



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLAS DE HIDALGO
FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA**



“PROBIOTICOS EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE COLON”

**TESINA PROFESIONAL PARA OBTENER EL TITULO DE
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO**

PRESENTADO POR:

P. Q.F.B. ALONDRA LISSETH VALDOVINOS CORNEJO

ASESOR DE TESINA:

MAESTRO EN CIENCIAS RAFAEL ZAMORA VEGA

MÉXICO, MORELIA MICHOACÁN. NOVIEMBRE DEL 2016.

AGRADECIMIENTOS

A Dios principalmente, por darme la oportunidad de vivir una experiencia más de vida y llenarme de bendiciones, desafíos y lecciones que forman parte importante de mi formación tanto personal como académica.

A mi asesor MC Rafael Zamora Vega por su comprensión, tolerancia, guía y ayuda en todo este tiempo para lograr la culminación de éste trabajo con mucho éxito. De igual manera a mis profesores sinodales: las Maestras en Ciencias Diana Cortes, Mireya Ramos y el Dr. Rodiles.

A la Universidad que me formó y brindó un mar de conocimientos para desarrollar mis habilidades y ser aplicados en la sociedad.

A mi compañero y amigo de Universidad José Luis Infante, Gracias por tu apoyo, por siempre estar a mi lado y por ser mi amigo leal.

Y finalmente a mis padres y hermanos por haber significado la inspiración que necesitaba para terminar mi carrera profesional, prometiendo superación y éxitos sin fin para devolver el apoyo brindado y la mejor de las ayudas que puede haber.

RESUMEN

En el presente trabajo se hizo una revisión bibliográfica con el propósito de conocer e identificar las características generales, funcionales y terapéuticas de algunos de los microorganismos probióticos utilizados en la prevención y tratamiento del cáncer de colon, que representa la segunda causa de muerte oncológica en los países occidentales después del cáncer de pulmón en los hombres y el de mama en las mujeres. Hoy en día existe un número estimado de alrededor de 450,000 personas que lo padecen por año a nivel mundial, destacándose a aquellas que tienen un mayor riesgo por cuestiones hereditarias como polinosis familiar, cáncer del colon no relacionado con polinosis o variantes del síndrome de Lynch I y II y colitis ulcerosa, también por riesgos de tipo ambiental particularmente asociados a comportamientos propios del estilo de vida caracterizada por llevar una mala dieta como en el abuso de comida chatarra, rápida o de consumo ocasional, se conoce hoy en día consumo excesivo de carnes rojas, grasas, fumar e ingerir alcohol. Para disminuir el cáncer de colon se propone la ingesta de alimentos funcionales, se sabe que además de su contenido nutrimental, aportan beneficios al consumidor, al contener sustancias que desempeñan una acción específica en las funciones fisiológicas del organismo; siendo desarrollados para mejorar la salud y reducir el riesgo de contraer enfermedades como el cáncer de colon. La demanda de este tipo de alimentos ha crecido desde finales del siglo XX y actualmente la investigación y desarrollo de alimentos funcionales se basa en el estudio de los principales ingredientes funcionales o nutraceuticos de los alimentos, con la finalidad de demostrar su actividad biológica y potencial efecto benéfico para la salud. Entre los principales ingredientes nutraceuticos de los alimentos se tienen: fibra dietética, vitaminas, minerales, flavonoides, terpenos, carotenoides, fitoestrógenos, betaglucanos, ácidos grasos, prebióticos y probióticos. Estos últimos estimulan selectivamente el crecimiento de ciertas bacterias de la flora intestinal humana con más de 400 especies principalmente *Lactobacillus* y *Bifidobacterias*, que tienen efectos benéficos que contribuye a la absorción de nutrientes, favoreciendo el metabolismo colónico de la fibra, dónde el intestino ofrece substratos y condiciones para su desarrollo,

permitiendo que la flora promueva una mejor función intestinal, mejorando la digestibilidad y neutralizando sustancias potencialmente patogénicas como se señala en el estudio que se realizó.

Palabras claves: Cáncer, Colon, Probióticos, Alimento funcional, Xenobióticos.

ABSTRACT

In this work it was done a literature review in order to understand and identify the general, functional and therapeutic properties of some of the probiotic microorganisms used in the prevention and treatment of colon cancer, the second leading cause of cancer death in the Western countries after lung cancer in men and breast cancer in women. Today there are an estimated number of about 450,000 people who suffer each year worldwide, highlighting especially those who have a higher risk of suffering from hereditary issues such as family polinosis, hereditary colon cancer unrelated to polyposis or variants Lynch syndrome I and II and ulcerative colitis, also risks of environmental type particularly associated with own behaviors lifestyle characterized by bringing a bad diet especially in the abuse of junk, fast food or occasional consumption as it is known today, excessive Consumer goods red meat, fat, smoking and drinking alcohol. To reduce colon cancer intake of functional foods known is proposed that in addition to its nutritional content, bring benefits to consumers, to contain substances that perform a specific action on the physiological functions of the body; thus it is developed to improve health and reduce the risk of contracting diseases such as colon cancer. The demand for this type of food has grown since the late twentieth century and currently research and development of functional foods is based on the study of the major functional or nutraceutical food ingredients, in order to demonstrate its biological activity and potential effect beneficial to health. Among the main nutraceutical food ingredients have dietary fiber, vitamins, minerals, flavonoids, terpenes, carotenoids, phytoestrogens, beta-glucans, fatty acids, prebiotics and probiotics. The latter selectively stimulate the growth of certain bacteria of human intestinal flora with over 400 species mainly *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, which are beneficial effects contributing to the absorption of nutrients favoring colonic metabolism fiber, where

and intestine provides substrates and conditions for its development, allowing flora promote better intestinal function, improving the digestibility and neutralizing potentially pathogenic substances as noted in studies that reported it.

ÍNDICE GENERAL

I. JUSTIFICACIÓN	1
II. OBJETIVOS	2
1. OBJETIVO GENERAL	2
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	2
III. marco teórico	3
1. EL CÁNCER	4
1.1. INICIO DEL CÁNCER	4
1.2. ORIGEN DE LA CÉLULA CANCEROSA	4
1.2.1. MUTACIONES	5
1.2.2. INESTABILIDAD CROMOSÓMICA	5
1.3. DEFECTOS EN LOS MECANISMO DE REPARACIÓN DEL DNA	6
1.4. ALTERACIONES EN LA METILACIÓN DEL DNA	7
1.5. METÁSTASIS	9
1.6. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER	9
1.6.1. Sitio del origen	10
1.6.2. Tipos del tejido	10
A. Carcinoma	10
B. Sarcoma	10
C. Mieloma	11
D. Leucemia	11
E. Linfoma	11
F. Melanoma	11
1.6.3. Por el escenario	11
1.6.4. Por el grado	12
1.7. TIPOS DE CÁNCER	12
(American Cancer Society, 2016.)	13
1.8. EL CÁNCER EN MÉXICO	13
2. el CÁNCER DE COLON	14
2.1. El Colon	14
2.2. Epidemiología del cáncer de colon	16
2.3. Incidencia de cáncer de colon en México	16
2.4. Factores de riesgo	16
2.4.1. Factores Genéticos	17

