



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia
"Dr. Dacio Crespo"

GRADO EN ENFERMERÍA

Curso académico (2018-19)

Trabajo Fin de Grado

PROBIÓTICOS EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

Alumno/a: Ángel Blanco Fuente

Tutor/a: D^a Elena Solera Segura

JUNIO, 2019



ÍNDICE

Resumen / Abstract	3
---------------------------	----------

Introducción	5
---------------------	----------

- **El cáncer colorrectal: Una epidemia en continuo crecimiento.**
- **Principales factores de riesgo.**
- **Signos y síntomas de la enfermedad.**
- **Métodos diagnósticos.**
- **Los probióticos como agentes preventivos del CCR.**
- **Justificación y objetivos.**

Material y métodos	12
---------------------------	-----------

Resultados	14
-------------------	-----------

Discusión	31
------------------	-----------

Conclusiones	34
---------------------	-----------

Bibliografía	35
---------------------	-----------

Anexos	39
---------------	-----------

RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR), representa una enfermedad de gran calado en la sociedad; los nuevos casos aumentan de forma considerable anualmente, a pesar del esfuerzo por parte del amplio sector de enfermería, en la educación para la salud y en el cribado específico.

El objetivo de la revisión bibliográfica realizada consiste en el estudio del uso de los probióticos en la prevención del CCR, que ya han demostrado ser efectivos frente a otras patologías, debido a sus cualidades y efectos beneficiosos en el organismo, además de los mecanismos por los cuales podrían inducir tal efecto.

Para la realización del trabajo se procedió a la realización de una búsqueda bibliográfica en diferentes plataformas y bases de datos utilizando criterios de inclusión y exclusión específicos, además de someter a los artículos elegidos a una lectura crítica mediante las listas de comprobación CASPe. Tras el proceso de selección se eligieron 12 artículos, los cuales se dividieron en dos grupos para su análisis.

Los resultados obtenidos, determinan las numerosas acciones que estos organismos producen: Protección frente a patógenos, modulación de la microbiota intestinal, inmunomodulación, acciones antiproliferativas, regulación de la apoptosis y promoción de sustancias como ácidos grasos de cadena corta.

Además, los estudios realizados en animales, indican el factor protector que presenta la cadena probiótica específica frente a ciertos inductores tumorales.

A pesar de lo prometedor de los resultados, es necesario continuar investigando y desarrollar estudios sobre dosis, efectos secundarios y experimentación específica en humanos.

Palabras clave: cáncer colorrectal, probióticos, prevención, enfermería.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is a widespread disease in the society; new cases increase annually considerably, in spite of the effort made by nurse practitioners on health education and specific screening.

The conducted bibliographic review aims at studying the use of probiotics in colorectal cancer prevention, since they have been proved effective in other diseases, due to their qualities and beneficial effects in the body, as well as the mechanisms which could induce such an effect.

In order to conduct this study, a bibliographic search through different platforms and databases was made by means of specific inclusion and exclusion criteria and the selected articles were read critically by CASPe verification lists. After the selection process, 12 articles were chosen, which were divided in two groups so as to be analyzed.

The achieved results determine numerous actions that are produced by these organisms: protection against pathogens, modulation of the intestinal microbiota, immunomodulation, antiproliferative actions, apoptosis regulation and promotion of substances such as short chain fatty acids.

Furthermore, studies carried out in animals indicate the protective factor given by the probiotic specific chain against some tumorous inductors.

In spite of the promising results, further investigation and the development of studies on dose, side effects and specific human experimentation are needed.

Keywords: Colorectal cancer, probiotics, prevention, nurse practitioners.

INTRODUCCIÓN

➤ El cáncer colorrectal: una epidemia en continuo crecimiento

El cáncer colorrectal (CCR) representa una de las neoplasias más extendidas en el mundo, apareciendo entorno a 1,4 millones de nuevos casos cada año y estimándose que anualmente fallecen aproximadamente unas 700.000 personas por esta causa.

En España, aparecen unos 41.441 nuevos casos al año, esto coloca a esta clase de cáncer en el primer puesto de incidencia tanto en hombres como en mujeres a partir de los 50 años de edad, afectando a 1 de cada 20 hombres y a 1 de cada 30 mujeres antes de cumplir los 74 años, teniendo un índice de supervivencia del 54% en los 5 años siguientes tras ser diagnosticados, según la Asociación Española contra el cáncer^{1,2}.

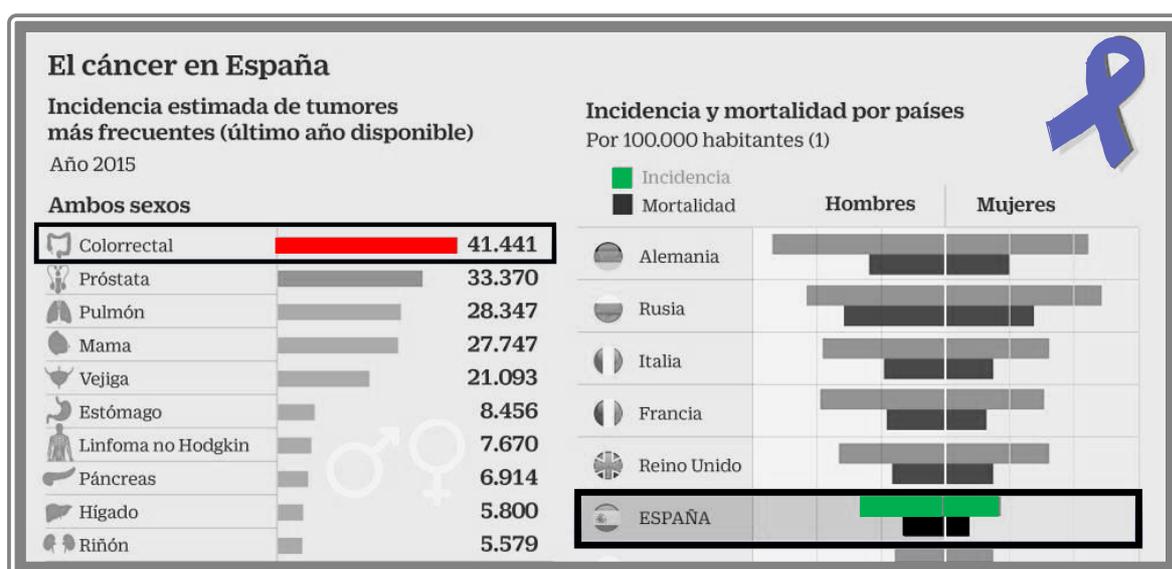


Figura 1: El cáncer en España³

Se trata por lo tanto de un gran problema para la salud pública, que necesita un abordaje integral tanto por parte de los profesionales sanitarios como por todos los estamentos sociales, incentivando la educación para la salud, promoviendo hábitos saludables, realizando programas de cribado para identificar aquellos pacientes con altas probabilidades de desarrollar la enfermedad y contribuyendo en la investigación de tratamientos preventivos adecuados y eficaces⁴.

➤ Principales factores de riesgo

Existen numerosos factores de riesgo aceptados por la comunidad científica que aumentan de forma clara la prevalencia de desarrollar dicha enfermedad, la gran mayoría pueden ser evitados; el sobrepeso, la inactividad física, el consumo abusivo de alimentos altamente procesados como embutidos y carnes rojas, el tabaquismo o el consumo de alcohol en grandes cantidades, son algunos ejemplos de malos hábitos que aumentan el riesgo y pueden ser prevenidos.

Otros no pueden ser evitables como una edad avanzada, la presencia de antecedentes de pólipos adenomatosos, diabetes mellitus tipo 2 o el padecimiento de ciertas enfermedades inflamatorias intestinales como son la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn, especialmente si no han tenido un tratamiento adecuado.

Encontramos también ciertos síndromes hereditarios que aumentan exponencialmente el riesgo a aquellos que lo padecen, el síndrome de Lynch es el más común, responsable del 2% al 4% del total de casos. Se trata de un defecto en el gen MLH1 o MSH2, la neoplasia se suele desarrollar a una edad temprana, teniendo un 80% de posibilidades de desarrollar CCR.

La poliposis adenomatosa familiar (FAP), responsable del 1% del total de cánceres colorrectales, se produce por la mutación del gen APC. Encontramos tres subtipos de FAP: FAP atenuada, síndrome de Gardner y síndrome de Turcot, que se diferencian principalmente en el número de pólipos desarrollados y el tiempo que tardan estos en producir la neoplasia.

