



**Universidad
Norbert Wiener**

UNIVERSIDAD NORBERT WIENER

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**REVISIÓN CRÍTICA: INFLUENCIA DE LA ALTERACIÓN DE LA MICROBIOTA
INTESTINAL EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER COLORRECTAL**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NUTRICIÓN CLÍNICA CON MENCIÓN EN NUTRICIÓN ONCOLÓGICA**

AUTOR

VILLIAM ANIBAL, OSCCO HUAYTA

ASESOR

Dra. ANDREA LISBET, BOHORQUEZ MEDINA

LIMA, 2020

DEDICATORIA

A mi familia, en especial a mi hijo, quienes me ayudan y motivan a crecer como persona; por su apoyo, paciencia para enseñarme, cariño y por el aliento a nunca declinar al iniciar algún trabajo.

AGRADECIMIENTO

Agradecido con Dios y maestros, porque cada día aprendo mucho más de ellos, son mi ejemplo a seguir, en este camino para mejorar la calidad de atención, y mejorar mi desarrollo profesional.

DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL ASESOR

DOCUMENTO DEL ACTA DE SUSTENTACIÓN

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	10
CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO	15
1.1. Tipo de investigación	15
1.2. Metodología	15
1.3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)	17
1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta	17
1.5. Metodología de búsqueda de información	17
1.6. Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas	25
CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO	31
2.1. Artículo para revisión	31
2.2. Comentario crítico	33
2.3. Importancia de los resultados	35
2.4. Nivel de evidencia y grado de recomendación	36
2.5. Respuesta a la pregunta	36
RECOMENDACIONES	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
ANEXOS	43

RESUMEN

De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la salud (OMS) el cáncer es un problema de salud pública, debido a su condición como principal causa de muerte en el mundo. Entre ellos el cáncer colorrectal es el que presenta mayor incidencia. La presente investigación, Influencia de la alteración de la microbiota intestinal en el desarrollo del cáncer colorrectal ha sido desarrollada como una revisión crítica.. El objetivo fue, evaluar la literatura científica a través de una lectura crítica de la misma, utilizando la herramienta Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPE) en estudios publicados sobre influencia de la alteración del microbiota intestinal en el desarrollo del cáncer colorrectal. La pregunta clínica fue: ¿Existe influencia de la alteración del microbiota intestinal en el desarrollo de cáncer colorrectal?. Se utilizó la metodología Nutrición Basada en Evidencia (NuBE). La búsqueda de información se realizó en PUBMED, SCIELO, SCOPUS, SCIENCE DIRECT, REDALYC, DIALNET, LILACS, encontrando 87 artículos, siendo seleccionados 29 que han sido evaluados por la herramienta para lectura crítica CASPE, seleccionándose finalmente la Revisión Sistemática titulada como Preclinical and clinical relevance of probiotics and synbiotics in colorectal carcinogenesis: a systematic review, el cual posee un nivel de evidencia AI y Grado de Recomendación Fuerte, de acuerdo a la expertise del investigador. El comentario crítico permitió concluir que la modificación microbiota intestinal tiene un papel importante en la carcinogénesis colorrectal. Sin embargo, es necesario más ensayos clínicos en seres humanos, que permitan identificar cuáles son las características específicas del perfil de eubiosis. Es importante que en el futuro se realicen nuevas estrategias profilácticas, diagnósticas y terapéuticas a partir de la investigación de la microbiota intestinal.

Palabras clave: Microbiota intestinal, cáncer colorrectal, disbiosis, carcinogénesis.

ABSTRACT

According to the WHO, cancer is a public health problem, because it is one of the main causes of death in the world, with colorectal cancer being one with the highest incidence. The present secondary research entitled as a critical review: Influence of the alteration of the intestinal microbiota in the development of colorectal cancer, aimed to evaluate the scientific literature with the CASPE tool the clinical studies published on the influence of the alteration of the intestinal microbiota in development of colorectal cancer. The clinical question was: Is there an influence of the alteration of the intestinal microbiota in the development of colorectal cancer? The Evidence-Based Nutrition (NuBE) methodology was used. The information search was carried out in PUBMED, SCIELO, SCOPUS, SCIENCE DIRECT, REDALYC, DIALNET, LILACS, finding 87 articles, being selected 29 that have been evaluated by the CASPE critical reading tool, finally selecting the Systematic Review titled Preclinical and clinical relevance of probiotics and synbiotics in colorectal carcinogenesis: a systematic review, which has an AI level of evidence and a Strong Grade of Recommendation, according to the investigator's expertise. The critical comment allowed to conclude that gut microbiota modification may play an important role in colorectal carcinogenesis. However, more studies are needed applying validated techniques in humans. It is important that in the future new prophylactic, diagnostic and therapeutic strategies are carried out based on the investigation of the intestinal microbiota.

Key words: Gut microbiota, colorectal cancer, dysbiosis, carcinogenesis

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema de salud pública, de acuerdo con cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es una de las principales causas de muerte en el mundo. Para el 2012, se produjo aproximadamente 8,2 millones de muertes producto de esta enfermedad. Entre los cánceres más comunes se encuentran, de pulmón, hígado, estómago, colon y mama, siendo responsables del 70% de decesos en África, Asia, América Central y Sudamérica. Asimismo, se calcula que los casos de cáncer se elevaran de 14 millones en 2012 a 23,6 millones para el 2030 ^(1,2).

De acuerdo con el observatorio global del cáncer, (GLOBOCAN por sus cifras en inglés), al 2018, se calculó 18.1 millones de nuevos casos y 9,6 millones de muertes generados por el cáncer. Asimismo, se proyecta para el 2040 un incremento de la prevalencia global, alcanzado a 29.5 millones de personas⁽³⁾. En el Perú, según cifras de la OMS, en el 2015, el cáncer fue la primera causa de mortalidad en personas menores de 70 años. Mientras que, en el 2012, el cáncer de estómago y colorrectal fueron el segundo y quinto respectivamente con mayor incidencia ⁽⁴⁾.

En nuestro país, anualmente se diagnostican más 66 mil casos nuevos de cáncer y fallecen 32 mil por esta enfermedad. El aumento de esta enfermedad es atribuido a determinantes sociales de la salud como pobreza, educación y urbanización. Además, se presentan factores de riesgo como el consumo de tabaco, alcohol, poca ingesta de frutas y verduras, sedentarismo, sobrepeso y obesidad. Asimismo, la presencia de infecciones oncogénicas como el virus del papiloma humana, helicobacter pylori, virus de la hepatitis B y virus de la inmunodeficiencia humana influyen en el desarrollo del mismo⁽⁵⁾.

En la relación de microorganismos comensales presentes en nuestro intestino, se ha observado no solo una mayor prevalencia de cáncer relacionado a un único microorganismo, sino a perfiles específicos de grupos de microorganismos que pueden actuar localmente o a distancia por medio de inmunomodulación, alteración del genoma, promoviendo un estado proinflamatorio y generando metástasis⁽⁶⁾.

En los últimos años se han realizado estudios donde se observa que la alteración del microbiota intestinal está relacionada con varias enfermedades crónicas como la enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular y cáncer. Indicando así que las bacterias, virus y hongos presentes en todo el tracto gastrointestinal humano realizan funciones metabólicas para el huésped y son necesarias para la salud y enfermedad⁽⁷⁾.