2.4.2. Factores ambientales.....	17
A. Dieta.....	17
2.4.3. Síndrome de pólipos	18
2.5. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE COLON	19
2.6. DIAGNOSTICO	21
2.7. Cuadro clínico.....	21
2.8. TRATAMIENTO.....	22
2.9. PREVENCIÓN.....	23
3. ALIMENTOS FUNCIONALES.....	24
3.1. Probióticos.....	25
3.1.1. Origen de los probióticos.....	25
3.1.2. Características de los probióticos	26
3.1.3. Beneficios de los PROBIÓTICOS	27
3.1.4. Mecanismo de acción de los probióticos.....	28
3.1.5. Dosis recomendada	29
3.1.6. Principales microorganismos PROBIÓTICOS.....	30
3.1.7. Forma de empleo	30
3.1.8. Probióticos utilizados con fines TERAPÉUTICOS	30
4. PROBIÓTICOSY PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE COLON	31
IV. conclusiones	34
V. BIBLIOGRAFIA	36

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales tipos más comunes de cáncer	12
Tabla 2. Números estimados de casos nuevos y muertes.	13
Tabla 3. Principales factores de riesgo del cáncer colorectal.....	17
Tabla 4. Alimentos y Cáncer Colorectal	18
Tabla 5. Criterios histológicos de los tumores colorectal.....	19
Tabla 6. Equivalencias de los sistemas de clasificación de tumores colorectales.	19

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Daño Cromosómico	6
Ilustración 2. Metilación del DNA	7
Ilustración 3. Proliferación celular de células sanas y cancerosas.....	8
Ilustración 4. Metástasis.....	9
Ilustración 5. Anatomía del aparato digestivo inferior.....	15
Ilustración 6. Evolución de cáncer colorectal	20
Ilustración 7. Manifestaciones clínicas del cáncer de colon	22
Ilustración 8. Esquema de las características del probiótico ideal.	27
Ilustración 9. Acción de los probióticos sobre los microorganismos patógenos	29
Ilustración 10. Microscopía electrónica de Lactobacillus casei.	31

I. JUSTIFICACIÓN

En México el cáncer de colon o colorrectal, ocupa el tercer lugar de incidencia de acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). La mayor prevalencia se ubica entre la población de 60 a 65 años de edad, aunque se conocen los casos en personas de 30 años, estimándose que más de la mitad de quienes lo padecen, desarrollarán metástasis.

Aproximadamente un 30% de las muertes por cáncer son debidas a cinco factores de riesgo conductuales y dietéticos: índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física, consumo de tabaco y consumo de alcohol.

De acuerdo con las estadísticas, el cáncer de colon es una de las patologías oncológicas más frecuentes, y es de nuestro interés investigar alternativas en la prevención; principalmente a través de uno de los factores más importantes que lo provoca, como la reducción en la ingesta indebida de alimentos, la comida rápida, conocida hoy en día como alimentos de consumo ocasional que presentan deficiencia nutritivas, y por otro lado, aumentar el consumo de alimentos funcionales que ayuden a prevenir, reducir y controlar tal padecimiento así como otros riesgos por ejemplo el sobrepeso, la obesidad, la diabetes, la hipertensión, entre otras más. Sabemos que los alimentos funcionales más allá de su contenido nutricional contienen compuestos que nos aportan un plus a la salud. Algunos alimentos que se incluyen en su categoría son las frutas y verduras, alimentos a base de probióticos, microorganismos no patógenos que colonizan el intestino para protegerlo de agentes causantes de enfermedades.

En el presente trabajo se hizo una revisión bibliográfica con el propósito de conocer e identificar las características generales, funcionales y terapéuticas de algunos de los microorganismos probióticos utilizados en la prevención del cáncer del colon.

II. OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL

Realizar un estudio bibliográfico de los microorganismos probióticos utilizados en la prevención y control del cáncer del colon.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar y conocer las características generales del cáncer.
- Investigar las principales incidencias sobre el cáncer de colon.
- Investigar las funciones y mecanismo de acción de los probióticos sobre la salud.
- Reconocer el efecto favorable de los probióticos en la prevención y control del cáncer de colon.

III. MARCO TEÓRICO

El cáncer se conoce desde épocas antiguas. Registros históricos del cáncer se encuentran entre tumores óseos fosilizados provenientes de momias humanas en el Egipto antiguo, y las referencias del mismo lo delatan en manuscritos antiguos, como es el Papiro de Edwin Smith, libro que data cerca de 3000 A.C. Hipócrates creyó que el cuerpo tenía 4 humores (fluidos corporales): sangre, flema, bilis amarilla, y bilis negra. Él sugirió que un desequilibrio de estos humores con un exceso de la bilis negra en diversos sitios del cuerpo podría causar el cáncer (Mandal 2014).

Algunos médicos holandeses como Zacatus Lusitiani (1575–1642) y Nicholaes Tulp (1593-1674) concluyeron que el cáncer era contagioso, nunca hablaron de que el cáncer era por daño genético (Mandal 2014).

No fue, sino que hasta que Rudolf Virchow llamado el fundador de la patología celular, que mostró las bases para el estudio patológico de cáncer bajo el microscopio, y el cual es considerado como un arma básica en la investigación. Él desarrolló un estudio de los tejidos obtenidos de la cirugía, afirmándola extracción del tumor, como en la actualidad se describe. En el siglo XIX, el cirujano alemán, Karl Thiersch, mostró que el cáncer se extiende a través del cuerpo por metástasis con la propagación de células malignas y no a través de un líquido. Otros investigadores contribuyeron notablemente al avance de la cirugía y por ende a los primeros avances para la terapia de cáncer.

En el siglo XX se dio comienzo al tratamiento científico amplio del cáncer, ya no únicamente con la cirugía sino con otras terapias que se descubrieron, así pues, los avances en el conocimiento del cáncer día a día a través de las publicaciones de procesos de investigación en donde no solo se describe su desarrollo de la enfermedad, sino también la prevención, uso de terapias y erradicación de la misma. (Graña A. 2015).

La evolución de los tratamientos y prevención fueron yendo desde los más sofisticados aparatos radiológicos hasta una simple dieta a base de alimentos funcionales como los probióticos, que han sido consumidos por los humanos por siglos inicialmente en forma de leches fermentadas como lo describe Metchnikoff, quien observó la buena salud de los campesinos con la ingestión de búlgaros provenientes del kéfir (bebida láctica fermentada originaria de Rusia), y aislando al microorganismo probiótico: *Bulgari bacillus* conocido hoy en día como *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus*. Dichas observaciones empíricas proporcionaron los cimientos sobre el concepto de probiótico y su prevención en ciertas patologías como el cáncer.

1. EL CÁNCER

La palabra cáncer engloba a un grupo de más de 200 enfermedades; su inicio comienza cuando las células en una parte del cuerpo crecen de forma descontrolada (malignas), pueden dividirse sin interrupción y pueden formar masas llamadas tumores, los cuales se extienden por metástasis, que más allá de sus límites habituales invaden partes adyacentes del cuerpo propagándose a otros órganos (OMS 2016).

Solamente algunos cánceres son hereditarios, como el síndrome de Cowden, una enfermedad heredada que aumenta el riesgo de cáncer de seno, tiroides, endometrio, colon, intestinos e interior de la boca.; el resto son esporádicos y se asocian con mutaciones somáticas adquiridas a lo largo de la vida del individuo (Arredondo, A. et al 2016).