Una de cada tres personas con cáncer de colon, han tenido familiares con la misma patología, por lo tanto, la herencia genética tiene un papel importante^{5,6,7,8}.

➤ Signos y síntomas de la enfermedad

Los signos y síntomas de sospecha de la enfermedad según la "American Cancer Society" pueden ser los siguientes:

-Un cambio en los hábitos de evacuación como diarrea, estreñimiento o reducción del diámetro de las heces fecales por varios días.

-Una sensación de necesitar usar el inodoro que no desaparece después de haber tenido una evacuación intestinal.

-Sangrado rectal con sangre roja brillante.

-Sangre en las heces, pudiendo presentar un color oscuro.

-Cólicos o dolor abdominal.

-Debilidad y cansancio.

-Pérdida inexplicable de peso.

Estos síntomas suelen manifestarse cuando la enfermedad está extendida, por este motivo tanto la prevención como el cribado juegan un papel importante en este tipo de neoplasias. El padecimiento de uno o varios de los signos citados anteriormente, no confirman la patología, para ello se necesita la realización de algunas pruebas específicas⁵.

➤ **Métodos diagnósticos**

No siempre encontramos unos síntomas específicos, en ciertos casos no aparece una sintomatología clara, para ello disponemos de diferentes métodos diagnósticos, podemos encontrar dos tipos, pruebas de heces fecales y exámenes visuales.

El primer tipo, menos invasivo para el paciente, puede dar falsos positivos y no ser totalmente eficaz para todos los pacientes, consiste en el análisis de las heces. Encontramos la prueba inmunoquímica fecal (FIT), la prueba de sangre oculta en heces basada en guayacol (gFOBT) y la prueba de ADN en las heces fecales; en las dos primeras se examinan las heces en busca de sangre oculta mediante reacciones químicas. La tercera prueba identifica los posibles cambios en la cadena de ADN, tanto en las heces como en la sangre analizada, ya que a menudo estas células cancerosas producen cambios en la cadena genética.

Los exámenes visuales, pueden llegar a ocasionar riesgos al paciente, pero son la única forma de acceder a la lesión para posteriormente analizar la muestra y confirmar

la patología, encontramos dos tipos; la colonoscopia y la colonografía mediante tomografía computarizada (CT).

En la primera prueba se examina el recto y el colon por medio de un tubo flexible o colonoscopio, pudiéndose extraer muestras para un posterior análisis. Es además el método de elección en el caso de detectar un resultado anormal en las pruebas de heces fecales. En la segunda prueba se utilizan rayos X para realizar una reconstrucción de la zona y así detectar posibles evidencias de células malignas, para la realización de esta prueba es necesario llenar de aire las cavidades que van a ser estudiadas por medio de un tubo flexible a través del ano. Estas dos pruebas requieren de una preparación específica para vaciar el recto y colon, mediante laxantes y dietas especiales.^{5,9}

Una vez detectado el CCR, se aplica el sistema TNM de clasificación para determinar el tamaño del tumor, la posible diseminación a los ganglios linfáticos y la posible metástasis del mismo a otras partes del organismo. Con esta metodología se establecerá el mejor tratamiento dependiendo del estadio en el que se encuentre el tumor.

Cuando se encuentra localizado, se utilizará la cirugía para extraer el pólipo o zona afectada, se puede precisar de una colonoscopia o una colectomía, dependiendo de la extensión, después de la intervención puede ser necesaria la utilización de quimioterapia adyuvante.

En el caso que afecte a los ganglios linfáticos, se deberán extirpar junto con la sección de colon. Tras la realización de la cirugía se administrará quimioterapia adyuvante. Si el cáncer se encuentra en el recto, se procederá con quimioterapia y radioterapia para conseguir reducir el tamaño, proceso conocido como "quimiorradiación", además de la cirugía para eliminar el tejido afectado y finalizando con quimioterapia postquirúrgica.

El cáncer puede sufrir metástasis hacia otros tejidos y órganos, en estos casos se utiliza la quimioterapia neoadyuvante, antes del tratamiento principal, en el caso del cáncer de colon, y de quimiorradiación para cáncer de recto, para reducir el tamaño y poder abordar con cirugía la patología, tras la cual se volvería a aplicar nuevamente quimioterapia.

Si la extensión es elevada, encontrándose en un estado avanzado se puede utilizar la inmunoterapia, que busca reforzar el sistema inmune para eliminar las células cancerosas en combinación con un tratamiento paliativo de radioterapia, para ayudar a combatir síntomas desagradables como el dolor, y de esta forma mejorar la calidad de vida de aquellos pacientes en esta etapa⁵.

➤ Los probióticos como agentes preventivos del cáncer colorrectal

Para prevenir el CCR se han planteado numerosas acciones, muchas de ellas comunes en la lucha para combatir otros tipos de neoplasias, formando parte del código Europeo contra el cáncer, éste código enuncia formas de reducir el riesgo de padecer esta enfermedad; no fumar ni permanecer en espacios con humo, mantener un peso adecuado, hacer ejercicio evitando el sedentarismo, llevar una dieta saludable y equilibrada (consumiendo cereales integrales, legumbres, frutas y verduras), limitar alimentos hipercalóricos y carne procesada, evitar una exposición a radiaciones y participar en programas de cribado¹⁰.

En la actualidad, se abren nuevos horizontes preventivos, los probióticos pueden jugar un papel importante en la prevención del CCR, actúan evitando la instalación y proliferación de bacterias perjudiciales, aumentando además la respuesta inmune frente a ciertos patógenos.

La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) los define como: "microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidad adecuada ejercen un efecto beneficioso sobre la salud del huésped". La gran mayoría de estos microorganismos forman parte de la flora intestinal normal del ser humano, entre los más utilizados encontramos *Lactobacilos*, *Bifidobacterias* y *Streptococos*.

Los resultados conseguidos en un estudio no pueden ser extrapolados a toda la familia probiótica, únicamente corresponderá a la cepa investigada, identificándose por su género, especie y una designación alfanumérica¹¹.

Se trata de bacterias productoras de ácido láctico en su mayoría, pueden ser usados junto a prebióticos, recibiendo el nombre de simbióticos.

La aplicación de estos organismos en la dieta diaria puede ser interesante y beneficioso, aumentando las defensas, reduciendo el riesgo de padecer ciertas enfermedades gastrointestinales y mejorando las funciones intestinales, es por ello que muchos alimentos son portadores de alguna clase de probiótico como el kéfir, el queso o la leche^{12,13}.

Las características básicas que han de reunir los productos probióticos según la Organización Mundial de Gastroenterología son los siguientes:

- Especificarse por género y cepa.
- Estar vivos en el producto.
- Administrarse en dosis adecuadas hasta el final de la vida útil (con variabilidad mínima de un lote a otro).
- Haber demostrado ser eficaces en estudios controlados en humanos.
- Ser inocuos para su uso.

La forma de administración puede ser por medio del consumo de lácteos o alimentos a los cuales se les ha agregado cierto tipo de probióticos. También pueden ser consumidos como suplementos en forma de cápsulas. La dosis necesaria para conseguir un efecto beneficioso es dependiente del tipo o cepa¹⁴.

➤ **Justificación y objetivos**

El gran problema que supone el CCR necesita una adecuada actividad preventiva, parece necesaria la búsqueda de nuevos métodos y tratamientos. Como futuros profesionales de enfermería, debemos tener en cuenta todas aquellas terapias, hábitos y acciones potencialmente beneficiosas, para poder ofrecer el mejor servicio posible a la sociedad.

Los probióticos han demostrado grandes capacidades y propiedades curativas en patologías gastrointestinales, y parece indicar que el uso de cepas probióticas específicas, podría frenar el avance de esta enfermedad, tan extendida por el mundo, y que acaba con tantas vidas.

Se trata de un campo con pocos estudios, pero que presenta un gran potencial, ya que se posiciona como una alternativa esperanzadora para acabar con este tipo de cáncer.

El presente trabajo se plantea con el siguiente objetivo:

Demostrar la posible implicación de los probióticos en la prevención del cáncer colorrectal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización del trabajo se estableció una pregunta PICO de interés, se trasladó al lenguaje natural y controlado, usando los Tesauros "DeCS y MeSH" además se incorporaron operadores booleanos para garantizar la exhaustividad y precisión de la búsqueda bibliográfica, una vez definida se procedió a la utilización de diferentes buscadores, metabuscadores y páginas web con motivo de encontrar información de referencia para ser revisada y sintetizada.

