtotal de registros: | 0 | 0 | 10 | 142 | 152 |
| Total de registros descartados por automatización: | 16 | 30 | 727 | 1928 | 2701 |
| Total de registros para examinar: | 152 | | | | |

ANEXO 2. FILTRADO MANUAL DE REGISTROS IDENTIFICADOS SEGÚN CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

| Base de datos | # | Título | ¿Duplicado? | Real acceso completo al texto | Idioma inglés o español | Tipo de estudio (fuente primaria) | Especie (humanos) | Solo padecen cancer | Modulación de la microbiota y a través de los bióticos | Objetivo: ¿Hay presencia de actividad antitumoral a través de los bióticos? | Hay presencia de al menos un indicador | Puntaje | Estado | Excluido por | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----|---|-------------|-------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------|---------------------|--|---|--|---------|-----------|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------|-----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------------|--|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------------------------|--|------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------------------------|--|------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="background-color: #d9ead3;">Aprobado</td> <td style="text-align: right;">8</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="background-color: #f2dede;">Rechazado</td> <td style="text-align: right;">->8</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="background-color: #fff2cc;">Duplicado</td> <td style="text-align: right;">Si</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">Duplicados:</td> <td colspan="2" style="text-align: right;">68</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">Registros examinados:</td> <td colspan="2" style="text-align: right;">445</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">Registros descartados:</td> <td colspan="2" style="text-align: right;">433</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">Registros incluidos para la revisión:</td> <td colspan="2" style="text-align: right;">12</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>Por no acceso al texto</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>93</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>Por idioma</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>2</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>Por tipo de estudio/artículo</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>98</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>Por especie</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>8</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>Por ser sano, por no padecer cancer, por tener comorbilidades adicionales</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>193</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>Por no indicar modulación del microbiota a través de bióticos</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>25</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>Por no observar actividad antitumoral a través de bióticos o microbiota</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>13</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>Por no presentar indicadores</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>1</td> </tr> </table> | | | | | | | | | | | | | | Aprobado | 8 | | | | | | | | | | | | | | Rechazado | ->8 | | | | | | | | | | | | | | Duplicado | Si | | | | | | | | | | | | | | | | Duplicados: | | 68 | | | | | | | | | | | | | Registros examinados: | | 445 | | | | | | | | | | | | | Registros descartados: | | 433 | | | | | | | | | | | | | Registros incluidos para la revisión: | | 12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Por no acceso al texto | | | | | | | | | | | | | | | 93 | | | | | | | | | | | | | | | Por idioma | | | | | | | | | | | | | | | 2 | | | | | | | | | | | | | | | Por tipo de estudio/artículo | | | | | | | | | | | | | | | 98 | | | | | | | | | | | | | | | Por especie | | | | | | | | | | | | | | | 8 | | | | | | | | | | | | | | | Por ser sano, por no padecer cancer, por tener comorbilidades adicionales | | | | | | | | | | | | | | | 193 | | | | | | | | | | | | | | | Por no indicar modulación del microbiota a través de bióticos | | | | | | | | | | | | | | | 25 | | | | | | | | | | | | | | | Por no observar actividad antitumoral a través de bióticos o microbiota | | | | | | | | | | | | | | | 13 | | | | | | | | | | | | | | | Por no presentar indicadores | | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| Aprobado | 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rechazado | ->8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Duplicado | Si | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Duplicados: | | 68 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Registros examinados: | | 445 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Registros descartados: | | 433 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Registros incluidos para la revisión: | | 12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | Por no acceso al texto | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | 93 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | Por idioma | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | Por tipo de estudio/artículo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | 98 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | Por especie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | Por ser sano, por no padecer cancer, por tener comorbilidades adicionales | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | 193 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | Por no indicar modulación del microbiota a través de bióticos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | 25 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | Por no observar actividad antitumoral a través de bióticos o microbiota | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | 13 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | Por no presentar indicadores | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BVS | 1 | Postoperative Probiotics Administration Attenuates Gastrointestinal Complica | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 8 | Aprobado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BVS | 2 | The role of the gut microbiota and probiotics associated with microbial metab | | 1 | 1 | 0 | | | | | | 2 | Rechazado | Por tipo de estu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BVS | 3 | Relationship between gut microbiota and colorectal cancer: Probiotics as a pc | | 0 | | | | | | | | 0 | Rechazado | Por no acceso i | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BVS | 4 | Suppression of Berberine and Probiotics (in vitro and in vivo) on the Growth of I | | 1 | 1 | 0 | | | | | | 2 | Rechazado | Por tipo de estu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BVS | 5 | The Gut Microbiota Influenced by the Intake of Probiotics and Functional Food | | 1 | 1 | 0 | | | | | | 2 | Rechazado | Por tipo de estu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BVS | 6 | Randomized Clinical Trial: Probiotics Alleviated Oral-Gut Microbiota Dysbiosis | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | | 6 | Rechazado | Por no observ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BVS | 7 | Role of Gut Microbiota and Probiotics in Colorectal Cancer: Onset and Progre | | 1 | 1 | 0 | | 1 | | | | 2 | Rechazado | Por tipo de estu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BVS | 8 | Effect of probiotics and gut microbiota on anti-cancer drugs: Mechanistic pers | | 0 | | | | | | | | 0 | Rechazado | Por no acceso i | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BVS | 9 | Therapeutic methods of gut microbiota modification in colorectal cancer man | | 1 | 1 | 0 | | | | | | 2 | Rechazado | Por tipo de estu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BVS | 10 | Gut microbiota composition after diet and probiotics in overweight breast can | | | | | | | | | | 0 | Rechazado | Por no acceso i | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BVS | 11 | Probiotics, as Adjuvant Therapy and Preventive Measure on Progression, and C | | 0 | | | | | | | | 0 | Rechazado | Por no acceso i | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BVS | 12 | The Role of Probiotics in Colorectal Cancer: A Review. | | 0 | | | | | | | | 0 | Rechazado | Por no acceso i | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BVS | 13 | Could paraprobiotics be a safer alternative to probiotics for managing cancer c | | 1 | 0 | | | | | | | 1 | Rechazado | Por acceso i | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BVS | 14 | Effect of probiotics and gut microbiota on anti-cancer drugs: Mechanistic pers | Si | | | | | | | | | - | Duplicado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BVS | 15 | Gut microbiota composition after diet and probiotics in overweight breast can | Si | | | | | | | | | - | Duplicado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