1.1. INICIO DEL CÁNCER

El cáncer puede empezar casi en cualquier lugar del cuerpo humano, el cual está formado de trillones de células. Normalmente, las células humanas crecen y se dividen para formar nuevas células a medida que el cuerpo las necesita. Cuando las células normales envejecen o se dañan, mueren, y células nuevas las remplazan. Sin embargo, este proceso ordenado se descontrola a medida que las células se hacen más anormales, las células viejas o dañadas sobreviven cuando deberían morir, dividiéndose sin interrupción hasta llegar a formar masas llamadas tumores.

El cáncer en general a diferencia de la leucemia, puede formar tumores sólidos, los cuales son masas de tejido. Los tumores pueden ser malignos o benignos, los tumores malignos son cancerosos, pueden extirparse, pero generalmente vuelven a crecer y se diseminan a otras partes del cuerpo. En cambio, los benignos al retirarlos no vuelven a crecer ni invadir los tejidos vecinos, poniendo muy rara vez la vida de la persona en peligro (NIH 2015).

1.2. ORIGEN DE LA CÉLULA CANCEROSA

Existen varios mecanismos que finalmente llevan a la generación de una célula que sea insensible a las señales que controlan en su proliferación.

1.2.1. MUTACIONES

Las células cancerosas pueden surgir debido a daños en el DNA (ácido desoxirribonucleico). Esta molécula se encuentra en todas las células y dirige sus funciones. El genoma humano contiene cerca de 30,000 genes de los cuales en la mayoría se conocen sus funciones, sin embargo, más de un 25% de los mismos aún no se describe en que procesos biológicos pudieran estar involucrados. Las células de mamífero al igual que cualquier otra célula, incluso las bacterianas, están expuestas a agentes mutagénicos: rayos UV, xenobióticos; definidos como todo compuesto químico que no forma parte de los seres vivos, radicales libres, entre otros, y que promueven el aumento de mutaciones en el DNA (Pierce, B. 2009).

En la mayoría de las veces en las que el DNA se daña, la célula puede repararlo mediante mecanismos especializados, como por ejemplo el sistema SOS, o bien, ésta célula puede morir debido al efecto deletéreo de las mutaciones que fueron provocadas en el DNA. Sin embargo, si la mutación no fue reparada y dicha mutación afecto a un gen regulador en la proliferación celular, se genera entonces una célula que no detendrá su crecimiento y la misma se considera cancerosa, por lo tanto, en las células cancerosas, el DNA no se repara. Si esa afectación ocurrió en una célula germinal (esperma u ovario) las personas pueden heredar el gen afectado, el cual es responsable de los tipos de cáncer hereditarios. Sin embargo, sólo una porción de cánceres es hereditaria, ya que son esporádicos y se asocian con mutaciones en células somáticas, y en las cuales las mutaciones son adquiridas a lo largo de la vida del individuo como la exposición a sustancias químicas, virus, humo del tabaco o demasiada exposición al sol (American Cancer Society 2016).

1.2.2. INESTABILIDAD CROMOSÓMICA

La inestabilidad cromosómica tiene como consecuencia cambios, ya sea en el número de copias de genes o en las estructuras cromosómicas. Éste es un mecanismo eficiente para generar la perdida física de una copia funcional de un gen que codifica a supresores de tumores como son *apc*, *p53*, y *smad family member 4 (smad4)*, cuyas actividades normales son contrarias a un fenotipo de malignidad (Grady & Markowitz, 2002; Fearon & Bommer, 2008).

En el cáncer colorrectal existen numerosas mutaciones que inactivan genes que codifican a proteínas que participan en mantener la estabilidad cromosómica durante la replicación del DNA, y estas mutaciones son las responsables de la generación de la inesta-

bilidad cromosómica en tales tumores. En contraste con otros tipos de cáncer, el colorrectal no involucra la amplificación de copias extras de genes o re arreglos genómicos (Leary et al., 2008)

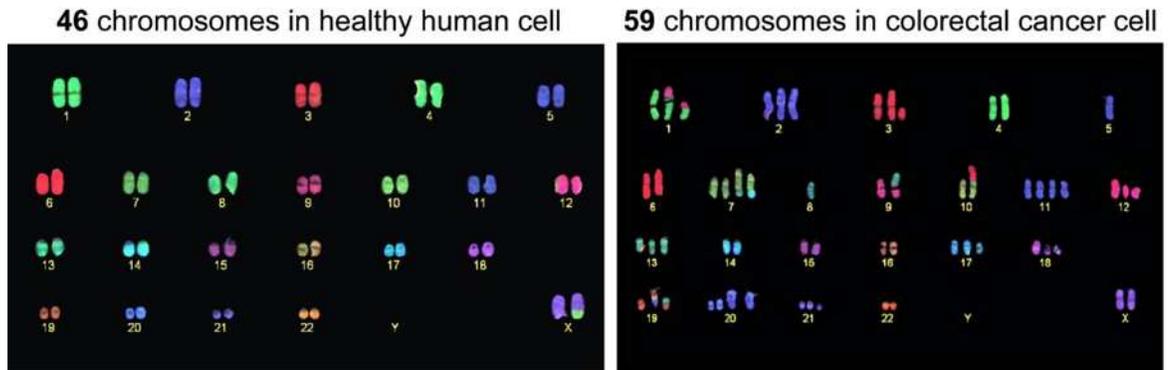


Ilustración 1. Daño Cromosómico

Los cromosomas de una persona sana (panel izquierdo) o de células cancerosas (panel derecho). Note las alteraciones extensas tanto en el número de cromosomas y la integridad de los cromosomas en las células cancerosas (Janssen et al., 2011)

1.3. DEFECTOS EN LOS MECANISMO DE REPARACIÓN DEL DNA

En ciertos pacientes con cáncer colorrectal, existe la inactivación de aquellos genes requeridos en el mecanismo de reparación de bases mal apareadas en el DNA. La inactivación de dichos genes puede ser heredada como en el cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP), también llamado como el síndrome de Lynch, o también en tumores adquiridos como en tumores con silenciamiento por metilación de un gen que codifica a una proteína requerida para el sistema de reparación por mal apareamiento de bases (Lynch et al, 2008; Boland et al., 2008)

En pacientes con CCHNP defectos en las líneas germinales en los genes involucrados en el sistema de reparación de bases mal apareadas (principalmente mhl1 y msh2), confiere un riesgo de cáncer colorrectal del 80%, con una manifestación clínica de cáncer evidente en la edad de 45 años en promedio, no solo mutaciones en estos genes provienen de las células germinales, sino también de las células somáticas (Boland et al., 2008)

1.4. ALTERACIONES EN LA METILACIÓN DEL DNA

Estos son los llamados cambios epigenéticos. La epigenética estudia cómo controlar la expresión de genes sin alterar la secuencia de nucleótidos, es decir, donde no hay mutaciones (Bernard A.2004).