PREGUNTA PICO	
¿Puede el uso de probióticos prevenir la aparición del cáncer colorrectal?	
POBLACIÓN	INDIVIDUOS CONSUMIDORES DE PROBIÓTICOS
INTERVENCIÓN	USO DE PROBIÓTICOS
COMPARACIÓN	NO USO DE PROBIÓTICOS
RESULTADO	PREVENCIÓN DE CÁNCER COLORRECTAL

Tabla 1: Pregunta PICO

Las búsquedas se realizaron utilizando las siguientes palabras:

Español: "Cáncer colorrectal AND Probióticos AND Prevención"

Inglés: "Colorectal Neoplasms AND Probiotics AND Prevention"

La búsqueda se produjo en el periodo comprendido entre los meses de enero y abril de 2019, aplicando una estrategia de cribado específica.

Criterios de inclusión

- Artículos que establezcan una relación clara entre el consumo de probióticos y la prevención del cáncer colorrectal.
- Publicaciones en español e inglés.
- Artículos publicados entre 2015-2019.

Criterios de exclusión

- Artículos que se repiten en las diferentes búsquedas bibliográficas.

El resultado de la búsqueda determinó un total de 227 artículos de bases de datos convencionales, tras el análisis del título en primera instancia, se descartaron 190 artículos, de los cuales 10 se retiraron ya que se repetían en las diferentes bases de datos, posteriormente se analizó el resumen, invalidando 12 artículos, finalmente se procedió a la lectura del artículo completo, obteniendo un total de 13 artículos válidos para la consecución del trabajo, indicando un alto potencial de información relevante, (Ver diagrama de flujo, Anexos).

Aquellos artículos que relacionaban a los probióticos en la prevención de los efectos secundarios de la quimioterapia o radioterapia en el tratamiento del CCR, como la diarrea o el riesgo de infecciones en el período tanto preoperatorio como postoperatorio, fueron excluidos.

Además, todos los artículos fueron sometidos a un método de lectura crítica, la lista de comprobación CASPe¹⁵, gracias a esta herramienta, fue retirado uno de los artículos ya que no cumplía con las necesidades sugeridas, reduciéndose el total de artículos a 12.

Algunos de los estudios seleccionados no contaban con acceso de forma gratuita para su lectura, por ello se utilizó la plataforma universitaria de la UVA desde el Campus Universitario de "la Yutera" facilitando de esta manera las credenciales para su posible visualización.

El trabajo ha sido analizado por medio de un programa antiplagio online, "Dupli Cheker"¹⁶, determinando claramente su formato y contenido único.

RESULTADOS

El uso de los probióticos en la prevención de una enfermedad tan importante como es el CCR, resulta novedoso, y es por ello que contemos con poca información al respecto. Se han creado tres grupos para el análisis de los resultados:

- Mecanismos por los cuales los probióticos pueden prevenir el CCR. (*estudios 1,2,3,4,5,6,7,8*).
- Estudios en animales. (*estudios 9,10,11,12*).

Se han analizado 8 artículos que estudian los mecanismos por los que los probióticos pueden prevenir el CCR.

I. Review of the mechanisms of probiotic actions in the prevention of colorectal cancer. (2017)¹⁷

El grupo de Sandra A. dos Reis y colaboradores, estudian mediante una revisión exhaustiva todos los posibles mecanismos por los cuales ciertos probióticos podrían llegar a prevenir el CCR, además hace referencia a la dosis necesaria para conseguir este efecto y los grupos que deberían evitar este tipo de tratamientos.

Los probióticos presentan actividad anticancerígena, modificando la composición de la microbiota intestinal.

El consumo regular de *Lactobacillus plantarum* CGMCC 1258, *Lactobacillus acidophilus* LA-11 y *Bifidobacterium longum* BL-88 (2.6×10^{14} CFU/día), durante 16 días, puede incrementar la diversidad y la riqueza microbiana de los individuos. Pueden reducir la población de bacterias patógenas, produciendo bacteriocinas, peróxido de hidrogeno y ácido láctico, de esta forma inhibir el crecimiento o eliminando aquellas bacterias perjudiciales como *Clostridium*, *Bacteroides*, *Eubacterium* y *Escherichia coli*. La modificación de la composición de la microbiota intestinal esta directamente relacionado con una disminución del riesgo de desarrollar CCR.

Se ha demostrado que el consumo de algunas cadenas probióticas, puede reducir la actividad de ciertos enzimas que ayudan a la producción de compuestos

carcinogénicos, algunos de estos enzimas son: "β-glucosidase", "β-glucuronidase", "nitrate reductase", "azoreductase", "7-α-dehydroxylase", éstos son capaces de convertir hidrocarburos policíclicos aromáticos, aminos heterocíclicos aromáticos y ácidos biliares primarios en carcinógenos activos.

Los compuestos carcinógenos presentes en el medio pueden unirse a la pared celular de algunas bacterias probióticas y de esta forma ser destruidas por medio de las heces. Algunas cepas probióticas pueden metabolizar e inactivar estos compuestos, especialmente aminos heterocíclicos aromáticos.

Los probióticos pueden producir sustancias con actividad anticancerígena como ácidos grasos de cadena corta (CCAG) y ácido linoleico conjugado (CLA).

El Butirato es el (CCAG) más estudiado, ayuda a regular el balance entre proliferación, diferenciación y apoptosis de los colonocitos. Esta sustancia se encuentra en mayor proporción en las heces de individuos sanos que en aquellos con CCR. Se estima que la reducción de 1 µg/L de ácido butírico en las heces, aumenta el riesgo de desarrollar CCR en un 84,2%. Además, puede contribuir en la prevención de CCR, ya que es capaz de mejorar la barrera intestinal mediante el aumento de la producción de moco y la proliferación de células sanas, siendo una importante fuente de energía para los colonocitos.

El CLA incrementa la expresión del receptor gamma (PPARγ), involucrado en la modulación del metabolismo lipídico, apoptosis y en el funcionamiento del sistema inmune.

La actividad del CLA es dependiente de la dosis, de esta manera, el consumo de probióticos que pueden aumentar la producción de este ácido graso ayudaría en la promoción de un efecto anticancerígeno.

La inflamación crónica en el intestino incrementa el riesgo de desarrollar CCR, los probióticos son capaces de incrementar la producción de citoquinas anti-inflamatorias y reducir aquellas que producen inflamación. Adicionalmente pueden reducir la producción de COX-2, un enzima que cataliza la producción de prostaglandinas, relacionadas con el riesgo de CCR, ya que estimulan procesos inflamatorios.

No todos los probióticos pueden modular el sistema inmune y prevenir el CCR, se necesita una dosis aproximada de unos 10^8 a 10^9 CFU/día de cadenas probióticas específicas, permaneciendo en el intestino entre 48 a 72 horas para inducir este efecto.

Algunas especies de probióticos pueden reducir la permeabilidad intestinal, ya que pueden modificar tres componentes importantes de la barrera intestinal, como el pH intracolónico, las proteínas de la unión celular y la producción de mucinas.

Aquellos individuos con CCR presentan valores de pH intracolónico superiores comparado con individuos sanos. Esta elevación se atribuye a bajas cantidades de ácidos orgánicos y CCAG. Estos ácidos pueden ser producidos por probióticos como se ha descrito anteriormente.

El tratamiento con probióticos aumenta la cantidad de proteínas de unión celular, como la claudina, la ocludina y JAM-1 mejorando la distribución de las proteínas en todo el epitelio colónico, haciéndolo más continuo.

El proceso carcinogénico disminuye la producción de mucinas. Esto aumenta la posibilidad de contacto entre los compuestos carcinógenos, microbiota intestinal y colonocitos, lo que puede contribuir al desarrollo de la inflamación y, en consecuencia, el CRC. Los probióticos pueden incrementar la producción de mucinas estimulando células caliciformes, productoras de mucus.

Existen pocos estudios sobre efectos secundarios de los probióticos, es un aspecto que hay que tener en cuenta si queremos usarlos en individuos inmunodeprimidos o con alteraciones en la permeabilidad intestinal.

II. Importance of Probiotics in Cancer Prevention and Treatment. (2018)¹⁸

El grupo de Anshul Sharma y colaboradores, expone algunos de estudios más recientes que relacionan varias cepas de probióticos, principalmente *Lactobacillus*, *Lactococcus* y *Bifidobacterium*, y el potencial individual que desarrollan en el tratamiento y prevención del cáncer (Ver Tabla 2).

El 90% de la microbiota intestinal es anaerobia, produciendo principalmente ácido láctico y ácidos grasos. Varios informes han demostrado que bacterias ácido-lácticas (LAB), como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* pueden mediar en la respuesta contra el cáncer.