Los microorganismos del intestino ayudan en la salud del huésped por medio de la biosíntesis de vitaminas y aminoácidos esenciales, así como la formación de metabolitos a partir de nutrientes que el intestino delgado no pudo digerir. Ciertos metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (butirato, propionato y acetato) actúan como una fuente energética a las células epiteliales intestinales, de ese modo, fortalece la barrera mucosa. Los microorganismos presentes en el organismo generan inmunidad intestinal mediante efectos sobre la expresión del receptor tipo toll, las células presentadoras de antígenos, las células T diferenciadas y los folículos linfoides, así como al afectar la inmunidad sistémica a través del aumento de las células T CD4 esplénicas y la expresión de anticuerpos sistémicos⁽⁸⁾.

Según la evidencia científica, sugiere que la modificación del microbioma intestinal puede intervenir en la formación de neoplasias, sobre todo colorrectal y gástrica, mediante procesos inflamatorios en estados de disbiosis y la formación de carcinógenos químicos⁽⁹⁾. Uno de los factores que contribuye a la modificación de la microbioma y microbiota intestinal, es la dieta ingerida, así lo demuestra un análisis metagenómico de 1135 personas en un pueblo de Holanda, encontrándose que ingestas elevadas de carbohidratos refinados se asoció con una disminución de la diversidad del microbioma, mientras que se dio un incremento de la diversidad microbiana en personas con mayor ingesta de frutas y verduras, pues presentan lo que se conoce como carbohidratos accesibles para la microbiota ^(7,8).

Otros factores extrínsecos que alteran la microbiota intestinal son el consumo de ciertos medicamentos, particularmente antibióticos de amplio espectro por períodos prolongados. Asimismo, algunos componentes del estilo de vida, como el

sedentarismo, tabaquismo y alteraciones de los ciclos de sueño, debido a la existencia de un eje cerebro – intestino, factores pueden resultar en disbiosis⁽¹⁰⁾.

El cáncer es un término genérico e indica un número de enfermedades que pueden afectar a cualquier órgano del cuerpo; tiene como sinónimo, tumor maligno o neoplasias. Esta tiene como característica, la multiplicación rápida de células anormales que se diseminan por zonas fuera los límites normales, posiblemente invadiendo partes adyacentes del cuerpo y extenderse a otros órganos. Este proceso se denomina a lo cual se le conoce como metástasis. Estas diseminaciones son la principal causa de defunciones por cáncer⁽¹¹⁾.

El microbioma intestinal, es una comunidad microbiana con un impacto en la homeostasis y la inmunidad intestinal. Los microorganismos que ubican en el intestino participan en la digestión y absorción de nutrientes ingeridos, incluidos vitaminas, fibras y azúcares. Contiene diferentes poblaciones bacterianas en su mayoría bacterias anaerobias (representa de 90 a 99 %). Los hábitats de la microbiota intestinal, son la superficie de las células epiteliales, las criptas del íleon, ciego y colon, la capa de moco y la luz del intestino. Por organelos especiales como las fimbrias, se encuentran unidas a la superficie epitelial los microorganismos. La capa de moco evita la colonización en el huésped y de la concentración de bacterias que se encuentran en la luz del intestino relacionadas con el tránsito intestinal. La concentración de la microbiota se incrementa en sentido bucal-anal. La concentración microbiana es menor en el intestino delgado y mayor en la luz del colon, lo que genera mayor número de su localización sin adhesión molecular⁽¹²⁾.

La colonización intestinal en el humano se da desde el nacimiento, hasta el transcurso del tiempo para obtener el necesario y adecuado equilibrio para su constitución⁽¹²⁾. El desarrollo de la microbiota intestinal necesita de diversos factores, como modo de parto (transferencia de bacterias vaginales, fecales maternas al ser parto natural y por cesárea la colonización será tardía), edad gestacional (el pretérmino presenta bacterias más patógenas), alimentación (la lactancia materna inicia la colonización de la microbiota), condiciones de salud y estilos de vida⁽¹²⁾.

Estas colonias de microorganismos cumplen diversas funciones, entre las que se encuentran metabólicas (brinda energía, produce vitamina K y ácido fólico), trófica (mantiene equilibrio en la proliferación celular epitelial y desarrolla homeostasis del sistema inmune) y de protección (brinda barrera contra antígenos) ⁽¹²⁾.

Por otro lado, la disbiosis intestinal, resulta de la variación significativa en la composición, número y espacio de la microbiota. Esta última, en la mayoría de las poblaciones humanas está compuesta por 5 phyla Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria y Verrucomicrobia, dentro de los cuales Bacteroidetes y Firmicutes componen alrededor del 90% del total de especies bacterianas⁽¹³⁾. Por ello, se puede afirmar que se caracteriza por una mayor concentración de *Lactobacillales*, *Bifidobacterias* y bacterias aerobias.

Por otro lado, la disbiosis intestinal se relaciona con reflejos intestinales y extraintestinales. También se reconoce que la disbiosis intestinal promueve varias enfermedades. Se sugiere que el inicio de la disbiosis se debe a los hábitos alimentarios, los antecedentes genéticos, el estrés crónico, las anomalías en la motilidad intestinal, la exposición a toxinas externas y ciertos virus bacteriófagos^(14,15).

La realización del estudio de revisión crítica se justifica por que servirá para varios profesionales de la salud en despertar una nueva visión en cuanto a la importancia del microbiota y el efecto que puede producir si se genera alguna alteración de esta, por ello será necesario el diseñar nuevas estrategias para mejorar el tratamiento de los pacientes.

Concientizar a los profesionales de la salud en la necesidad de identificar biomarcadores que se relacionen con la alteración de la estructura y/o funciones del microbiota y su interacción con el huésped, esto sería de mucha relevancia en el manejo del cáncer colorrectal, para desarrollar intervenciones terapéuticas.

Además, el estudio incentivara a profesionales a desarrollar prebióticos y probióticos capaces de modular el microbiota intestinal de forma positiva para la

salud. Esta modulación de la microbiota intestinal genera la posibilidad de novedosos enfoques terapéuticos para prevenir el cáncer. Permitirá que los profesionales estemos a la expectativa de nuevos estudios clínicos y preclínicos que evalúan los tratamientos de modulación del microbiota. La práctica de estos nuevos conocimientos en los profesionales de la salud generará mayor bienestar a la población y por ende mayor ahorro a los hospitales en cuanto gastos económicos.

También se justifica el estudio debido al uso de una metodología de nutrición basada en evidencia, se realizó al menos tres filtros de la investigación secundada para elegir el artículo de investigación y con ello responder la pregunta clínica.

La investigación tuvo como objetivo evaluar la literatura científica con la herramienta CASPE los estudios clínicos publicados sobre influencia de la alteración del microbiota intestinal en el desarrollo del cáncer colorrectal.

Esta investigación orienta a los profesionales de salud a conocer que son diferentes factores que pueden conllevar a una alteración del microbiota intestinal y esta a su vez un posible desarrollo del cáncer colorrectal.

Finalmente, este estudio se convertirá en referencia para nuevos estudios para la prevención del desarrollo de cáncer colorrectal en las personas.

CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

1.1 Tipo de investigación

El tipo de investigación es secundaria, debido al proceso de revisión de la literatura científica basada en principios metodológicos y experimentales que selecciona estudios cuantitativos y/o cualitativos, con la finalidad de dar respuesta a un problema planteado y previamente abordado por una investigación primaria.

1.2 Metodología

La metodología para la investigación se realizará según las 5 fases de la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) para el desarrollo de la lectura crítica:

- a) **Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** se procedió a estructurar y concretar la pregunta clínica que se relaciona con la estrategia PS, donde (S) es la situación clínica con los factores y consecuencias relacionados, de un tipo de paciente (P) con una enfermedad establecida. Asimismo, se desarrolló una búsqueda sistemática de la literatura científica vinculada con los descriptores y palabras clave que derivan de la pregunta clínica. Se desarrolló la estrategia de búsqueda en base a los descriptores, utilizando como bases de datos a Scopus, Science Direct, Pubmed, Lilacs, Scielo, Dialnet.
- b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** se fijaron los criterios para la elección preliminar de los artículos de acuerdo con la situación clínica establecida.
- c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** mediante la aplicación de la herramienta para la lectura crítica CASPE se valoró cada uno de los artículos científicos seleccionados anteriormente, según el tipo de estudio publicado.
- d) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** los artículos científicos que se evaluaron por CASPE son evaluados considerando un nivel de evidencia (tabla 1) y un grado de recomendación (tabla 2) para cada uno de ellos.

Tabla 1. Nivel de Evidencia para evaluación de los artículos científicos

Nivel de Evidencia	Categoría	Preguntas que debe contener obligatoriamente
A I	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 7
A II	Ensayo clínico aleatorizado	Preguntas del 1 al 7
B I	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 3 y preguntas 6 y 7
B II	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 5
C I	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 3 y pregunta 7
C II	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 4

Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos

Grado de Recomendación	Estudios evaluados
FUERTE	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente las preguntas 4 y 6, o Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8, o Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8
DEBIL	Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7, o Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6, o Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8

e) **Aplicación, evaluación y actualización continua:** de acuerdo con la búsqueda sistemática de la literatura científica y selección de un artículo que responda la pregunta clínica, se procedió a desarrollar el comentario crítico según la experiencia profesional sustentada con referencias bibliográficas actuales; para su aplicación en la práctica clínica, su posterior evaluación y la actualización continua al menos cada dos años calendarios.

1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)

Se identificó el tipo de paciente y su situación clínica para estructurar la pregunta clínica, descrito en la tabla 3.

Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS

POBLACIÓN (Paciente)	Pacientes con alteración del microbiota intestinal.
SITUACIÓN CLÍNICA	Riesgo de desarrollar cáncer colorrectal
La pregunta clínica es: - ¿Existe influencia de la alteración del microbiota intestinal en el desarrollo de cáncer colorrectal?	

1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La pregunta clínica es viable debido a que considera el estudio de un factor para el desarrollo de una enfermedad como cáncer la cual es de interés nacional debido a que los casos aumentaron en los últimos años y es considerado un problema de salud pública¹. La pregunta es pertinente debido a que se dispone de diversos estudios clínicos desarrollados a nivel internacional, lo cual genera una base bibliográfica completa sobre el tema.

1.5 Metodología de Búsqueda de Información

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se describe las palabras clave (tabla 4), las estrategias de búsqueda (tabla 5) y se procede a la búsqueda de artículos científicos sobre estudios clínicos que respondan la pregunta. Para ello se procedió a realizar la búsqueda sistemática de artículos a manera precisa

y no repetitiva en las siguientes bases de datos: Scopus, Science Direct, Pubmed, Lilacs, Scielo, Dialnet.

Tabla 4. Elección de descriptores y las palabras clave

PALABRAS CLAVE	Descriptores INGLÉS	Descriptores PORTUGUÉS	ENTRY TERMS
Microbiota intestinal	<p>“Gastrointestinal Microbiome” [Mesh]</p> <p>Gut microbiota</p>	<p>“Microbioma gastrointestinal” [DeCS]</p> <p>Microbiota intestinal</p>	<p>Flora intestinal, bacterias intestinales.</p> <p>Flora intestinal, bacterias intestinales.</p> <p>Gastrointestinal Microbiome*</p> <p>Gut Microbiome*</p> <p>Microbiome, Gut</p> <p>Gut Microflora*</p> <p>Gut Microbiota*</p> <p>Gastrointestinal Flora</p> <p>Gut Flora</p> <p>Gastrointestinal Microbiota</p> <p>Community, Gastrointestinal</p> <p>Gastrointestinal Microflora</p> <p>Gastric Microbiome</p> <p>Intestinal Microbiome</p> <p>Intestinal Microbiota</p> <p>Intestinal Microflora</p> <p>Intestinal Flora</p> <p>Enteric Bacteria</p> <p>Bacteria, Enteric</p>
Disbiosis	<p>“Dysbiosis” [Mesh]</p>	<p>“Disbiose [DeCS]”</p>	<p>Dysbioses</p> <p>Disbiosis</p> <p>Disbioses</p> <p>Dys-symbiosis</p> <p>Dys-symbioses</p> <p>Dysbacteriosis</p> <p>Dysbacterioses</p> <p>Disbacteriosis</p> <p>Disbacterioses</p> <p>Microbiota anormal</p>

Cáncer colorrectal	Colorectal cancer "Colorectal Neoplasms"[Mesh]	Câncer colorretal "Neoplasias Colorretais" [DeCS]	Colorectal Neoplasm Colorectal Carcinoma Colorectal Carcinomas Colorectal Cancer* CRC Colorectal Tumor Adenocarcinoma colonrectal
---------------------------	---	---	--

Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos

Base de datos consultada	Fecha de la búsqueda	Estrategia para la búsqueda	N° artículos encontrados	N° artículos seleccionados
SCOPUS	08/11/2020 – 09/11/2020	(DYSBIOSIS OR GASTROINTESTINAL MICROBIOME OR GUT MICROBIOME) AND (COLORECTAL NEOPLASMS OR COLORECTAL CANCER)	9	9
Pubmed	07/10/2020 – 9/11/2020 – 13/11/2020	(DYSBIOSIS OR GASTROINTESTINAL MICROBIOME OR GUT MICROBIOME) AND (COLORECTAL NEOPLASMS OR COLORECTAL CANCER)	32	13
Science direct	25/10/2020	Cancer and the microbiota or gut microbiota and cancer colorectal or dysbiosis and cancer colorectal	26	5
Scielo	11/10/2020	Cancer and the microbiota or gut microbiota and cancer colorectal or dysbiosis and cancer colorectal	6	1
Dialnet	20/10/2020	Cancer and the microbiota or gut microbiota and cancer colorectal or dysbiosis and cancer colorectal	3	0
Redalyc	20/10/2020	Cancer and the microbiota or gut microbiota and	5	0

		cancer colorectal or dysbiosis and cancer colorectal		
Lilacs	15/10/2020	Cancer and the microbiota or gut microbiota and cancer colorectal or dysbiosis and cancer colorectal	6	1
TOTAL			87	29

Una vez seleccionados los artículos científicos de las bases de datos descritos en la tabla 5, se procedió a desarrollar una ficha de recolección bibliográfica que contiene la información de cada artículo (tabla 6).

Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica

Autor (es)	Título del artículo	Revista (año, volumen, número)	Link	Idioma	Método
Pearson T, et al	Effects of ursodeoxycholic acid on the gut microbiome and colorectal adenoma development(16)	Cancer Med. 2019 Feb;8(2)	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30652422/	Español	Recolección de la web
Cueva C, et al	Interplay between Dietary Polyphenols and Oral and Gut Microbiota in the Development of Colorectal Cancer(17)	Nutrients. 2020 Feb 27;12(3)	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32120799/	Español	Recolección de la web
Lin C, et al	Role of Gut Microbiota in the Development and Treatment of Colorectal Cancer(18)	Digestion. 2019;100(1)	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30332668/	Español	Recolección de la web

Zou S, Fang L, Lee MH.	Dysbiosis of gut microbiota in promoting the development of colorectal cancer.(19)	Gastroenterol Rep (Oxf). 2018 Feb;6(1)	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29479437/	Español	Recolección de la web
Fan X, et al	Gut Microbiota Dysbiosis Drives the Development of Colorectal Cancer.(20)	Digestion. 2020 Sep 15	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32932258/	Español	Recolección de la web
Sánchez-Alcoholado L, et al	The Role of the Gut Microbiome in Colorectal Cancer Development and Therapy Response.(21)	Cancers (Basel). 2020 May 29;12(6)	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32486066/	Español	Recolección de la web
Coleman OI, Nunes T.	Role of the Microbiota in Colorectal Cancer: Updates on Microbial Associations and Therapeutic Implications.(22)	Biores Open Access. 2016 Oct 1;5(1)	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27790385/	Español	Recolección de la web
Dai Z, et al	The role of microbiota in the development of colorectal cancer. Int J Cancer.(23)	Int J Cancer. 2019 Oct 15;145(8)	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30474116/	Español	Recolección de la web
Borges M, et al	Role of colonic microbiota in colorectal carcinogenesis: a systematic review.(24)	Revista Española de Enfermedades Digestivas Nov 2015, 107 (11)	http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-0108201501100003&lang=es	Español	Recolección de la web

Song M, et al	Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer(25)	Gastroenterology	https://pesquisa.bvsalud.org/porta/resource/es/mdl-31586566	Español	Recolección de la web
Martin A, et al	Microbiota and Colon Cancer: Orchestrating Neoplasia Through DNA Damage and Immune Dysregulation.(26)	Reference Module in Biomedical Sciences	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383651243	Español	Recolección de la web
Grazioso TP, et al	Diet, Microbiota, and Colorectal Cancer.(27)	iScience	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589004219303906	Español	Recolección de la web
Aranda I, et al	Dietary legumes, intestinal microbiota, inflammation and colorectal cancer.(28)	Journal of Functional Foods	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464619306310	Español	Recolección de la web
Dong J, et al	miRNA–Microbiota Interaction in Gut Homeostasis and Colorectal Cancer.(29)	Trends in cancer	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2405803319301803	Español	Recolección de la web
Wei H, et al	Biodiversity and richness shifts of mucosa-associated gut microbiota with progression of	Research in microbiology	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092	Español	Recolección de la web

	colorectal cancer.(30)		3250820300127		
Mohseni AH, et al	Gut microbiota-derived metabolites and colorectal cancer: New insights and updates.(31)	Microbial pathogenesis	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0882401020309359	Español	Recolección de la web
Colov EP, et al.	The impact of the gut microbiota on prognosis after surgery for colorectal cancer – a systematic review and meta-analysis. (32)	APMIS (Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica Medical Journal) 2020, vol. 128 (2).	https://doi.org/10.1111/apm.13032	Inglés	Recolección de la web
Anandakumar A, et al.	Fungal microbiome in colorectal cancer: a systematic review(33).	UPDATES in Surgery (UPIS) international journal, 2019, vol. 71 (4).	https://doi.org/10.1007/s13304-019-00683-8	Inglés	Recolección de la web
Amitay EL, et al.	Systematic Review: Gut Microbiota in Fecal Samples and Detection of Colorectal Neoplasms(34).	Journal Gut Microbes, 2018. Vol.9 (4)	https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1445957	Inglés	Recolección de la web
Liu H, et al.	Differential expression of intestinal microbiota in	International Journal of Clinical and Experimental Medicine,	www.ijcem.com/files/ijcem0023128.pdf	Inglés	Recolección de la web

	colorectal cancer compared with healthy controls: a systematic review and meta-analysis(35).	2016, vol.9 (4)			
Hussan H, et al.	Fusobacterium's link to colorectal neoplasia sequenced: A systematic review and future insights(36)	World journal of gastroenterology, 2017, vol.23 (48)	https://dx.doi.org/10.3748%2Fwjg.v23.i48.8626	Inglés	Recolección de la web
Cruz B, et al.	Preclinical and clinical relevance of probiotics and synbiotics in colorectal carcinogenesis: a systematic review(37)	Nutrition Reviews, 2020, vol.78 (8)	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31917829/	Inglés	Recolección de la web
Coker OO, et al.	Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer(38)	Gut, 2019, vol. 68 (4)	http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317178	Inglés	Recolección de la web
Temraz S, et al.	Gut Microbiome: A Promising Biomarker for Immunotherapy in Colorectal Cancer. (39)	International Journal of Molecular Sciences, 2019, vol. 20(17)	https://doi.org/10.3390/ijms20174155	Inglés	Recolección de la web
Song M, et al.	Diet, Gut Microbiota, and Colorectal Cancer Prevention: a Review of Potential Mechanisms and Promising Targets	Current Colorectal Cancer Reports, 2017, vol.13 (6)	https://doi.org/10.1007/s11888-017-0389-y	Inglés	Recolección de la web

	for Future Research(40)				
Dahmus JD, et al.	The gut microbiome and colorectal cancer: a review of bacterial pathogenesis(41)	Journal of Gastrointestinal Oncology, 2018, vol.9 (4)	https://dx.doi.org/10.21037/jgo.2018.04.07	Inglés	Recolección de la web
Jahani-Sherafat S, et al.	Role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer; a review article(42)	Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench, 2018, vol.11 (2)	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29910850/	Inglés	Recolección de la web
Sanyaolu LN, et al.	Antibiotic exposure and the risk of colorectal adenoma and carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies(43)	Colorectal Dis. 2020, Vol. 22 (8)	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31802593/	Inglés	Recolección de la web
Shuwen H, et al.	Protective effect of the "food-microorganism-SCFAs" axis on colorectal cancer: from basic research to practical application(44)	Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2019, Vol. 145(9)	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31401674/	Inglés	Recolección de la web

1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

A partir de los artículos científicos seleccionados (tabla 6) se evalúa la calidad de la literatura mediante la lista de chequeo de "Critical Appraisal Skills Programme España" (CASPe) (tabla 7).

Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPE

Título del artículo	Tipo de investigación metodológica	Lista de chequeo empleada	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Effects of ursodeoxycholic acid on the gut microbiome and colorectal adenoma development(16)	Ensayo clinico Fase 3	CASPe	B I	FUERTE
Interplay between Dietary Polyphenols and Oral and Gut Microbiota in the Development of Colorectal Cancer(17)	Revisión	CASPe	C II	DEBIL
Role of Gut Microbiota in the Development and Treatment of Colorectal Cancer(18)	Revisión	CASPe	C II	DEBIL
Dysbiosis of gut microbiota in promoting the development of colorectal cancer(19)	Revisión	CASPe	C II	DEBIL

Gut Microbiota Dysbiosis Drives the Development of Colorectal Cancer.(20)	Revisión	CASPe	C II	DEBIL
The Role of the Gut Microbiome in Colorectal Cancer Development and Therapy Response.(21)	Revisión	CASPe	C II	DEBIL
Role of the Microbiota in Colorectal Cancer: Updates on Microbial Associations and Therapeutic Implications.(22)	Revisión	CASPe	C II	DEBIL
The role of microbiota in the development of colorectal cancer.(23)	Revisión	CASPe	C II	DEBIL
Role of colonic microbiota in colorectal carcinogenesis: a systematic review.(24)	Revisión sistemática	CASPe	A I	FUERTE
Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer(25)	Revisión	CASPe	C II	DEBIL

Microbiota and Colon Cancer: Orchestrating Neoplasia Through DNA Damage and Immune Dysregulation.(26)	Revisión	CASPe	C II	DEBIL
Diet, Microbiota, and Colorectal Cancer.(27)	Revisión	CASPe	C II	DEBIL
Dietary legumes, intestinal microbiota, inflammation and colorectal cancer.(28)	Revisión	CASPe	C II	DEBIL
miRNA–Microbiota Interaction in Gut Homeostasis and Colorectal Cancer.(29)	Revisión	CASPe	C II	DEBIL
Biodiversity and richness shifts of mucosa-associated gut microbiota with progression of colorectal cancer.(30)	Revisión	CASPe	C II	DEBIL
Gut microbiota-derived metabolites and colorectal cancer: New insights and updates.(31)	Revisión	CASPe	C II	DEBIL

The impact of the gut microbiota on prognosis after surgery for colorectal cancer – a systematic review and meta-analysis. (43)	Revisión sistemática y Metaanálisis	CASPe	A I	FUERTE
Fungal microbiome in colorectal cancer: a systematic review(44).	Revisión sistemática	CASPe	B II	FUERTE
Systematic Review: Gut Microbiota in Fecal Samples and Detection of Colorectal Neoplasms(45).	Revisión sistemática	CASPe	A I	FUERTE
Differential expression of intestinal microbiota in colorectal cancer compared with healthy controls: a systematic review and meta-analysis(46).	Revisión sistemática y Metaanálisis	CASPe	A I	FUERTE
Fusobacterium's link to colorectal neoplasia sequenced: A systematic review and future insights(36)	Revisión sistemática	CASPe	A I	FUERTE

Preclinical and clinical relevance of probiotics and synbiotics in colorectal carcinogenesis: a systematic review(47)	Revisión sistemática	CASPe	A I	FUERTE
Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer(38)	Revisión	CASPe	B II	FUERTE
Gut Microbiome: A Promising Biomarker for Immunotherapy in Colorectal Cancer (48)	Revisión	CASPe	A I	FUERTE
Diet, Gut Microbiota, and Colorectal Cancer Prevention: a Review of Potential Mechanisms and Promising Targets for Future Research(49)	Revisión	CASPe	C II	DEBIL
The gut microbiome and colorectal cancer: a review of bacterial pathogenesis(50)	Revisión	CASPe	C II	DEBIL
Role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer; a review article(51)	Revisión	CASPe	C II	DEBIL

Antibiotic exposure and the risk of colorectal adenoma and carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies(43)	Revisión sistemática y Metaanálisis	CASPe	A I	FUERTE
Protective effect of the "food-microorganism-SCFAs" axis on colorectal cancer: from basic research to practical application(44)	Revisión	CASPe	B II	DEBIL

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** Revisión crítica: influencia de la alteración de la microbiota intestinal en el desarrollo del cáncer colorrectal.
- b) **Revisor:** Licenciado Villiam Anibal Oscoco Huayta
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- d) **Dirección para correspondencia:** goodnutrition@hotmail.com

e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

Cruz BCS, Sarandy MM, Messias AC, Gonçalves RV, Ferreira CLLF, Peluzio MCG. Preclinical and clinical relevance of probiotics and synbiotics in colorectal carcinogenesis: a systematic review. Nutr Rev. 2020 Aug 1;78(8):667-687.

Resumen del artículo original:

Antecedentes

La evidencia reciente sugiere que la modulación de la microbiota intestinal puede ayudar a prevenir el cáncer colorrectal.

Objetivos

El objetivo de esta revisión sistemática fue investigar el papel de los probióticos y simbióticos en la prevención del cáncer colorrectal y aclarar los posibles mecanismos involucrados.

Metodología

Fuentes de datos: se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, ScienceDirect y LILACS para buscar estudios realizados en humanos o modelos animales que hayan sido publicados hasta el 15 de agosto de 2018.

Selección de estudios: se incluyeron ensayos clínicos y estudios experimentales controlados con placebo que evaluaron los efectos de los probióticos y simbióticos en el cáncer colorrectal y el cáncer asociado con la enfermedad inflamatoria intestinal. De 247 artículos identificados, 31 permanecieron después de aplicar los criterios de exclusión. Una búsqueda

de listas de referencias identificó 5 estudios adicionales, para un total de 36 estudios incluidos.

Extracción de datos: Dos autores evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo de los estudios incluidos y extrajeron los datos. Los datos se agruparon por tipo de estudio, es decir, preclínico o clínico.

Resultados

Los resultados mostraron efectos positivos de los probióticos y simbióticos en la prevención del cáncer colorrectal. Los principales mecanismos identificados fueron alteraciones en la composición y actividad metabólica de la microbiota intestinal; reducción de la inflamación; inducción de apoptosis e inhibición del crecimiento tumoral; modulación de respuestas inmunes y proliferación celular; función mejorada de la barrera intestinal; producción de compuestos con actividad anticancerígena; y modulación del estrés oxidativo.

Conclusiones

Los probióticos o simbióticos pueden ayudar a prevenir el cáncer colorrectal, pero se requieren estudios adicionales en humanos para informar mejor la práctica clínica.

2.2 Comentario Crítico

El artículo presenta como título Preclinical and clinical relevance of probiotics and synbiotics in colorectal carcinogenesis: a systematic review, lo cual se relaciona directamente con el objetivo del estudio. Pese a que no se expresa explícitamente en el título el término microbiota intestinal, ya que dentro del

artículo se menciona de forma recurrente la variación de la microbiota como un factor para la carcinogénesis colorrectal.

En relación a los aspectos teóricos y antecedentes expresados en la introducción del artículo, muestra el problema como aumento progresivo de casos prevalentes de cáncer colorrectal, para un mayor entendimiento de la gravedad del problema habría sido importante incluir la implicancia de los decesos a nivel mundial⁽¹⁻⁴⁾.

En relación a los aspectos teóricos y antecedentes expresados en la introducción del artículo, muestra como problema el aumento progresivo de casos de cáncer colorrectal, para un mayor entendimiento de la gravedad del problema habría sido importante incluir la implicancia de los decesos a nivel mundial que grupo etáreo es el más afectado. Hubiese sido de importancia indicar que microorganismos son los más resaltantes y mediante que técnicas se realizan dichos estudios tal como lo muestra Amitay EL et al quien en una investigación hace hincapié acerca de los modelos del microbioma fecal no invasivo para el diagnóstico temprano del cáncer colorrectal⁽³⁴⁾.