El silenciamiento epigenético de genes, donde la mayoría de ellos mediados por una alteración en los patrones de metilación, es otra característica de la inactivación de genes en pacientes con cáncer colorrectal. Este proceso se da por una forma de citosina metilada, en la cual el grupo metilo es unido al carbono 5' (5-metilcitosina), por lo que dicha modificación "define" a una quinta base en el DNA. Esta modificación es introducida por una metilasa que modifica a citosinas en dinucleótidos CPG. En el genoma normal, la metilación de citosinas ocurre en áreas de secuencias de DNA repetitivas fuera de exones, de hecho, en el cáncer colorrectal ocurre una alteración en la metilación en el promotor de genes encargados de reprimir la proliferación celular, lo cual induce el silenciamiento epigenético de la expresión de dichos genes y conduce a una alteración de la proliferación.

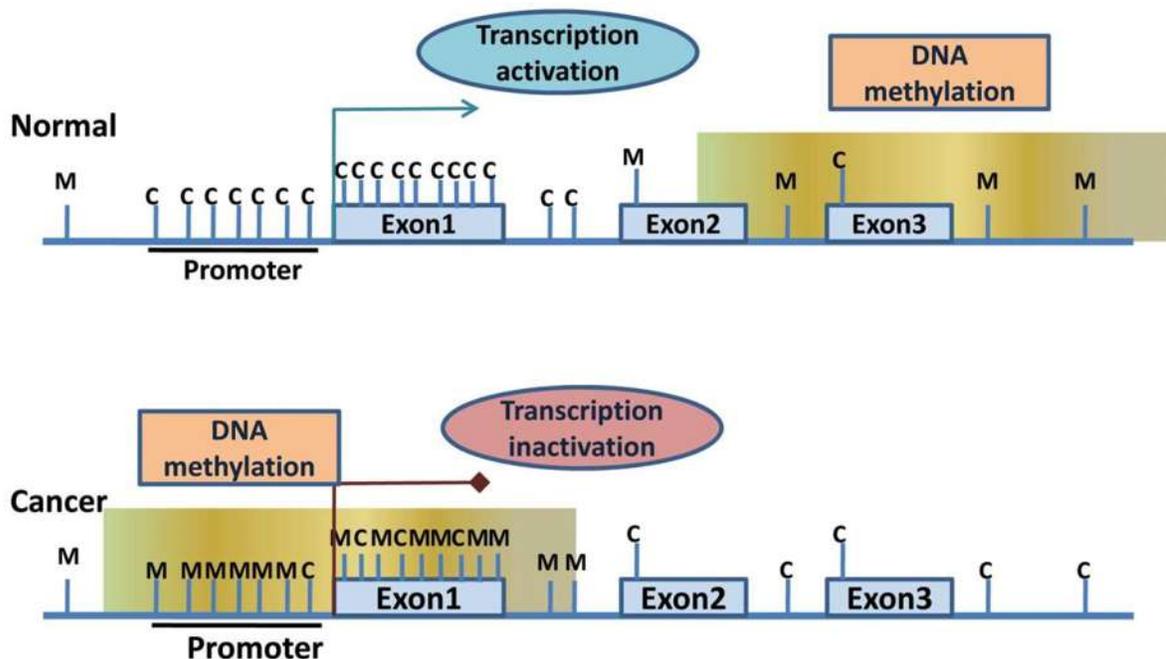


Ilustración 2. Metilación del DNA

Los cambios globales en la metilación del DNA tanto en células normales y cancerosas. En las células normales, las islas CpG en los promotores activos

no están metilados, lo que permite la activación transcripcional. Islas CpG en regiones codificantes son a menudo metilados. Patrones inversos se observaron en células de cáncer (Chen et al., 2013).

Los cambios genéticos que contribuyen al cáncer tienden a afectar tres tipos principales de genes: Protooncogenes (estimulan la división celular); Genes supresores de tumores (controlan el crecimiento y la división celular); y Genes reparadores del DNA (arreglan un DNA dañado). Existen ciertas mutaciones en conjunto en muchos tipos de cáncer, lo cual indica un origen multifacético del cáncer; y a causa de esto, los cánceres se caracterizan a veces según los tipos de alteraciones genéticas que se cree son causantes, no solo por el sitio del cuerpo en donde se forman y por la forma como se ven las células cancerosas al microscopio (Robertson 2016).

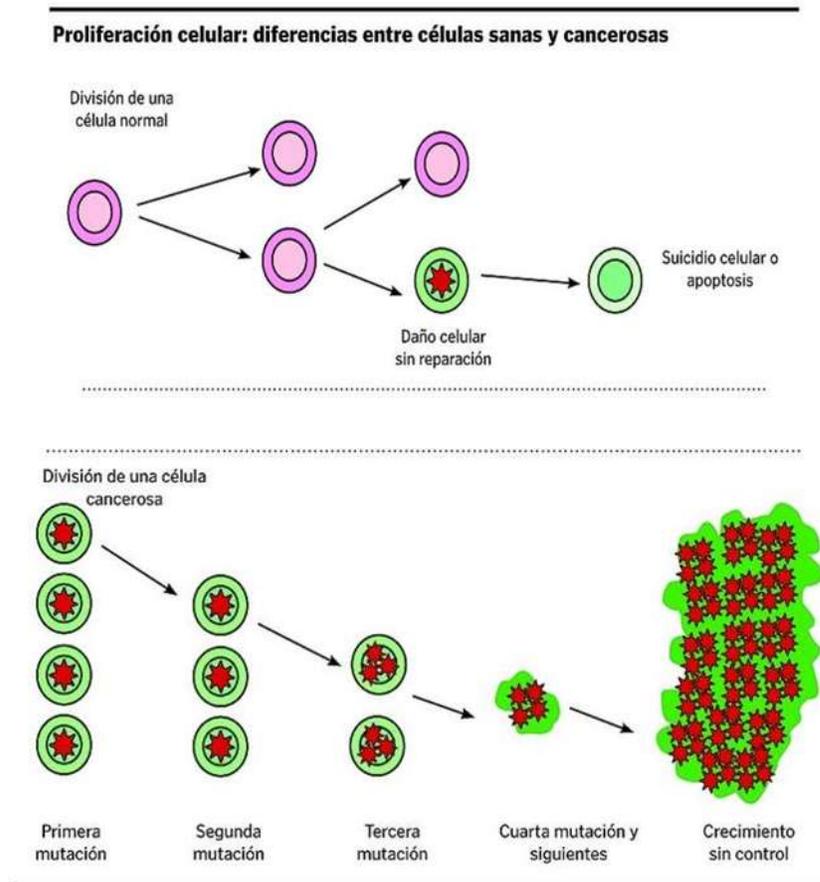


Ilustración 3. Proliferación celular de células sanas y cancerosas. Arriba. División y muerte de las células normales. Abajo. Mutaciones sin control de las células cancerosas.

1.5. METÁSTASIS

La metástasis es el proceso celular desordenado donde el cáncer se propaga desde la parte del cuerpo donde comenzó llamado sitio primario a otras partes del cuerpo. La metástasis puede ocurrir cuando las células se desprenden de un tumor canceroso y viajan a otras partes del cuerpo a través del torrente sanguíneo o los vasos linfáticos.

Distintos tipos de cáncer tienden a propagarse a diferentes partes en el cuerpo, pero algunos de los lugares más comunes de metástasis son los huesos, el hígado, el cerebro y los pulmones (American Cancer Society, 2016).