ANEXO 3. HOJA DE EXTRACCIÓN DE DATOS

| # | DOI/URL | Título | Autor(es) | Año | Población total (n) | VARIABLES | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|------|---------------------|-------------------------|---|----------------------|-----------------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------------------|--------|----------|---|---|-----------|---|---|---|
| | | | | | | Perfil sociodemográfico | | | Microbiota intestinal | | | | Prebióticos y probióticos | | | | | | Efecto an | | |
| | | | | | | Edad | Sexo | Ubicación geográfica | Filos | Género | Pared celular | Tipo de muestra | Alimentos prebióticos | Efecto | Duración | Probióticos | Efecto | Duración | Filo/Género | Filo/Género | Metabólico |
| 1 | https://doi.org/10.3390/cancers13203945 | Postoperative Probiotics Administration Attenuates Gastrointestinal Complications and Gut Microbiota Dysbiosis Caused by Chemotherapy in Colorectal Cancer Patients | Huang, F., Li, S., Chen, W., Han, Y., Yao, Y., Yang, L., Li, Q., Xiao, D., Wu, J., Liu, Z., Chen, T., & Ding, X. | 2023 | 100 | 60 años | Masculino (n) = 53 Femenino (n) = 47 | China | Firmicutes | Fusobacterium | Gram + | Mucosa | No villos | - | - | Bifidobacterium infantis, Lactobacillus scrofulaceus, Enterococcus faecalis y Bacillus cereus | Cambios taxonómicos y aumento de AGCC | 6 semanas | Actinobacteria/Bifidobacterium Bacteroidetes/Bacteroidia Firmicutes/Bifidus Verrecomicrobia/Akkermansia | Bacteroidetes/Prevotellia Firmicutes/Fusobacterium Firmicutes/Lactobacillus Firmicutes/Morganella Firmicutes/Ruminococcus Firmicutes/Papillorhynchus Firmicutes/Roseburia Firmicutes/Parabacterium Fusobacteriota/Fusobacterium | Ácido láctico Ácido butírico Ácido propiónico |
| 2 | https://doi.org/10.3390/cancers13203945 | Effects of Probiotics on the Symptomatic and Surgical outCome after Anterior REsection of Colon Cancer (PROTCARE): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial | Park, I. J., Lee, J., Kim, B., Oh, H. K., Cho, Y. S., Kim, Y., Kim, J. S., Song, N. Y., Kang, S. K., Seo, J. G., Shin, J., Lee, J., & Lee, I. | 2020 | 60 | 60 años | Masculino (n) = 32 Femenino (n) = 28 | Corea del Sur | Firmicutes | Verrucomicrobia | Gram - | Mucosa | No villos | - | - | Bifidobacterium salinarum subsp. lactis, Lactobacillus casei, y Lactobacillus plantarum | Cambios taxonómicos y cambios de marcadores inmunes | 4 semanas | Actinobacteria/Bifidobacterium Bacteroidetes/Parabacteroidia Firmicutes/Erysipelothrix Firmicutes/Lactobacillus Verrecomicrobia/Akkermansia | Bacteroidetes/Aloprevotellia Bacteroidetes/Prevotellia Bacteroidetes/Parabacterium Fusobacteriota/Fusobacterium | |