Los mecanismos de los probióticos incluyen interacciones con la dieta, microbiota intestinal y metabolismo de la energía del huésped que producen numerosos efectos:

(1) la neutralización de los carcinógenos; (2) ayuda en el proceso de reconstrucción de la barrera intestinal y también mejora su función al aumentar la producción de mucina e inmunoglobulina A (IgA) y al alterar la respuesta de las citoquinas proinflamatorias y las quimiocinas; (3) síntesis de vitaminas y ácidos grasos de cadena corta (CCAG), nutrientes y señales de crecimiento para el epitelio intestinal que podrían desempeñar un papel en la prevención del cáncer de colon y otros tipos de cáncer; (4) aumento de la producción de citoquinas (IL-2 e IL-12), antioxidantes y factores anti-angiogénicos; (5) disminuye el pH intestinal; (6) modula y mejora de la respuesta inmune innata y adaptativa del huésped a través de la secreción de moléculas antiinflamatorias que afectan la respuesta y regulación de las células T auxiliares; (7) bloqueos inmunes de control; (8) alteración de la microflora intestinal; (9) efectos antiproliferativos mediante la regulación de la apoptosis y la diferenciación celular; (10) inhibición de la tirosina quinasa y otras vías de señalización; y (11) la conversión del ácido linoleico al ácido linoleico conjugado (CLA), un ácido graso poliinsaturado con efectos antiinflamatorios que ayuda a disminuir la viabilidad de las células cancerosas e inducir la apoptosis.

La siguiente tabla describe la evidencia científica reciente sobre el uso y efecto de diferentes cepas de bacterias probióticas comunes (*Lactobacillus*, *Lactococcus* y *Bifidobacterium*) para la prevención y el tratamiento del cáncer.

Cadena probiótica	Tipo de cáncer	Efectos biológicos
<i>Lactobacillus salivarius</i>	Cáncer colorrectal	Reducción de la incidencia tumoral

<i>Lactobacillus casei</i> BL23	Cáncer colorrectal	Modulación de células T reguladoras
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> y <i>B. infantum</i>	Cáncer colorrectal	Antiproliferativo
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Cáncer colorrectal	Reducción en la incidencia tumoral
<i>Lactobacillus fermentum</i> y <i>Lactobacillus acidophilus</i>	Cáncer colorrectal	Anticancerígeno
<i>Lactobacillus casei</i>	Cáncer colorrectal	Antiproliferativo e inmunomodulador

Tabla 2. Efectos específicos de las cadenas probióticas frente a CCR.¹⁸

III. Probiotics in Cancer Prevention, Updating the Evidence. (2015)¹⁹

El grupo de Davood Maleki y colaboradores, intentan arrojar luz sobre las posibles formas de actuar de los probióticos, incluyendo la recopilación de numerosos estudios tanto en animales como en humanos, la dosis necesaria y sus diferentes efectos anticancerígenos dependiendo de la cepa.

Se ha sugerido que los probióticos tienen un importante papel en el tratamiento y prevención del cáncer, se ha documentado que ejercen sus efectos anticancerígenos por medio de diferentes mecanismos.

Las cadenas probióticas no solo son capaces de prevenir infecciones, también tienen efectos antitumorales en roedores y humanos.

Se ha confirmado un efecto de los probióticos en la mejora del sistema inmunitario, especialmente en la proliferación y activación de células NK (asesinas naturales o "natural killer"), en células mononucleares de sangre periférica, que desempeñan un papel fundamental en el control inmunitario contra el crecimiento de tumores e infecciones virales.

La cepa de *Bifidobacterium breve Yakult* BBG-01, es una cepa probiótica, reconocidamente segura, después de 30 años de uso, no consta ningún informe de efectos adversos, y ha demostrado su capacidad para alterar la microbiota intestinal. Ejerce su efecto, tras su administración oral, erradicando bacterias patógenas como *Campylobacter*, *Candida* y *Enterococcus*.

Los beneficios de la administración oral de probióticos, está relacionada con cambios en la promoción e inducción del tumor. Los mecanismos por los cuales inhiben el cáncer son en gran parte desconocidos. Dichos mecanismos deberían incluir, alteraciones en la actividad metabólica de la microbiota intestinal, alteraciones físico-químicas en el colon, la unión y degradación de carcinógenos, producción de compuestos antimutagénicos, mejoras de la respuesta inmune y efectos sobre la fisiología del huésped.

Los mecanismos por los cuales actúan se pueden categorizar en 4 grupos:

- Mejora de la resistencia a la colonización de patógenos por medio de la producción de microflora láctica.
- Alteración de la composición y actividad metabólica de la microflora.
- Aumento de la producción de ácidos grasos de cadena corta (CCAG), principal fuente de energía para los enterocitos, previniendo la inflamación.
- Modulación del sistema inmune produciendo mucinas.

La dosis de probióticos es un factor importante para obtener altas concentraciones en los diversos compartimentos del tracto gastrointestinal. Se ha demostrado que las concentraciones de probióticos deben ser mayores o iguales a 10^6 UFC/ml en el intestino delgado y 10^8 UFC/g en el colon, para que estos organismos produzcan sus efectos.

IV. Surfacing role of probiotics in cancer prophylaxis and therapy: A systematic review. (2017)²⁰

El grupo de Subramanyam Dasari y colaboradores, realizan una revisión sistemática del papel que pueden tener los probióticos en la prevención del cáncer, planteando en primer lugar los beneficios de éstos frente a otras patologías y finalmente explicando los mecanismos fisiológicos mediante los cuales actúan consiguiendo de manera satisfactoria estos efectos.

Esta comprobado que el *Lactobacillus* y otras bacterias probióticas pueden modular mecanismos específicos frente a diferentes infecciones incluyendo el cáncer.

Los descubrimientos tanto clínicos como experimentales explican sus diferentes mecanismos, apoptosis, actividades antioxidantes y respuesta inmune.

Existen numerosas evidencias que atribuyen a los probióticos valiosas cualidades en la prevención del cáncer, mediante el aumento en la producción de citoquinas o antioxidantes, reduciendo la inflamación y el tamaño total del tumor y reduciendo algunos enzimas que promueven la carcinogénesis.

Se ha demostrado que pueden además tener un efecto modulador del sistema inmune en células cancerosas mediante macrófagos, célula NK y células T.

Las células NK resultan cruciales en la respuesta inmune ante infecciones y cáncer, un mayor porcentaje de este tipo de células en el organismo, se asocia, con un menor riesgo de desarrollo de cáncer.

Se ha demostrado que el consumo de algunas cepas de Bacterias ácido lácticas (LAB), en la dieta, estimula y mejora las respuestas inmunes celulares, incluida la fagocitosis, la proliferación de linfocitos y la producción de citoquinas.

La apoptosis es un proceso de muerte celular programada, que desempeña un papel importante en la regulación de la proliferación celular, así como en la muerte celular. La mayoría de los fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer que se usan hoy ejercen sus efectos al inducir la apoptosis. Varios estudios demostraron que las bacterias probióticas desempeñan un papel clave en la regulación de la apoptosis

celular a través de vías intrínsecas y extrínsecas que son mecanismos potencialmente críticos en la prevención del cáncer.

Las bacterias probióticas influyen en la microbiota intestinal y estimulan las células responsables de la respuesta inmune, este mecanismo resulta útil contra la inflamación intestinal y el cáncer de colon. Específicamente, la administración oral de productos fermentados como el yogur, ayuda a inducir apoptosis celular al aumentar la citoquina (IL-10).

V. Probiotic: effectiveness nutrition in cancer treatment and prevention. (2016)²¹

El grupo de Fernanda Majolo y colaboradores, estudian el uso de los probióticos en la profilaxis del cáncer, además de explicar las dianas en las que actúan para conseguir dicho efecto beneficioso.

Los probióticos afectan el sistema inmunológico a través de las células innatas y adaptativas del sistema inmunitario. La estimulación de los fagocitos, y el aumento de la citotoxicidad NK, aumenta el efecto inhibitorio sobre los tumores y las infecciones.

Numerosos estudios sugieren que los probióticos pueden desempeñar un papel importante en el refuerzo de la respuesta inmunológica de las células NK, ayudando a evitar el desarrollo de tumores malignos. Además, parecen aumentar la liberación de inmunoglobulina IgA e IgM, lo que refuerza la respuesta inmunitaria adaptativa.