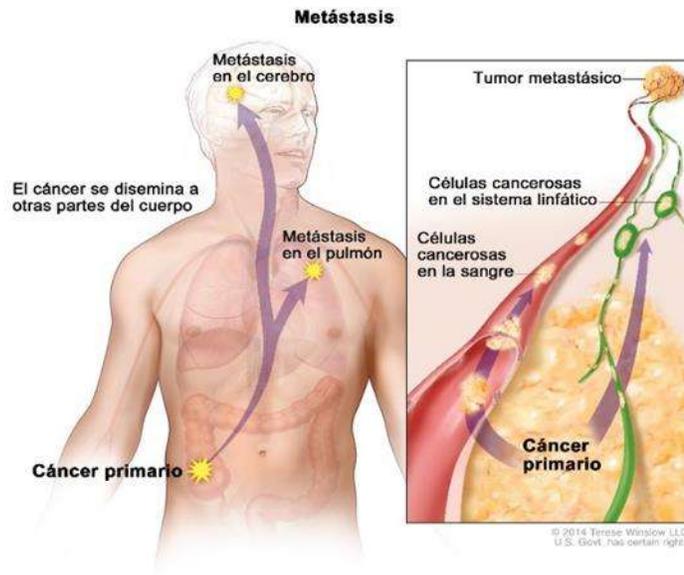


Ilustración 4. Metástasis

1.6. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER

El cáncer se puede clasificar por su sitio primario del origen, o por sus tipos histológicos, es decir, por los tejidos que ataca.

1.6.1. SITIO DEL ORIGEN

Por el sitio primario del origen el cáncer puede ser de tipos específico, como, por ejemplo, cáncer de pecho, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer del riñón, cáncer oral, el cáncer de cerebro, entre otros. (Mandal 2012).

1.6.2. TIPOS DEL TEJIDO

El patrón internacional para la clasificación y la nomenclatura de histologías es la Clasificación Internacional de las Enfermedades para la Oncología. Esta clasificación se basa en el ICD-O-3 (World Health Organization, 2013).

De acuerdo con los tipos de cáncer del tejido puede ser clasificado en seis categorías importantes: carcinoma, sarcoma, mieloma, leucemia, linfoma, y melanoma.

A. CARCINOMA

Es el tipo más común y formándose en las células epiteliales. Los carcinomas que empiezan en diferentes tipos de células epiteliales tienen nombres específicos como:

- Adenocarcinoma. Cáncer que se forma en las células epiteliales que producen fluidos o mucosidad.
- Carcinoma de células basales. Es un cáncer que empieza en la capa más baja o basal de la epidermis, la cual es la capa exterior de la piel de una persona.
- Carcinoma de células escamosas. Es un cáncer que se forma en las células escamosas, las cuales son células epiteliales que están debajo de la superficie exterior de la piel.
- Carcinoma de células de transición. Es un cáncer que se forma en un tipo de tejido epitelial llamado epitelio de transición o urodelo.

B. SARCOMA

Los sarcomas son un tipo de cáncer que se forman en el hueso y en los tejidos blandos, incluso en músculos, tejido adiposo (graso), vasos sanguíneos, vasos linfáticos y en tejido fibroso (como tendones y ligamentos).

C. MIELOMA

Éstos originan en las células de plasma de la médula. El mieloma múltiple es un cáncer que empieza en las células plasmáticas, otro tipo de células inmunitarias. Las células plasmáticas anormales, llamadas células de mieloma, se acumulan en la médula ósea y forman tumores en los huesos de todo el cuerpo.

D. LEUCEMIA

Cáncer que comienza en los tejidos que forman la sangre en la médula ósea los cuales no forman tumores sólidos. Hay cuatro tipos comunes de leucemia, los cuales se agrupan de acuerdo a la rapidez con la que empeora la enfermedad: aguda o crónica, y del tipo de glóbulo en donde empieza el cáncer: linfoblástico o mieloide.

E. LINFOMA

Cáncer del sistema linfático, que, a diferencia de las leucemias, afectan a la sangre y conocidos como “cáncer sólido”. Éstos pueden afectar a ganglios linfáticos en los sitios específicos como el estómago, el cerebro, y los intestinos, entre otros.

F. MELANOMA

El melanoma es un cáncer que empieza en las células que se convierten en melonci-tos, los cuales son células especializadas en producir melanina (pigmento que da el color a la piel).

1.6.3. POR EL ESCENARIO

El cáncer también se clasifica de manera individual según su escenario. Hay varios tipos de métodos del andamiaje, el método de uso general utiliza la clasificación en términos de talla de tumor (t), grado de la implicación regional de la extensión o del nodo (n), y metástasis distante (m). Esto se llama el andamiaje de TNM.

Los Escenarios se pueden dividir según la clasificación del andamiaje de TNM. El Escenario 0, indica el cáncer que es *in situ* o limitado; mientras que el escenario 1, indica el cáncer que es limitado al tejido del origen, el escenario 2, indica la extensión limitada del local, el Escenario 3, indica la extensión local y regional extensa, mientras que el escenario 4, es cáncer con avance con la extensión y metástasis distantes.

1.6.4. POR EL GRADO

El cáncer se puede también clasificar según el grado, la anormalidad de las células que rodean tejidos normales, y que determina el grado del cáncer. La anormalidad celular aumenta cada vez, a partir del grado 1 al 4. (Mandal 2012)

- Grado 1 - Células distinguidas bien con anormalidad ligera
- Grado 2 - Las células se distinguen moderado y ligeramente más anormal
- Grado 3 - Las células se distinguen mal y muy anormal
- Grado 4 - Las células son no maduras y primitivas y no diferenciadas

1.7. TIPOS DE CÁNCER

En la actualidad existen más de 100 tipos de cáncer que reciben en general el nombre de los órganos o tejidos en donde se forman. Por ejemplo, el cáncer de pulmón empieza en las células del pulmón, y el cáncer de colon empieza en las células del colón (NCI 2016).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es la principal causa de muerte a nivel mundial, tomándose como principales a aquellos con mayor número de defunciones, los cuales se enlistan en la siguiente tabla.

Tabla 1. Principales tipos más comunes de cáncer

CÁNCER	DEFUNCIONES
Pulmonar	1,500,000
Hepático	745 000
Gástrico	723 000
Colorrectal	694 000
Mamario	521 000
Esófago	400 000

(OMS 2015).

En la tabla 2 se presentan los números estimados de casos actuales y muertes por cada tipo común de cáncer, basados en estadísticas de incidencia y mortalidad provenientes de la Sociedad Americana del Cáncer.

Tabla 2. Números estimados de casos nuevos y muertes.

Tipo de cáncer	Número de casos nuevos	Número estimado de muertes
Vejiga	76 960	16 390
Seno (mujeres-hombres)	246 660 – 2 600	40 450 – 440
Colon y recto (combinados)	134 490	49 190
Endometrio	60 050	10 470
Riñón (células renales y pelvis renal)	62 700	14 240
Leucemia (todos los tipos)	60 140	24 400
Pulmón (incluidos bronquios)	224 390	158 080
Melanoma	76 380	10 130
Linfoma no Hodgkin	72 580	20 150
Páncreas	53 070	41 780
Próstata	180 890	26 120
Tiroides	64 300	1 980

(American Cancer Society, 2016.)