De acuerdo con la metodología planteada por el autor, describe como se realizó la recopilación de la base de datos y la inclusión total de estudios encontrados, muchos de sus estudios seleccionados fueron realizados en animales a comparación de la revisión realizada por Liu H, et al. El cual en sus estudios seleccionados fueron realizados en humanos⁽³⁵⁾ ⁽³⁵⁾.

Según los resultados obtenidos, se denota de manera descriptiva y el análisis estadístico que se muestra no perfila adecuadamente los criterios ya que no refiere el nivel de confianza y otros datos estadísticos de los estudios seleccionados, como si lo hicieron Colov EP, et al. en una revisión sistemática donde varios de sus estudios revisados tenían un nivel de confianza de 95% ⁽³²⁾.

En la discusión de resultados, se compara adecuadamente con otros estudios acordes con la temática planteada, sin embargo, no queda claro cuál es la mejor

manera de prevenir el cáncer mediante el uso de los probióticos y simbióticos ya que no se llega a un consenso acerca de la cantidad necesaria para lograr una modificación en la microbiota intestinal y de esa manera disminuir el riesgo de cáncer colorrectal; de ello se puede mencionar que en un ensayo controlado aleatorio realizado por Gao Z, et al. presentó como resultado una mayor riqueza y diversidad en la microbiota intestinal, tras dar suplementos encapsulados que contenían probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* y *Enterococcus faecalis*), una cantidad de 1.0×10^7 UFC/g de células viables, y al final del día recibieron una dosis de 6.0×10^7 UFC durante cinco días ⁽⁴⁵⁾.

El autor concluye que la modificación de la microbiota con el uso de probióticos y simbióticos disminuye el riesgo de cáncer colorrectal; sin embargo, de acuerdo a la experiencia profesional la combinación de ciertos alimentos en la dieta ayuda a mejorar la microbiota tal como lo indica Shuwen H, et al. en su revisión sistemática tuvo como conclusión que los ácidos grasos de cadena corta como resultados de la fermentación de algunos alimentos, tienen un efecto protector contra el cáncer colorrectal⁽⁴⁴⁾.

2.3 Importancia de los resultados

A pesar de que existen pruebas suficientes para concluir que una regulación equilibrada de la microbiota intestinal mediante el uso de alimentos que contienen prebióticos, probióticos y simbióticos podrían reducir la carcinogénesis colorrectal.

La importancia radica en que los probióticos pueden modificar la composición, actividad de la microbiota intestinal y prevenir la colonización y que mediante la fermentación de los prebióticos se pueden obtener metabolitos que son beneficiosos al incrementar la producción de moco, permitir la proliferación de células sanas y de esta manera permitir un adecuado funcionamiento de la microbiota intestinal, pero Colov et al en una revisión sistemática también

menciona que los probióticos ayudan en la modificación de la microbiota intestinal y es más exhaustivo al referirse de que ciertas bacterias como los lactobacillus acidofilus son beneficiosos mientras que las fusobacterium nucleatum se asociaron con mayor riesgo de muerte en pacientes con cáncer colorrectal tras observar que existía una mayor filtración de células T reguladoras y células CD3⁽³²⁾. Por otro lado, Borges M, et al. refiere que la carcinogénesis colorrectal puede deberse a un desequilibrio en la microbiota intestinal debido al estilo de vida (hábitos alimentarios y sedentarismo), mutaciones del ADN, inflamación, también hace referencia que la carcinogénesis tiene dos vías (la primera como consecuencia de la mutación de oncogenes y genes supresores y la segunda por la inactivación de genes de reparación de errores de apareamiento); también observo que la introducción de cepas de fusobacterium nucleatum desarrolla tumores colónicos al generar mayor expresión de citocinas inflamatorias como el TNF y IL17C, del mismo modo también refiere que algunos metabolitos y compuesto como el butirato, aminoácidos y ácidos grasos tienen un efecto protector con el cáncer colorrectal mientras que otros como la ciclodulina (toxina producida por cepas de E. coli) participan en la carcinogénesis⁽²⁴⁾.

Otro factor que modula la microbiota intestinal es el uso de medicamentos, ello no es mencionado en este artículo seleccionado, sin embargo; Sanyaolu LN, et al, lo observa en una revisión sistemática donde concluye que el consumo de antibióticos y el riesgo de cáncer colorrectal tienen una asociación débil⁽⁴³⁾.

2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación

Según la experiencia profesional se ha visto conveniente desarrollar una categorización del nivel de evidencia y grado de recomendación, considerando como aspectos principales que el nivel de evidencia se vincule con las preguntas 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 para considerarlo A I, mientras que las preguntas 1, 2, 3, 4, 5

para considerarlo B II y las preguntas 1, 2, 3 y 4 para considerarlo como C II, y el grado de recomendación se categorice como Fuerte o Débil.

El artículo seleccionado para el comentario crítico resultó con un nivel de evidencia alto como A I y un grado de recomendación Fuerte, por lo cual se eligió para evaluar adecuadamente cada una de las partes del artículo y relacionarlo con la respuesta que otorgaría a la pregunta clínica planteada inicialmente.

2.5 Respuesta a la pregunta

De acuerdo con la pregunta clínica formulada ¿Existe influencia de la alteración del microbiota intestinal en el desarrollo de cáncer colorrectal?

La revisión sistemática seleccionada para responder la pregunta reporta que existen pruebas suficientes para determinar que la modulación de la microbiota intestinal puede alterar la respuesta del organismo a los estímulos cancerígenos, y por lo tanto predisponer al desarrollo de cáncer colorrectal. Por otro lado, se puede afirmar que el uso de sustratos fermentables, prebióticos o microorganismos como probióticos, así como el uso de simbióticos, favorecería la homeostasis intestinal.

RECOMENDACIONES

1. La difusión de los resultados de la presente investigación en profesionales de la salud para promover el desarrollo de terapias complementarias en el manejo del cáncer colorrectal.

2. La implementación del plan de abordaje para el paciente y personas sanas mediante la inclusión de alimentos que favorezcan el equilibrio de la microbiota intestinal.
3. La implementación del plan de abordaje donde se analice el uso de antibióticos de amplio espectro en edades tempranas por periodos prolongados de tiempo, o incluir probióticos durante estos tratamientos, para evitar la disbiosis de la microbiota intestinal.
4. Incluir en la prevención del riesgo y manejo del cáncer colorrectal, la implicancia de la microbiota intestinal y factores que intervienen en su desarrollo y modulación.
5. El desarrollo de investigaciones primarias sobre la temática abordada que permitan en el campo profesional de nutrición de nuestra realidad peruana, y validar estos resultados pues son escasas las investigaciones clínicas relacionadas con el tema en nuestra población.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS | Cáncer. WHO [Internet]. 2017 [citado 7 de noviembre de 2020]; Disponible en: <http://www.who.int/cancer/es/>
2. Estadísticas del cáncer - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 1 de marzo de 2015;136(5):E359–

86.