ANEXO 4. DECLARACIÓN JURADA

Yo Carlos Andrés Jiménez Espinoza, cédula de identidad número 1 1517 0451, en condición de egresado de la carrera de Nutrición de la Universidad Hispanoamericana, y advertido de las penas con las que la ley castiga el falso testimonio y el perjurio, declaro bajo la fe del juramento que dejo rendido en este acto, que mi trabajo de graduación, para optar por el título de Licenciatura en Nutrición titulado “EFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PRE Y PROBIÓTICOS COMO MODULADORES DE LA EUBIOSIS INTESTINAL Y SU INFLUENCIA COMO INMUNOTERAPIA ONCOLÓGICA, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA, 2023” es una obra original y para su realización he respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derechos de Autor y Derechos Conexos, número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; especialmente el numeral 70 de dicha ley que establece: “Es permitido citar a un autor, transcribiendo 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 original”. Asimismo, que conozco y acepto 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, el día 28 del mes de agosto del año 2023.



Firma del estudiante

Cédula: 1 1517 0451

ANEXO 5. CARTAS DE APROBACIÓN

San José, 19 de julio, 20223

Departamento de registro

Carrera de Nutrición

Universidad Hispanoamericana

Estimados señores:

El estudiante Carlos Andrés Jiménez Espinoza, cédula de identidad número 1 1517 0451, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado "EFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PRE Y PROBIÓTICOS COMO MODULADORES DE LA EUBIOSIS INTESTINAL Y SU INFLUENCIA COMO INMUNOTERAPIA ONCOLÓGICA, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA, 2023", el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Nutrición.

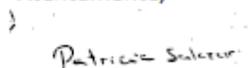
He verificado que se han incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas, durante el proceso de tutoría y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación: antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos, conclusiones y recomendaciones

Los resultados obtenidos por el postulante implican la siguiente calificación

| | | | |
|----|---|----|------------|
| a) | Originalidad 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 investigación | 30 | 30 |
| d) | Relevancia de las conclusiones y recomendaciones | 20 | 20 |
| e) | Calidad, detalle del marco teórico | 20 | 20 |
| | TOTAL | | 100 |

Por consiguiente, se avala el traslado de la tesis al proceso de lectura

Atentamente,



Licda. Patricia Salazar Chinchilla. 1-1239-0145

CNP: 442-10.

CARTA DE APROBACION DEL LECTOR

San José, 25 de agosto del 2023.

Carolina Brenes

Encargada de Tesis

Universidad Hispanoamericana

Estimada Carolina:

El estudiante CARLOS ANDRES JIMENEZ ESPINOZA me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado EFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PRE Y PROBIÓTICOS COMO MODULADORES DE LA EUBIOSIS INTESTINAL Y SU INFLUENCIA COMO INMUNOTERAPIA ONCOLÓGICA, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA, 2023, 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

**UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
CENTRO DE INFORMACION TECNOLOGICO (CENIT)
CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCION PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA
DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACION**

San José, 07 de Setiembre de 2023

Señores:

Universidad Hispanoamericana
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito (a) Carlos Andrés Jiménez Espinoza con número de identificación 115170451 autor del trabajo de graduación titulado EFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PRE Y PROBIÓTICOS COMO MODULADORES DE LA EUBIOSIS INTESTINAL Y SU INFLUENCIA COMO INMUNOTERAPIA ONCOLÓGICA, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA, 2023 presentado y aprobado en el año 2023 como requisito para optar por el título de Licenciatura en Nutrición; Si autorizo al Centro de Información Tecnológico (CENIT) 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 1517 0451

**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.