1.8. EL CÁNCER EN MÉXICO

Desde hace ya más de tres décadas, asociadas fuertemente con el envejecimiento y con estilos de vida poco saludables de la población, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y el cáncer han ocupado los primeros sitios como causas de muerte global en nuestro país. En México se registran 160 mil nuevos casos de cáncer cada año, 80 mil fallecimientos y cerca de 70 por ciento se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad, lo que complica el tratamiento e impacta en la supervivencia de los afectados (INCAN 2016).

A pesar de que estas cifras muestran el impacto del cáncer en la mortalidad nacional, la información epidemiológica que tenemos sobre la enfermedad es parcial y poco representativa. Esta realidad obliga a utilizar estimaciones internacionales para describir la morbilidad de la enfermedad en nuestro país. La razón es que en México no existe un registro con base poblacional de casos de cáncer, instrumento que resulta indispensable para determinar el crecimiento real de la epidemia, su tendencia en el tiempo, el perfil epidemiológico de los pacientes, la supervivencia de éstos y la calidad del diagnóstico y del tratamiento. Sin esta herramienta, el diseño de cualquier política pública que permita un adecuado control del cáncer en nuestra sociedad es muy limitado. Sin embargo, han existido esfuerzos por conocer el número de nuevos casos de cáncer a nivel nacional, por ejemplo, el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) que, aunque dejó de funcionar en el 2002 se le reconoce su esfuerzo inicial a través de un registro hospitalario (Reynoso M & Mohar A. 2014)

Hoy en día se sabe que el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) pondrá en marcha el Registro Poblacional de Cáncer, a fin de conocer qué neoplasias aumentan en el país, sin embargo, la publicación de este sistema aún está latente.

2. EL CÁNCER DE COLON

2.1. EL COLON

El colon y el recto son partes del intestino grueso, que es la parte inferior del aparato digestivo del cuerpo. El colon está formado por cinco partes: el ciego con su apéndice vesiforme, el colon ascendente, porque se dirige de abajo hacia arriba; el trasverso porque atraviesa de derecha a izquierda el abdomen; el descendente, y la porción sigmoidea por tener forma de "S". Tanto por su origen del durante el periodo embrionario como por su función, el colon se puede dividir en dos partes:

- a) La porción proximal que llega hasta el final del trasverso; comparte la circulación sanguínea con el intestino delgado mediante la arteria mesentérica superior, su principal función es la de absorber agua y electrolitos que llegan desde el íleon

- b) La porción distal o izquierda esta irrigada por la arteria mesentérica inferior; tiene menor capacidad de absorción y su principal función es la de guardar las heces en forma previa a su evacuación

El colon tiene aproximadamente entre 90 y 125 cm de largo y su diámetro disminuye desde el ciego hasta el sigmoideo (Vega. J. 2012).

Durante la digestión, los alimentos se mueven a través del estómago y el intestino delgado hacia el colon absorbiéndose agua, nutrientes de los alimentos y almacenando los desechos o materia fecal que pasa hacia el recto antes de salir del cuerpo.

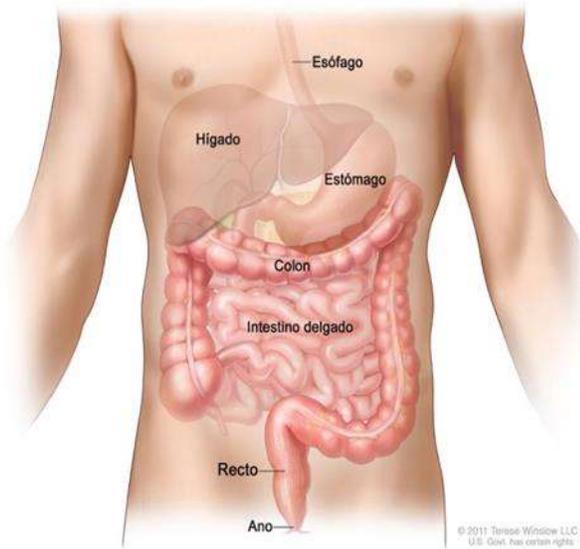


Ilustración 5. Anatomía del aparato digestivo inferior.

El colon constituye la porción del tubo digestivo con mayor cantidad de flora bacteriana. Cabe destacar que la tercera parte del peso seco de las heces corresponde a las bacterias que contiene. Las especies predominantes son *Bacteroides*, *Bifidubacterium*, *Peptoestreptococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus del grupo D* y Enterobacterias (*E. coli*). La existencia de la flora colónica conlleva una serie de connotaciones tanto fisiológicas como fisiopatológicas. Un ejemplo de ello es la capacidad de conferir un mayor grosor a

la pared colónica y un infiltrado más abundante por células plasmáticas y linfoides, así mismo se asocia una mayor rapidez de recambio en el intercambio celular, también interviene en la absorción de carbohidratos, síntesis de vitaminas, pH intracelular, entre otras funciones.

Desde el punto de vista Fisiopatológico la flora bacteriana se ve implicada en el desarrollo de algunos procesos como los síndromes de sobre crecimiento bacteriano, la colitis pseudo-membranosa o el esprúe tropical. Es por ello la morfología e histología del colon viene determinada por la presencia de la flora (Vega. J. 2012).

2.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE COLON

El cáncer colorrectal es muy frecuente. En los países occidentales ocupa el segundo lugar en incidencia (1000.000 habitantes/año), detrás del cáncer de pulmón en el hombre y del cáncer de mama en la mujer. Predomina en personas mayores, la edad media de presentación es 70-71 años y la mayoría de los pacientes tienen más de 50 años en el momento del diagnóstico, pero no hay que olvidar que también puede aparecer en personas más jóvenes afectando a hombres y mujeres casi por igual (SEOM 2015).

2.3. INCIDENCIA DE CÁNCER DE COLON EN MÉXICO

El GLOBOCAN, 2008, Incidencia de la Mortalidad y la Prevalencia de los Principales tipos de Cáncer a Nivel Mundial, reportó una incidencia de 6,437 casos (5%) y una mortalidad 4,009 casos (5.2%). El INEGI reportó 74,685 muertes por cáncer en 2010 (13% de las muertes en México) de las cuales 5.4% son por Cáncer colorrectal (Aldaco F. 2012).

2.4. FACTORES DE RIESGO

Hay grupos de personas que tienen una incidencia mayor de cáncer colorrectal, entre los cuales destacan: Los que tienen condiciones hereditarias tales como polinosis familiar, cáncer hereditario del colon no relacionado con polinosis, o variantes del síndrome de Lynch I y II y colitis ulcerosa. El resto se atribuye a los riesgos de tipo ambiental, y están particularmente asociados a comportamientos propios del estilo de vida occidental, estilo que se caracteriza por ser una dieta rica en carnes rojas, grasas y elevada ingesta de alcohol (Nystrom M. 2009).

Tabla 3. Principales factores de riesgo asociados al desarrollo del cáncer colorrectal.