Varias evidencias han demostrado que es la actividad probiótica que conduce a la producción de citoquinas antiinflamatorias, la que promueve el desarrollo y mantenimiento de un estado de alerta de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. El efecto inmunomodulador de los probióticos varía según la cepa, por lo tanto, es importante determinar el efecto para cada nueva cepa, lo que permite la validación de sus propiedades antiinflamatorias, así como la posible aplicación clínica.

Los estudios también identificaron dos mecanismos de acción por los cuales los probióticos mantienen el control de la microbiota gastrointestinal:

- a) Producción de sustancias antibacterianas y la inhibición competitiva del patógeno.
- b) Adhesión de toxinas al epitelio intestinal.

Los estudios sobre estos probióticos se refieren a ellos como bloqueadores de agentes patógenos una vez que alteran los receptores de carbohidratos de la membrana en el epitelio intestinal.

VI. The potential role of probiotics in cancer prevention and treatment. (2016)²²

El grupo formado por Ai-Qun Yu y Lianqin Li estudian el verdadero potencial de los probióticos usando referencias de estudios en células tumorales y en modelos experimentales, además revisan los mecanismos de acción de los mismos.

Los efectos beneficiosos que ofrecen los probióticos, dependen de la cadena específica y no puede extenderse a cualquier clase. En muchos casos, los simbióticos (probiótico + prebiótico) o el uso de varios probióticos de forma simultánea tienen un potencial mayor cuando se combinan.

Gran cantidad de estudios demuestran la capacidad de los probióticos para prevenir el cáncer, modulando la microbiota y el sistema inmune, actuando en procesos inflamatorios y reduciendo la actividad de diferentes enzimas responsables de actividades carcinógenas.

Poseen actividades antiproliferativas y proapoptosis en células tumorales, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) y *Bifidobacterium adolescentis* (SPM0212), todas las cadenas probióticas, demostraron este efecto antitumoral, el cual, no se puede atribuir a un único mecanismo, sino a un conjunto de los mismos; modulación de la microbiota, degradación de carcinógenos potenciales, inmunomodulación y mecanismos antioxidantes.

Los probióticos pueden ejercer sus funciones a nivel local y sistémico, su administración oral, puede proporcionar protección a los epitelios intestinales, modular la homeostasis de la microbiota intestinal e inhibir los patógenos potenciales y la carcinogénesis en el intestino.

Junto con la mejora de las actividades antioxidantes, los probióticos pueden aumentar el número y la actividad total de las células inmunitarias, controlando de esta manera la reacción inflamatoria.

Además, los probióticos pueden actuar sobre las células cancerosas promoviendo la apoptosis celular, inhibiendo de esta forma, la proliferación o invasión celular, lo que resulta en la prevención de la formación de tumores o supresión del crecimiento del tumor.

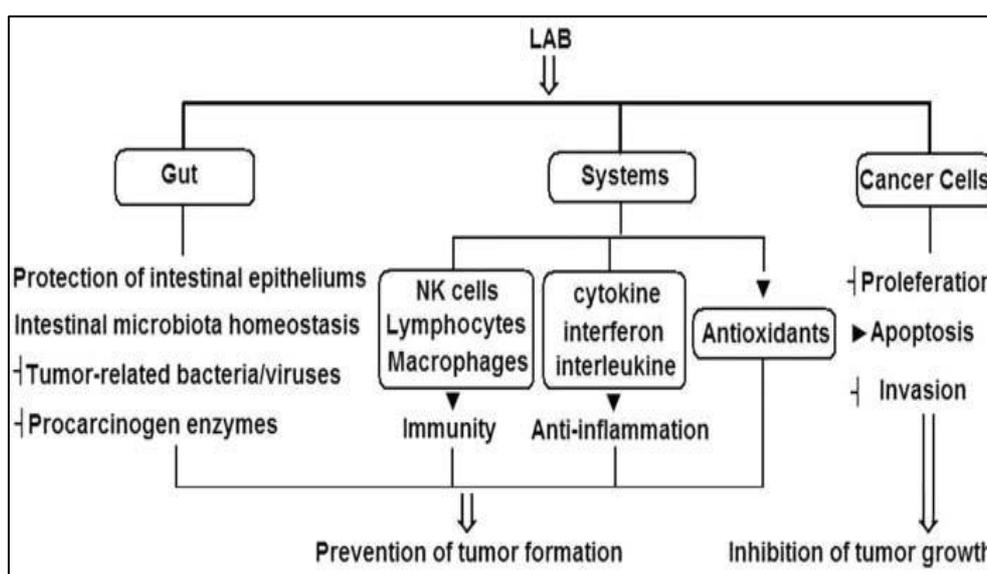


Figura 2: Efectos supresores de los probióticos²²

VII. Probiotics, Prebiotics and Colorectal Cancer Prevention Padma. (2016)²³

El grupo de Padma Ambalam y colaboradores, desarrollan los mecanismos por los cuales los probióticos podrían incidir en las diferentes fases de la carcinogénesis, evitando la evolución de procesos tumorales. Para ello establecen numerosos procesos por los cuales éste hecho puede producirse.

La cepa probiótica *Lactobacillus rhamnosus* ha demostrado una inhibición de carcinogénesis ayudando en la eliminación metabólica de ciertos mutágenos, pudiendo transformar ciertos metabolitos en sustancias menos tóxicas.

Uno de los efectos más interesantes de los probióticos, podría corresponder a una modificación de la microbiota intestinal, promoviendo la formación de ácidos grasos de cadena corta (CCAG) que tendrían efectos en la reducción del pH. Otra característica importante sería la inmunomodulación, regulando positivamente tanto la respuesta innata y adaptativa, este efecto estaría producido por un aumento de citoquinas antiinflamatorias IL-10, el aumento en concentración de células T-Reguladoras y células NK.

Los estudios evidencian que los probióticos pueden modular la apoptosis y la diferenciación celular, interfiriendo en diferentes etapas como en la supresión del COX-2.

VIII. Microbial Interactions and Interventions in Colorectal Cancer. (2017)²⁴

El grupo formado por Emma Allen-Vercoe y Terence Van Raay, estudian diferentes terapias moduladoras de la microbiota intestinal, entre las que encontramos a los probióticos como estrategia en la prevención del CCR.

Este efecto, estaría expresado por medio de diversas rutas, compitiendo de forma activa contra compuestos patógenos, reduciendo la concentración de ciertos carcinógenos en el intestino entre otras.

El sistema inmune juega un papel importante en el control de las células cancerosas, ciertos probióticos producirían una modulación del mismo, este efecto se encuentra evidenciado en numerosos estudios, haciendo referencia a la cadena específica de *Lactobacillus casei* Shirota, que parece indicar un potencial de respuesta antitumoral al igual que *Lactobacillus rhamnosus* GC.

La proliferación celular y la apoptosis, son componentes de referencia en la progresión del CCR, los probióticos podría actuar modulando estos mecanismos, suprimiendo la expresión de COX-2, que se encuentra elevado de forma anormal en tumores colorrectales.

Los efectos beneficiosos y antitumorales no se limitan a bacterias probióticas, levaduras como *Saccharomyces cerevisiae* var. *Boulardii* CNCM I-745, han demostrado características similares en campos como la promoción de la apoptosis en el epitelio colónico o la reducción en el crecimiento del tumor.

Se han analizado 4 artículos que estudian los efectos que tienen ciertas cadenas probióticas frente a diferentes inductores de CCR en animales.

IX. Cancer preventive effects of a specific probiotic fermented milk containing *Lactobacillus acidophilus* CL1285, *L. casei* LBC80R and *L. rhamnosus* CLR2 on male F344 rats treated with 1,2-dimethylhydrazine. (2015)²⁵

El grupo de Kerlynn Desrouillères y colaboradores, estudian el uso de tres cadenas probióticas diferentes (*Lactobacillus acidophilus* CL1285, *L.casei* LBC80R y *L.rhamnosus* CLR2), en forma de leche fermentada (FM), contra inyecciones subcutáneas de dimetilhidracina (DMH), un inductor de carcinogénesis, en ratas, las cuales fueron divididas en 7 grupos de 8 individuos cada uno.

Se mantuvo una temperatura de 22°C y un 55% de humedad, respetando ciclos de luz/oscuridad de 12 horas. Todos los animales tuvieron una alimentación compuesta por altas cantidades de grasa y bajas cantidades de fibra, y al igual que el agua se consumió a demanda.

Grupo 1: Control negativo. (0.85% agua salina)

Grupo 2: DMH (30mg/kg), 1 Inyección x semana /6 semanas.