4. Luna-Abanto J, Payet E. Importancia y estado actual de los registros de cáncer de base poblacional en Perú. *Rev Medica Hered.* 2019;30(2):131–3.
5. Pérez MDF, Betancourt SMR, Fernández MT. Factores de riesgo modificables en algunos tipos de cáncer. *Rev Electrónica Dr Zoilo E Mar Vidaurreta.* 2016;41(11).
6. Moreno del Castillo MC, Valladares-García J, Halabe-Cherem J. Microbioma humano. *Rev la Fac Med.* 2018;61(6):7–19.
7. Hills RD, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut microbiome: profound implications for diet and disease. *Nutrients.* 2019;11(7):1613.
8. Singh RK, Chang H-W, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017;15(1):73.
9. Herreros Martínez B. Microbiota gástrica y carcinogénesis: evidencia actual y controversias. *Rev Española Enfermedades Dig.* 2016;108(9):527–9.
10. Saus E, Iraola-Guzmán S, Willis JR, Brunet-Vega A, Gabaldón T. Microbiome and colorectal cancer: roles in carcinogenesis and clinical potential. *Mol Aspects Med.* 2019;69:93–106.
11. OMS | Datos y cifras sobre el cáncer. WHO. 2014;
12. Castañeda Guillot C. Intestinal microbiota and child health. *Rev Cubana Pediatr.* 2018;90(1):94–110.
13. Castaner O, Goday A, Park YM, Lee SH, Magkos F, Shioh SATE, et al. The gut microbiome profile in obesity: A systematic review. *Int J Endocrinol.* 2018;2018.

14. Simeoni M, Citraro ML, Cerantonio A, Deodato F, Provenzano M, Cianfrone P, et al. An open-label, randomized, placebo-controlled study on the effectiveness of a novel probiotics administration protocol (ProbiotICKD) in patients with mild renal insufficiency (stage 3a of CKD). *Eur J Nutr.* 2019;58(5):2145–56.
15. Yu LC-H. Microbiota dysbiosis and barrier dysfunction in inflammatory bowel disease and colorectal cancers: exploring a common ground hypothesis. *J Biomed Sci.* 2018;25(1):1–14.
16. Pearson T, Caporaso JG, Yellowhair M, Bokulich NA, Padi M, Roe DJ, et al. Effects of ursodeoxycholic acid on the gut microbiome and colorectal adenoma development. *Cancer Med.* 2019;8(2):617–28.
17. Cueva C, Silva M, Pinillos I, Bartolomé B, Moreno-Arribas M. Interplay between Dietary Polyphenols and Oral and Gut Microbiota in the Development of Colorectal Cancer. *Nutrients.* 2020;12(3):625.
18. Lin C, Cai X, Zhang J, Wang W, Sheng Q, Hua H, et al. Role of gut microbiota in the development and treatment of colorectal cancer. *Digestion.* 2019;100(1):62–8.
19. Zou S, Fang L, Lee M-H. Dysbiosis of gut microbiota in promoting the development of colorectal cancer. *Gastroenterol Rep.* 2018;6(1):1–12.
20. Fan X, Jin Y, Chen G, Ma X, Zhang L. Gut Microbiota Dysbiosis Drives the Development of Colorectal Cancer. *Digestion.* 2020;1–8.
21. Sánchez-Alcoholado L, Ramos-Molina B, Otero A, Laborda-Illanes A, Ordóñez R, Medina JA, et al. The Role of the Gut Microbiome in Colorectal Cancer Development and Therapy Response. *Cancers (Basel).* 2020;12(6):1406.
22. Coleman OI, Nunes T. Role of the microbiota in colorectal cancer: updates on microbial associations and therapeutic implications. *Biores Open Access.*

2016;5(1):279–88.

23. Dai Z, Zhang J, Wu Q, Chen J, Liu J, Wang L, et al. The role of microbiota in the development of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2019;145(8):2032–41.
24. Borges-Canha M, Portela-Cidade JP, Dinis-Ribeiro M, Leite-Moreira AF, Pimentel-Nunes P. Role of colonic microbiota in colorectal carcinogenesis: a systematic review. *Rev Española Enfermedades Dig*. 2015;107(11):659–71.
25. Song M, Chan AT, Sun J. Influence of the gut microbiome, diet, and environment on risk of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2020;158(2):322–40.
26. Martin A, Irrazábal T. Microbiota and Colon Cancer: Orchestrating Neoplasia Through DNA Damage and Immune Dysregulation. 2019;
27. Grazioso TP, Brandt M, Djouder N. Diet, Microbiota, and Colorectal Cancer. *Iscience*. 2019;21:168–87.
28. Aranda-Olmedo I, Rubio LA. Dietary legumes, intestinal microbiota, inflammation and colorectal cancer. *J Funct Foods*. 2020;64:103707.
29. Dong J, Tai JW, Lu L-F. miRNA–Microbiota Interaction in Gut Homeostasis and Colorectal Cancer. *Trends in cancer*. 2019;5(11):666–9.
30. Pan H-W, Du L-T, Li W, Yang Y-M, Zhang Y, Wang C-X. Biodiversity and richness shifts of mucosa-associated gut microbiota with progression of colorectal cancer. *Res Microbiol*. 2020;
31. Mohseni AH, Taghinezhad-S S, Fu X. Gut microbiota-derived metabolites and colorectal cancer: New insights and updates. *Microb Pathog*. 2020;104569.
32. Colov EP, Degett TH, Raskov H, Gögenur I. The impact of the gut microbiota on prognosis after surgery for colorectal cancer – a systematic review and meta-analysis. *APMIS*. 2020;128(2):162–76.

33. Anandakumar A, Pellino G, Tekkis P, Kontovounisios C. Fungal microbiome in colorectal cancer: a systematic review. *Updates Surg.* 2019;71(4):625–30.
34. Amitay EL, Krilaviciute A, Brenner H. Systematic review: Gut microbiota in fecal samples and detection of colorectal neoplasms. *Gut Microbes.* 2018;9(4):293–307.
35. Liu H, Wu H, Bilegsaikhan E, Lu EX, Shen X, Liu T. Differential expression of intestinal microbiota in colorectal cancer compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9(6):10923–30.
36. Hussan H, Clinton SK, Roberts K, Bailey MT. *Fusobacterium's* link to colorectal neoplasia sequenced: A systematic review and future insights. *World J Gastroenterol.* 2017;23(48):8626.
37. Cruz B, Sarandy MM, Messias AC, Gonçalves R V, Ferreira CLLF, Peluzio MCG. Preclinical and clinical relevance of probiotics and synbiotics in colorectal carcinogenesis: a systematic review. *Nutr Rev.* 2020;78(8):667–87.
38. Coker OO, Nakatsu G, Dai RZ, Wu WKK, Wong SH, Ng SC, et al. Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer. *Gut.* 2019;68(4):654–62.
39. Temraz S, Nassar F, Nasr R, Charafeddine M, Mukherji D, Shamseddine A. Gut microbiome: A promising biomarker for immunotherapy in colorectal cancer. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17).
40. Song M, Chan AT. Diet, Gut Microbiota, and Colorectal Cancer Prevention: a Review of Potential Mechanisms and Promising Targets for Future Research. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2017;13(6):429–39.
41. Dahmus JD, Kotler DL, Kastenber DM, Kistler CA. The gut microbiome and colorectal cancer: A review of bacterial pathogenesis. *J Gastrointest Oncol.* 2018;9(4):769–77.