Factores de riesgo asociados a CCR en tumores esporádicos.	
• Edad avanzada	• Sexo masculino
• Colectomía	• Anastomosis ureterocólica
• Colitis Ulcerosa	• Enfermedad de Crohn
• Obesidad	• Dieta rica en carnes y grasas
• Estilo de vida sedentario	• Dieta baja en fibra, folato y calcio
• Diabetes mellitus	• Tabaquismo
• Irradiación previa	• Elevado consumo de alcohol

(Tomada de Koch et al., 2005)

2.4.1. FACTORES GENÉTICOS

El cáncer colorrectal es una enfermedad en la que confluyen tanto causas genéticas como ambientales. La mayoría de los tumores colorrectal (70-85%) se encuadran dentro de los tumores de tipo esporádico y que por tanto no poseen una carga genética heredada (Weitz J, Koch M, et al., 2005). Alrededor del 5% al 10% de las personas que padecen cáncer colorrectal presentan defectos genéticos hereditarios (mutaciones) que pueden causar síndromes de cáncer familiares y que pueden llevar a padecer la enfermedad. Estos síndromes a menudo provocan que se origine el cáncer a una edad más temprana de lo común.

La identificación de las familias con estos síndromes hereditarios es importante, ya que permite a los médicos recomendar medidas específicas como pruebas de detección y otras medidas preventivas cuando la persona es más joven.

2.4.2. FACTORES AMBIENTALES

A. DIETA

Los datos disponibles en la actualidad sugieren que la dieta es la segunda causa prevenible de cáncer, después del tabaco, pues ésta se asocia en la formación de carcinógenos a partir de los esteroides neutros, o que los aumentos de ácidos biliares libres estimulados por las grasas dietéticas actuarían modificando la flora bacteriana, lo cual condicionaría el incremento relativo del número de anaerobios, en particular *Clostridium* y

Bacteroides, los que estarían en condiciones de transformar los ácidos biliares y el colesterol en metabolitos potencialmente iniciadores de la neoplasia, mientras que las dietas ricas en fibra, calcio, vitamina D, ácido fólico o selenio podrían ser protectoras frente al desarrollo del mismo (Rodríguez, 2009). Por ello es importante conocer qué alimentos o patrones alimentarios nos ayudan a prevenir la incidencia de determinados tipos de neoplasias.

Existe suficiente evidencia para afirmar que determinados factores de la dieta como el sobrepeso y la obesidad, el alcohol y varios tóxicos de consumo se relacionan a la formación de tumores colorrectal. En el siguiente cuadro se muestran las principales sustancias tóxicas que contienen algunos alimentos ya sea por naturaleza o por desarrollo en su preparación.

Tabla 4. Alimentos y Cáncer Colorrectal

TÓXICO	ESPECIFICACIÓN Y ALIMENTO QUE LO CONTIENE
Etol	Encontrado en todas las bebidas alcohólicas. Carcinogénico al igual que el acetaldehído su principal metabolito.
Aminas heterocíclicas	Compuestos nitrogenados que se forman durante el cocinado de carnes rojas y productos cárnicos.
Tabaco	Contiene más de 4.700 compuestos químicos con poder carcinogénico como las especies reactivas de oxígeno, nitrógeno e hidrocarburos policíclicos.
Nitrosaminas	Se producen en el estómago a partir de la reacción de aminas nitro estables y los nitratos usados como conservantes que son convertidos en nitritos por las bacterias. Ej. Conservantes de carnes, embutidos, sopas, entre otras.
Grasas Saturadas.	Margarinas, Aceites refinados, Alimentos procesados. Estimulan la formación tumoral durante las fases de iniciación y promoción ().

(Calvo, 2012; Granados et al, 2006)

Estos agentes ejercen su efecto lesivo mediante el daño oxidativo, por lo que cabe plantear si una mayor ingesta de alimentos ricos en antioxidantes podría suponer una disminución de este daño o protección.

2.4.3. SÍNDROME DE PÓLIPOS

El carcinoma colorrectal constituye un problema sanitario de gran magnitud, debido a su alta morbilidad y mortalidad. El cáncer colorectales aquel tumor maligno originado en

el intestino grueso (colon) o en el recto del cuerpo humano. La mayoría de los casos de cáncer colorrectal son de tipo adenocarcinomas (cáncer que empieza en las células que producen y liberan moco y otros líquidos). El cáncer colorrectal comienza a menudo como un crecimiento que se llama pólipo, que se puede formar en la pared interna del colon o el recto (NIH 2015).

2.5. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE COLON

Cómo se hizo mención en la clasificación general del cáncer, se emplea con frecuencia el sistema TNM, teniendo como referencia la extensión anatómica del tumor describiendo en la actualidad mediante tres parámetros anteriormente mencionados siendo necesario el estudio anatómico patológico de un mínimo de 12 ganglios linfáticos de la zona que rodea el tumor para realizar la correcta clasificación del paciente (Petrelli *et al.* 2000).

Esta clasificación fue diseñada para predecir el pronóstico de los pacientes y tomar decisiones sobre la administración del tratamiento. En las tablas siguientes se muestran las categorías y equivalencias de clasificación según el sistema TNM.

Tabla 5. Criterios histológicos de los tumores colorrectal.

T- tumor primario	
TX	No se puede valorar la infiltración del tumor
T0	No hay evidencias de tumos primario
Tis	Carcinoma in situ intrepitelial o invasión de la lamina
T1	Tumor invade la capa submucosa
T2	Tumor invade la capa muscular propia
T3	Tumor invade la subserosa
T4	El tumor invade otros órganos o estructuras
N-Invasión de ganglios linfáticos	
Nx	No se puede valorar el n° de ganglios afectados
N0	No hay ganglios linfáticos regionales afectados
N1	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en más de 4 ganglios linfáticos regionales
M-Metástasis distantes	
Mx	No se puede valorar la existencia de metástasis en órganos
M0	No hay metástasis distantes
M1	Metástasis Distante

(Mutch, 2007)

Tabla 6. Equivalencias de los tres sistemas de clasificación de tumores colorectales.

AJCC		Dukes	Astlier-Coler	Supervivencia
TNM	ETAPA	-	-	-
Tis,N0,M0	0	A	A	-
T1-T2,N0, M0	I	A	B1	80-95%
T3,N0,M0	IIA	B	B2	72-75%
T4,N0,MO	IIB	B	B3	65-66%
T1-T2,N1,M0	IIIA	C	C1	55-60%
T3-T4,N1,M0	IIIB	C	C2	35-42%
Cualq T, N2, M0	IIIC	C	C3	25-27%
Cualq T, CUALQ N ,M1	IV	D	D	0-7%

Este sistema no es siempre capaz de predecir de manera clara cuál será la evolución de los pacientes, especialmente en los estadios intermedios (Dukes B y C), si se beneficiarán de un tratamiento con quimioterapia o radioterapia (Dukes B) y cuál de todas las posibilidades terapéuticas será la más adecuada (Dukes, B, C y D) (Mutch M.2007). La figura 6 muestra ilustrativamente la evolución del tumor según el estadio que pueda presentar.