Grupo 3: DMH (30mg/kg), 1 Inyección x semana /6 semanas. 2ml FM/día

Grupo 4: DMH (30mg/kg), 1 Inyección x semana /6 semanas. 1.5ml FM/día

Grupo: 5 DMH (30mg/kg), 1 Inyección x semana /6 semanas. 1ml FM/día

Grupo 6: DMH (30mg/kg), 1 Inyección x semana /6 semanas. 0.5ml FM/día

Grupo 7: DMH (30mg/kg), 1 Inyección x semana /6 semanas. 0.25ml FM/día

Tras 12 semanas, las ratas fueron sacrificadas para un posterior análisis microscópico de los resultados. Para ello se tuvo en cuenta la aparición de criptas aberrantes, comparándose con el grupo control, se estableció que los grupos (3,4,5,6), experimentaron una reducción estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$) del total de criptas aberrantes en el colon, este tipo de lesión es precursora de un posible pólipo capaz de desarrollar una tumoración.

Los grupos (3,4,5) experimentaron un incremento estadísticamente significativo ($p \leq 0.05$) en la inducción de glutatión S-transferasa (GST), enzima implicado en la desintoxicación y protección.

Los resultados aportados por la investigación relacionan la ingesta de la cadena de probióticos utilizada con la prevención o reducción de las fases iniciales de CCR.

X. Design and validation of an orally administrated active *L. fermentum-L. acidophilus* probiotic formulation using colorectal cancer *Apc*^{Min/+} mouse model. (2016)²⁶

El grupo de Imen Kahouli y colaboradores, estudian el uso de una combinación de *Lactobacillus acidophilus* ATCC314 y *Lactobacillus fermentum* NCIMB 5221, (*Lc-Lf*), para determinar su efecto en 5 ratones los cuales fueron modificados genéticamente para manifestar poliposis adenomatosa (APC).

Los ratones fueron alimentados mediante una dieta basal específica para roedores, se mantuvo una temperatura de 22°C y se controlaron los ciclos de 12 horas de luz/oscuridad. Tras una semana de aclimatación se procedió a dividir de forma aleatoria a los ratones en dos grupos.

Grupo 1: Control. 0.2ml/solución salina.

Grupo 2: Tratamiento. Preparado de *La-Lf* (10^{10} CFU/día) durante 12 semanas.

Tras 12 semanas se procedió al sacrificio de los animales, posteriormente, un veterinario procedió al análisis del colon de los roedores para determinar la presencia de tumores o lesiones.

Se comprobó que en el grupo suplementado con probióticos se redujo en aproximadamente el 40% la formación de pólipos intestinales en comparación con el grupo control ($p = 0.016$). También se redujo la concentración de β -catenina en aquellos ratones tratados con *La-Lf*, esto demuestra una posible mejora en la barrera del epitelio intestinal. ($p = 0.041$). El antígeno Ki-67 se confirmó atenuado, ($p = 0.008$) se trata de un marcador que indica la proliferación celular, pudiendo ser un factor de protección para una posible transformación neoplásica de aquellas células sanas e incluso una forma de evitar un crecimiento exponencial de posibles células tumorales.

XI. *Lactobacillus casei* BL23 regulates Treg and Th17 T-cell populations and reduces DMH-associated colorectal cancer. (2015)²⁷

El grupo de Marion Lenoir y colaboradores, estudian el uso de *Lactobacillus casei* BL23 y *L. lactis* MG1363 frente a dimetilhidracina (DMH), en ratones de 6 semanas de edad, todos ellos libres de patógenos, mantenidos a una temperatura de 18 ± 2 °C, respetando ciclos de luz/oscuridad de 12 horas y manteniendo una dieta balanceada para roedores, durante 6 meses.

Para inducir el tumor se inyectó de forma subcutánea 20 mg de 1,2-dimetilhidracina, por kg de peso, 1 vez a la semana durante 10 semanas, al mismo tiempo se administró por vía oral *L. casei* BL23 junto con el agua hasta la décima semana. Los roedores consumieron de 3 a 5 ml de esta agua al día, lo que se resume en ($1 \pm 0.4 \times 10^9$ CFU/ratón), no observándose diferencias significativas en el consumo tanto de agua como de alimentos en los diferentes grupos.

Se formaron tres grupos de entre 30 a 35 individuos.

Grupo 1: Inyección de DMH para producir un crecimiento tumoral y sin administración bacteriana.

Grupo 2: Inyección de DMH + *L. lactis* MG1363

Grupo 3: Inyección de DMH + *L. casei* BL23

Cada mes eran sacrificados 5 animales de cada grupo para su posterior evaluación microscópica, aplicando una calificación mayor o menor dependiendo del daño tisular de cada individuo. Además, fueron medidas las concentraciones de citoquinas.

Aquellos ratones que recibieron *L. casei* BL23 sufrieron un menor daño, especialmente las muestras obtenidas al final del experimento, en el sexto mes, en comparación con los otros grupos, (DMH y DMH + *L. lactis*). En el mes 4 y 6 el daño tisular se redujo de forma significativa comparado con el grupo DMH (Grupo 1). También se observó que se conservaron las células caliciformes, formadoras de moco, en mayor medida que en los grupos (DMH y DMH + *L. lactis*). Las muestras pertenecientes al grupo DMH en el mes 5 y 6 presentan múltiples placas lesionales (MPL) y de tamaño considerable, las criptas de Lieberkühn fueron destruidas al igual que en el grupo 2.

Los ratones que recibieron *L. casei* BL23 vieron reducidas significativamente aquellas citoquinas que producen inflamación e incrementaron los niveles de citoquinas anti-inflamatorias IL-10, en comparación con los otros grupos, también se aumentó el porcentaje de células Th17, implicadas en la protección frente a patógenos extracelulares, y una disminución de células T-reguladoras (Treg).

L. casei BL23, protegió a los ratones del grupo 3, frente a DMH inductor de CCR de forma significativa.

XII. Effects of *Lactobacillus salivarius* Ren on cancer prevention and intestinal microbiota in 1, 2-dimethylhydrazine-induced rat model. (2015)²⁸

El grupo de Ming Zhang y colaboradores, estudian el uso de *Lactobacillus salivarius* Ren (Ren) en 24 ratas de 5 semanas de edad, para demostrar su efecto contra la inyección subcutánea de 1,2-dimetilhidracina, capaz de inducir CCR.

Los animales tuvieron una semana para aclimatarse a las características del experimento, se mantuvo una temperatura de (21 ± 2°C) y una humedad de (50 ±

10%) con ciclos de 12 horas de luz/oscuridad. Todas las ratas fueron alimentadas con alimentación estándar y tuvieron acceso ilimitado al consumo de agua.

Se formaron 3 grupos de forma aleatoria, tras completar la primera semana de aclimatación:

Grupo 1: EDTA/NaCl (30mg/kg), 1 Inyección SC x semana /10 semanas.

+ Solución salina estéril.

Grupo 2: DMH (30mg/kg), 1 Inyección SC x semana /10 semanas.

+ Solución salina estéril.

Grupo 3: DMH (30mg/kg), 1 Inyección SC x semana /10 semanas.

+ *Lactobacillus salivarius* Ren 5×10^{10} CFU/kg/día.

Al final del experimento se procedió a la eutanasia de los individuos y por medio de laparotomía se extirpó el colon para su posterior análisis.

En el grupo 2 (DMH), 7 de las 8 ratas fueron diagnosticadas con adenocarcinoma, el 87,5%, mientras que en el grupo 3 (DMH + Ren), se redujo de forma significativa ($p \leq 0.05$) siendo únicamente el 25% diagnosticadas de la enfermedad. Este hecho puede sugerir la actuación del Ren como agente preventivo frente a CCR.

También se estudió la microbiota en las heces de las ratas, se encontró que tanto en el grupo 2 ($p = 0.016$) como el 3 ($p = 0.002$) el tratamiento tenía un efecto significativo en la microbiota fecal.

En el segundo grupo (DHM), se incrementó: *Ruminococcus sp.* (B23), una cepa de la bacteria *Clostridiales* (B40) y otras 10 cepas bacterianas (B4, B14, B18, B21, B26, B31, B36, B46, B53 y B60). Por otro lado, la representación de *Prevotella sp.* (B58) y otras 5 cepas bacterianas (B12, B25, B37, B39 y B54) se redujo.

En el tercer grupo (DMH + Ren), se incrementó: *Prevotella sp.* (B58) y 8 cepas bacterianas (B6, B12, B25, B27, B29, B37, B39 y B54). Por el contrario la

representación de *Bacteroides dorei* (B15), *Ruminococcus sp.* (B23), *Clostridiales* (B40) y otras 8 cepas bacterianas (B4, B14, B18, B21, B26, B31, B36 y B60) se redujo.