42. Jahani-Sherafat S, Alebouyeh M, Moghim S, Amoli HA, Ghasemian-Safaei H. Role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer; A review article. *Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench*. 2018;11(2):101–9.
43. Sanyaolu LN, Oakley NJ, Nurmatov U, Dolwani S, Ahmed H. Antibiotic exposure and the risk of colorectal adenoma and carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Colorectal Dis*. 2020; 22(8):858-870.
44. Shuwen H, Miao D, Quan Q, Wei W, Zhongshan Z, Chun Z, Xi Y. Protective effect of the "food-microorganism-SCFAs" axis on colorectal cancer: from basic research to practical application. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019; 145(9): 2169-2197.
45. Gao Z, Guo B, Gao R, Zhu Q, Wu W, Qin H. Probiotics modify human intestinal mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *Mol Med Rep*. 2015; 12(4):6119-27.

ANEXOS

Lista de chequeo CASPe para ensayo clínico

A/¿Son válidos los resultados del ensayo?

Preguntas "de eliminación"

<p>1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?</p> <p><i>Una pregunta debe definirse en términos de:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- La población de estudio.- La intervención realizada.- Los resultados considerados.	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
<p>2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?</p> <p><i>- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?</i></p>	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
<p>3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?</p> <p><i>- ¿El seguimiento fue completo?</i> <i>- ¿Se interrumpió precozmente el estudio?</i> <i>- ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?</i></p>	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO

Preguntas de detalle

<p>4 ¿Se mantuvo el cegamiento a:</p> <ul style="list-style-type: none">- Los pacientes.- Los clínicos.- El personal del estudio.	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</p> <p><i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>

B/ ¿Cuáles son los resultados?

<p>7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</p> <p><i>¿Qué desenlaces se midieron?</i> <i>¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?</i></p>	
<p>8 ¿Cuál es la precisión de este efecto?</p> <p><i>¿Cuáles son sus intervalos de confianza?</i></p>	

C/¿Pueden ayudarnos estos resultados?

<p>9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?</p> <p><i>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?</p> <p><i>En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?</p> <p><i>Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO</p>

A/ ¿Los resultados de la revisión son válidos?

Preguntas "de eliminación"

<p>1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?</p> <p><i>PISTA: Un tema debe ser definido en términos de</i></p> <ul style="list-style-type: none">- La población de estudio.- La intervención realizada.- Los resultados ("outcomes") considerados.	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?</p> <p><i>PISTA: El mejor "tipo de estudio" es el que</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Se dirige a la pregunta objeto de la revisión.- Tiene un diseño apropiado para la pregunta.	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>

Preguntas detalladas

<p>3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?</p> <p><i>PISTA: Busca</i></p> <ul style="list-style-type: none">- <i>Qué bases de datos bibliográficas se han usado.</i>- <i>Seguimiento de las referencias.</i>- <i>Contacto personal con expertos.</i>- <i>Búsqueda de estudios no publicados.</i>- <i>Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés.</i>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?</p> <p><i>PISTA: Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar al resultado de los estudios ("No es oro todo lo que reluce" El Mercader de Venecia. Acto II)</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?</p> <p><i>PISTA: Considera si</i></p> <ul style="list-style-type: none">- <i>Los resultados de los estudios eran similares entre sí.</i>- <i>Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados.</i>- <i>Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados.</i>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>

B/ ¿Cuáles son los resultados?

6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?

PISTA: Considera

- *Si tienes claro los resultados últimos de la revisión.*
- *¿Cuáles son? (numéricamente, si es apropiado).*
- *¿Cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc.).*

7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?

PISTA:

Busca los intervalos de confianza de los estimadores.

C/¿Son los resultados aplicables en tu medio?

8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?

SÍ

NO SÉ

NO

PISTA: Considera si

- *Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área.*
- *Tu medio parece ser muy diferente al del estudio.*

9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?

SÍ

NO SÉ

NO

10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?

SÍ

NO

Aunque no esté planteado explícitamente en la revisión, ¿qué opinas?

Lista de chequeo de los artículos seleccionados

Effects of ursodeoxycholic acid on the gut microbiome and colorectal adenoma development(16)

1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si
2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si
3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Si
4 ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio	No
5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Si
6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Si
7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	Si
8 ¿Cuál es la precisión de este efecto?	No
9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	Si
10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	Si
11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si

Interplay between Dietary Polyphenols and Oral and Gut Microbiota in the Development of Colorectal Cancer(17)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	No
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si

9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Role of Gut Microbiota in the Development and Treatment of Colorectal Cancer(18)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	No
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Dysbiosis of gut microbiota in promoting the development of colorectal cancer(19)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	No
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Gut Microbiota Dysbiosis Drives the Development of Colorectal Cancer.(20)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	No
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

The Role of the Gut Microbiome in Colorectal Cancer Development and Therapy Response.(21)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	No
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Role of the Microbiota in Colorectal Cancer: Updates on Microbial Associations and Therapeutic Implications.(22)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	No
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

The role of microbiota in the development of colorectal cancer. Int J Cancer.(23)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	No
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Role of colonic microbiota in colorectal carcinogenesis: a systematic review.(24)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	si
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer(25)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	No
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Microbiota and Colon Cancer: Orchestrating Neoplasia Through DNA Damage and Immune Dysregulation.(26)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	No
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Diet, Microbiota, and Colorectal Cancer.(27)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	No
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Dietary legumes, intestinal microbiota, inflammation and colorectal cancer.(28)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	No
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

miRNA–Microbiota Interaction in Gut Homeostasis and Colorectal Cancer.(29)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	No
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Biodiversity and richness shifts of mucosa-associated gut microbiota with progression of colorectal cancer.(30)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	No
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Gut microbiota-derived metabolites and colorectal cancer: New insights and updates.(31)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	No
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

The impact of the gut microbiota on prognosis after surgery for colorectal cancer – a systematic review and meta-analysis. (32)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	Si
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Fungal microbiome in colorectal cancer: a systematic review(33)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	Si
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Systematic Review: Gut Microbiota in Fecal Samples and Detection of Colorectal Neoplasms(34).

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	Si
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Differential expression of intestinal microbiota in colorectal cancer compared with healthy controls: a systematic review and meta-analysis(35).

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	Si
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Fusobacterium's link to colorectal neoplasia sequenced: A systematic review and future insights(36)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	Si
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Preclinical and clinical relevance of probiotics and synbiotics in colorectal carcinogenesis: a systematic review(37)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	Si
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer(38)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	Si
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Gut Microbiome: A Promising Biomarker for Immunotherapy in Colorectal Cancer. (39)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	Si
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Diet, Gut Microbiota, and Colorectal Cancer Prevention: a Review of Potential Mechanisms and Promising Targets for Future Research(40)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	No
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

The gut microbiome and colorectal cancer: a review of bacterial pathogenesis(41)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	No
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer; a review article(42)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	No
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Preclinical and clinical relevance of probiotics and synbiotics in colorectal carcinogenesis. A systematic review(43)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	Si
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Antibiotic exposure and the risk of colorectal adenoma and carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies(44)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	Si
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si

Protective effect of the "food-microorganism-SCFAs" axis on colorectal cancer: from basic research to practical application(45)

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	Si
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	No
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si