Está demostrado que tanto las cepas de *Bacteroides sp.*, *Clostridium sp.* y *Ruminococcus* están implicadas en el desarrollo de CCR, por ello es posible que la suplementación con Ren, en ratas, modifique la microbiota y de esta forma favorezca la protección frente a procesos tumorales.

DISCUSIÓN

En la revisión conjunta de los resultados encontramos un denominador común, se necesita más investigación al respecto, a pesar de lo prometedor de los resultados conseguidos.

En el análisis en primer lugar de los mecanismos generales por los cuales actúan, podemos encontrar alguna diferencia, aunque el grupo formado por Ai-Qun Yu y Lianqin Li²² nos advierte que los probióticos dependen de la cadena específica y de esta manera los resultados no pueden extenderse de forma generalizada.

Otros autores hacen referencia a que un consumo conjunto con prebióticos (simbióticos), podría aumentar los efectos anticancerígenos (estudio 6).

La acción beneficiosa de los probióticos se desarrolla gracias a diferentes mecanismos, en los artículos pertenecientes al primer grupo se analiza, para la mayoría de autores, la modificación de la microbiota intestinal,(estudio 2,4,6,7,8) reduciendo el porcentaje de bacterias patógenas como *Clostridium* o *E.coli* (estudio 1), *Campylobacter* o *Enterococcus* (estudio 3), además de ésta inhibición competitiva del patógeno el (estudio 5,8) añade la adhesión de toxinas al epitelio intestinal, tratándose de una terapia prometedora en relación al CCR. Según el (estudio 12) el *Lactobacillus salivarius* Ren, administrado a ratas, consiguió una reducción significativa de *Bacteroides sp*, *Clostridium sp*. y *Romnococcus*, indicando su posible acción moduladora de la microbiota intestinal y fecal.

Muchos autores coinciden en que entre sus propiedades encontramos la producción o aumento en concentración de diversas sustancias, como ácidos grasos de cadena corta o ácido linoleico conjugado (estudio 1,2,3,7).

La producción de mucinas o mucus, es otro mecanismo asociado al consumo de probióticos, el (estudio 11) muestra el efecto protector de *L. casei* BL23, en ratones, frente a inductores tumorales, conservando las células caliciformes, formadoras de moco. Esto podría favorecer la protección de la barrera intestinal (estudio 1,2), éste aumento de producción según el (estudio 3,4,5), junto con la proliferación de las células NK, evocaría una modulación del sistema inmune, otros estudios atribuyen

esta mejora de la respuesta inmune a otros procesos o a la suma de varios, como a factores reguladores de células-T (estudio 2,7), aumento en la proliferación de linfocitos (estudio 4), estimulación de fagocitos y liberación de IgA e IgM (estudio 5). En el (estudio 10) se redujo la concentración de β -catenina en aquellos ratones tratados con *La-Lf*, demostrando una posible mejora en la barrera del epitelio intestinal.

También se evidencia el aumento de citoquinas antioxidantes y antiinflamatorias (estudio 1,5), IL-2 y IL-12 (estudio 2), IL-10 al consumir productos fermentados ricos en probióticos (estudio 4,7). En el (estudio 11) se observa que la administración de *L. casei* BL23, en ratones, produjo una reducción significativa en aquellas citoquinas que producen inflamación e incrementaron los niveles de citoquinas anti-inflamatorias IL-10.

Se ha reportado una importante reducción en la actividad de diversos enzimas asociados a procesos tumorales, (estudio 6), B-Glucosidase, Nitrato reductase o COX-2 (estudio 1,7,8), y el aumento de otros enzimas beneficiosos como glutatión S-transferasa (GST), en el (estudio 9), en algunos casos también se ha visto controlado y reducido el pH intracolónico (estudio 1,2,7).

La regulación de la apoptosis y la actividad antiproliferativa es otra de las cualidades descritas. (estudio 2,4,6,7). El antígeno Ki-67 redujo su concentración en el (estudio 10) indicando una mayor protección de aquellas células sanas e incluso una forma de evitar un crecimiento exponencial de posibles células tumorales.

La dosis necesaria para adquirir dichos efectos y siempre dependiendo de la cadena específica serían aquellas comprendidas entre $10^8 - 10^9$ CFU/día según Sandra A. dos Reis y col, (estudio 1) al igual que Davood Maleki que establece una dosis mayor o igual a 10^8 CFU/día. (estudio 3).

Algunas de las cepas estudiadas, las cuales ofrecen algunos de los efectos descritos anteriormente, para ayudar en la prevención del CCR, son:

Lactobacillus plantarum CGMCC12 (estudio 1)

Lactobacillus acidophilus LA-11 (estudio 1,2,6)

Lactobacillus casei Shirota (estudio 8)

Lactobacillus salivarius (estudio 2)

Lactobacillus casei BL23 (estudio 2,6)

Lactobacillus acidophilus, *B. bifidum* y *B. infantum* (estudio 2)

Lactobacillus fermentum (estudio 2)

Lactobacillus rhamnosus LGG (estudio 2,6,7,8)

Bifidobacterium longum BL-88 (estudio 1,6)

Bifidobacterium adolescentis SPM0212 (estudio 6)

En los todos los estudios con animales, (estudio 9,10,11,12) se encontró una reducción significativa en la formación de lesiones y pólipos adenomatosos, precursores de posibles tumoraciones.

CONCLUSIONES

Una vez analizados todos los resultados de los diferentes artículos seleccionados para la realización de la revisión bibliográfica, podemos concluir, que a pesar de la escasa información que encontramos en referencia al tema elegido, en todos los casos se determinan resultados beneficiosos referentes a los probióticos, los cuales han de continuar desarrollándose para poder asegurar de forma clara su uso en la prevención del CCR.

No se pueden extrapolar los resultados conseguidos en animales a personas, a pesar de que en estos estudios han demostrado que ciertos inductores químicos pueden producir cáncer o no dependiendo de si el individuo es suplementado con ciertas cadenas probióticas; estos resultados han de ser interpretados con cautela, ya que cabe la posibilidad de que no tengan el mismo efecto frente a otros inductores tumorales de origen natural, genético o de otra índole. Resulta necesaria la investigación en humanos, ya que no han sido encontrados estudios que busquen relacionar el efecto beneficioso de los probióticos frente al CCR.

Hay que tener en cuenta la especificidad de la cadena probiótica y no equiparar resultados entre organismos probióticos; únicamente tiene esa propiedad aquel probiótico estudiado. No todos los probióticos ayudan a prevenir el cáncer, actuando cada cepa mediante un mecanismo diferente.

Determinar la dosis necesaria y funcional de los probióticos, para poder actuar de la forma más eficiente posible y determinar cuando la concentración de microorganismos podría resultar tóxica o ineficaz, además de la población diana a la cual pueden ir dirigidos y a aquellos que les podría producir ciertos riesgos para la salud, son cuestiones que aún no han sido aclaradas.

Como futuros profesionales de enfermería debemos formarnos de manera continuada, atendiendo a futuras novedades e interviniendo activamente en futuros estudios ofreciendo información útil sobre los probióticos y de esta forma, poder brindar un buen cuidado al paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pronóstico del cáncer de colon [Internet]. Aecc.es. 2018 [acceso: 24 Feb 2019]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-colon/evolucion-cancer-colon>
2. Hadjipetrou A, Anyfantakis D, Galanakis CG, Kastanakis M, Kastanakis S. Colorectal cancer, screening and primary care: A mini literature review. *World J Gastroenterol*. 2017 [acceso: 24 Feb 2019];23(33):6049-58.
3. Trincado B. El cáncer en España [Internet]. 2017 [acceso: 26 Feb 2019]; Disponible en: https://cincodias.elpais.com/cincodias/2017/09/13/companias/1505322221_439283.html
4. Marzo Mercè, Bellas Begoña, Melús Elena, Nuin Marian, Vela Carmen, Vilarrubí Mercè. The prevention of colorectal cancer. *Rev Clin Med Fam* [Internet]. 2010 [acceso: 26 Feb 2019]; 3(2): 63-64. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000200001&lng=es
5. Causas, factores de riesgo y prevención del cáncer de colon y de recto [Internet]. Cancer.org. 2017 [acceso: 27 Feb 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/causas-riesgos-prevencion.html>
6. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology*. 2017 [acceso: 27 Feb 2019]; 10(1):1-3.
7. Romaguera D, Gracia-Lavedan E, Molinuevo A, de Batlle J, Mendez M, Moreno V, et al. Adherence to nutrition-based cancer prevention guidelines and breast, prostate and colorectal cancer risk in the MCC-Spain case-control study. *Int J Cancer*. 2017 [acceso: 27 Feb 2019];141(1):83-93.
8. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, et al. Colorectal cancer. 2016 [acceso: 27 Feb 2019]; 118(24):6072-8

9. Simon K. Clinical Interventions in Aging Dovepress Colorectal cancer development and advances in screening. Clin Interv Aging [Internet]. 2016 [acceso: 2 Mar 2019];11-967. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S109285>
10. Marzo-Castillejo M, Bellas-Beceiro B, Vela-Vallespín C, Nuin-Villanueva M, Bartolomé-Moreno C, Melús-Palazón E, et al. Recomendaciones de prevención del cáncer. Actualización 2016. Aten Primaria [Internet]. 2016 [acceso: 2 Mar 2019]; 48(Supl 1):39-59. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0212-6567\(16\)30187-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0212-6567(16)30187-1)
11. Health and Nutrition Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria [Internet]. Fao.org. 2002 [acceso: 2 Mar 2019]. Disponible en: <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>
12. del Pozo de la Calle S. Probióticos y patología gastrointestinal [Internet]. FEN. Fundación Española de la Nutrición. 2019 [acceso 2 Mar 2019]. Disponible en: <http://www.fen.org.es/index.php/articulo/probioticos-y-patologia-gastrointestinal>
13. EUFIC [Internet]. Eufic.org. 2019 [acceso: 2 Mar 2019]. Disponible en: <https://www.eufic.org/es/>
14. World Gastroenterology Organisation [Internet]. Milwaukee: Worldgastroenterology.org; 2011 [acceso: 2 Mar 2019]. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org>
15. Redcaspe.org. CASPe Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español [Sede Web]. Alicante; 1998 [acceso: 20 Abr 2019]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/>
16. Plagiarism checker, Accurate and Immediate tool [Internet]. Duplichecker.com. 2019 [acceso: 10 May 2019]. Disponible en: <https://www.duplichecker.com>
17. dos Reis SA, da Conceição LL, Siqueira NP, Rosa DD, da Silva LL, Peluzio M do CG. Review of the mechanisms of probiotic actions in the prevention of colorectal cancer. Nutr Res [Internet]. 2017 [acceso: 10 Abr 2019]; 37:1-19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2016.11.009>
18. Sharma A. Importance of Probiotics in Cancer Prevention and Treatment [Internet]. Recent Developments in Applied Microbiology and Biochemistry. Elsevier Inc.; 2018

[acceso: 10 Abr 2019]; 33-45 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816328-3.00004-0>

19. Maleki D, Homayouni A, Khalili L, Golkhalkhali B. Probiotics in Cancer Prevention, Updating the Evidence [Internet]. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Bioactive Foods in Health Promotion. Elsevier Inc.; 2015 [acceso: 10 Abr 2019]; 781-791 p. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802189-7.00059-9>

20. Dasari S, Kathera C, Janardhan A, Praveen Kumar A, Viswanath B. Surfacing role of probiotics in cancer prophylaxis and therapy: A systematic review. Clin Nutr [Internet]. 2017 [acceso: 12 Abr 2019]; 36(6):1465-72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.11.017>

21. Majolo F, Fernanda C, Souza V De. Nutrición Hospitalaria Probiotic : effectiveness nutrition in cancer treatment and prevention. 2016 [acceso: 12 Abr 2019]; 33(6):1430-7.

22. Yu AQ, Li L. The Potential Role of Probiotics in Cancer Prevention and Treatment. Nutr Cancer. 2016 [acceso: 12 Abr 2019]; 68(4):535-44.

23. Ambalam P, Raman M, Purama RK, Doble M. Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. Best Pract Res Clin Gastroenterol [Internet]. febrero de 2016 [acceso: 13 Abr 2019];30(1):119-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27048903>

24. Van Raay T, Allen-Vercoe E. Microbial Interactions and Interventions in Colorectal Cancer. Microbiol Spectr. 2017 [acceso: 14 Abr 2019]; 5(3).

25. Lacroix M, Vu KD, Desrouillères K, Millette M, Touja R. Cancer preventive effects of a specific probiotic fermented milk containing *Lactobacillus acidophilus* CL1285, *L. casei* LBC80R and *L. rhamnosus* CLR2 on male F344 rats treated with 1,2-dimethylhydrazine. J Funct Foods [Internet]. 2015 [acceso: 14 Abr 2019]; 17:816-27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2015.06.035>

26. Kahouli I, Malhotra M, Westfall S, Alaoui-Jamali MA, Prakash S. Design and validation of an orally administrated active *L. fermentum*-*L. acidophilus* probiotic formulation using colorectal cancer *Apc Min/+* mouse model. Appl Microbiol Biotechnol

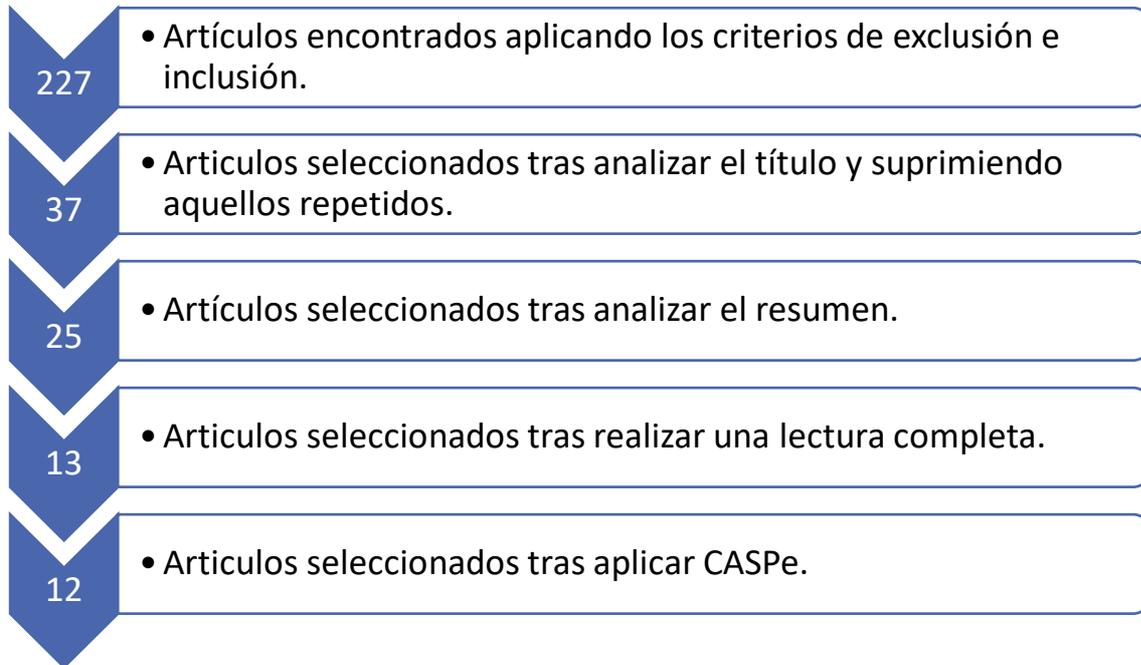
[Internet]. 2017 [acceso: 14 Abr 2019]; 101(5):1999-2019. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-016-7885-x>

27. Chain F, Cortes-Perez NG, Lozano-Ojalvo D, LeBlanc JG, Muñoz-Provencio D, de Moreno de LeBlanc A, et al. Lactobacillus casei BL23 regulates Treg and Th17 T-cell populations and reduces DMH-associated colorectal cancer. J Gastroenterol. 2016 [acceso: 14 Abr 2019]; 51(9):862-73.

28. Zhu C, Zhu J, Ren F, Zhang M, Fang B, Fan X. Effects of Lactobacillus salivarius Ren on cancer prevention and intestinal microbiota in 1, 2-dimethylhydrazine-induced rat model. J Microbiol. 2015 [acceso: 14 Abr 2019]; 53(6):398-405.

ANEXOS

Diagrama de flujo para selección de artículos.



Resultado programa antiplagio.



Artículos de la búsqueda bibliográfica según base de datos.

MEDIO DE BÚSQUEDA	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
	39	5
	1	1
	0	0
	11	0
	0	0

<p>ScienceDirect</p> 	<p>92</p>	<p>6</p>
<p>Google Académico</p>	<p>84</p>	<p>1</p>