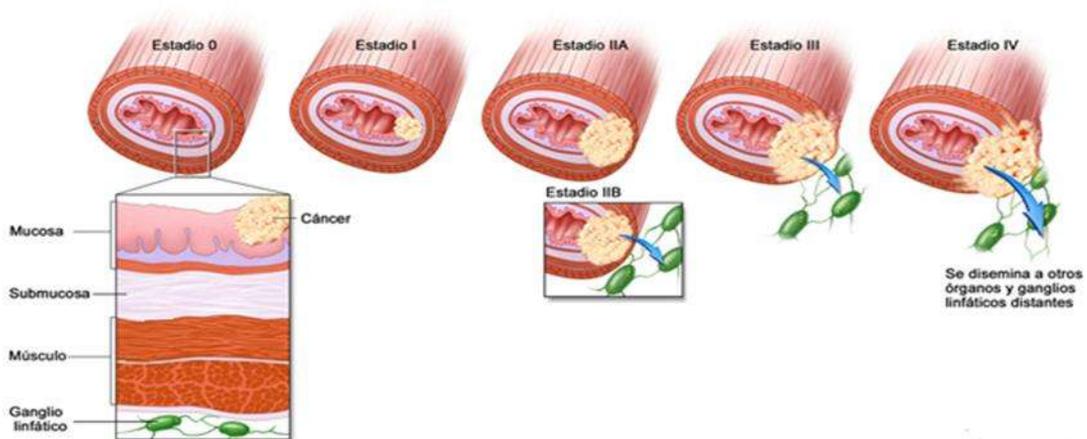


Ilustración 6. Evolución de cáncer colorrectal

2.6. DIAGNOSTICO

El estudio diagnostico consiste en la realización de una historia clínica, antecedentes médicos completos para analizar los factores de riesgo y los síntomas, incluyendo los antecedentes familiares, una exploración física, una analítica de sangre, unas pruebas radiológicas y, la mayoría de las veces, una colonoscopia. Los resultados de estos estudios nos arrojaran un resultado en el cual se compruebe la presencia de un tumor y así pasar a su correspondiente tratamiento (SEOM 2015).

2.7. CUADRO CLÍNICO

Algunos pacientes no tienen síntomas (asintomáticos). En ellos, el tumor se diagnostica en una colonoscopia de cribado o es un hallazgo casual al realizar otras exploraciones, como un escáner (SEOM 2015).

La forma de presentación depende, en gran medida, de la localización del tumor. Así, los tumores del colon izquierdo se manifiestan en general en forma de rectoragia (pérdida de sangre a través del ano o heces) y/o cambios en el ritmo deposicional (estreñimiento o falsa diarrea), condicionados por la reducción de la luz del colon. En algunos casos la manifestación inicial es la de un cuadro de obstrucción intestinal. Los tumores del colon derecho acostumbra a causar hemorragia oculta y los síntomas referidos por el paciente son los atribuibles a la anemia crónica secundaria, aunque también es posible que se manifieste en forma de enterorragia.

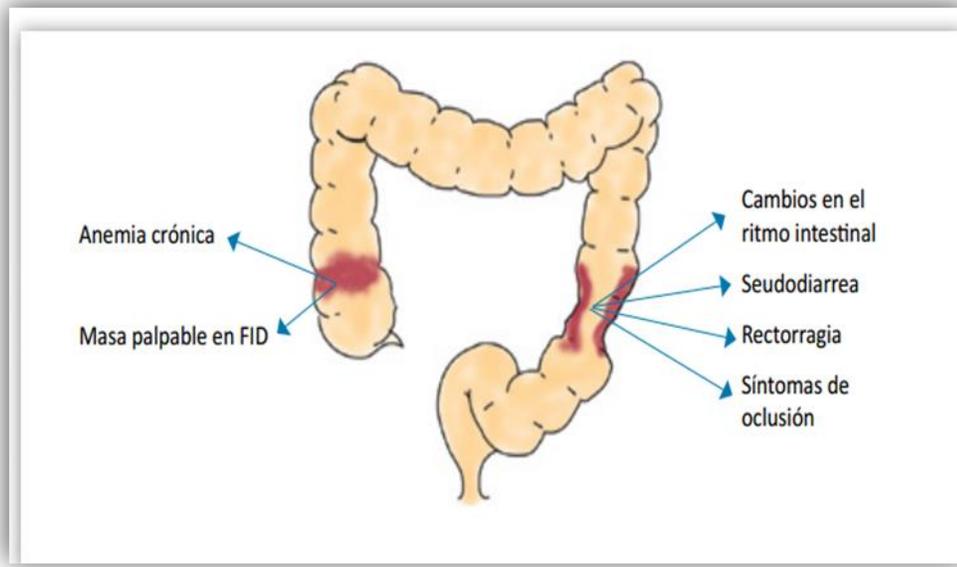


Ilustración 7. Manifestaciones clínicas del cáncer de colon

El cáncer de recto puede manifestarse por un síndrome ano-rectal, con urgencia rectal, tenesmo y diarrea con moco y sangre. Asimismo, puede existir invasión de la vagina, con emisión de heces a través de ésta. Además de los síntomas locales, el CCR causa a menudo síntomas generales, como astenia, anorexia, pérdida de peso o fiebre, y también síntomas dependientes de la presencia de metástasis a distancia (Piñol, V, 2010).

2.8. TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de colon se basa en gran medida en la etapa que se encuentra esta enfermedad. Los tipos principales de tratamiento que se puedan usar son:

- Cirugía. El cirujano le hará una incisión en el abdomen. Removerá la parte del colon que está dañada y un pequeño segmento de colon normal localizado a ambos lados de la enfermedad. Por lo general, se extirpa de un cuarto a un tercio del colon, aunque se puede remover más o menos dependiendo de la localización y el tamaño exacto del área afectada. Luego se reconectan las secciones restantes del colon. En este momento, también se extirpan los ganglios linfáticos adyacentes, la mayoría de los expertos creen que es importante la extirpación de tantos ganglios cercanos como sea posible (al menos 12).

- Radioterapia. Este tratamiento utiliza rayos de alta energía (por ejemplo, rayos X) o partículas para destruir las células cancerosas. Puede ser parte de las herramientas utilizadas para combatir el cáncer de colon o rectal.
- Quimioterapia. Este es el tratamiento con medicamentos contra el cáncer. Existe dos tipos de administración: regional: en ésta los medicamentos se inyectan directamente en una arteria que llega hasta la parte del cuerpo que contiene el tumor. Y sistémica: utiliza medicamentos que se suministran por una vena o por vía oral. Éstos ingresan al torrente sanguíneo y llegan a todas las áreas del cuerpo, haciendo que este tratamiento sea útil contra los tumores que se han propagado (metástasis) más allá del órgano en el cual se originaron.
- Terapia dirigida. A medida que los investigadores aprenden más sobre los cambios en los genes y en las proteínas de las células cancerígenas, han podido desarrollar medicamentos más recientes diseñados para combatir estos cambios de manera específica. Estos medicamentos dirigidos funcionan de distinta manera que los que se usan comúnmente en la quimioterapia o por sí solos cuando ésta ya no es eficaz. Generalmente originan diferentes efectos secundarios y suelen ser menos severos (Sociedad Americana Contra el Cáncer 2013).

2.9. PREVENCIÓN

No existe una manera segura de prevenir el cáncer colorrectal. Sin embargo, se pueden tomar medidas que pueden ayudar a reducir su riesgo, como cambiar los factores de riesgo que sí puede controlar (American Cancer Society 2016). Existen dos tipos de prevención: primaria y secundaria. La primaria consiste en controlar o cambiar los factores de riesgo no hereditarios y la secundaria (Cribado) tiene como objetivo detectar el cáncer antes de que se manifieste clínicamente, con la finalidad de poder ofrecer un tratamiento precoz (Marzo-Castillejo et al 2012).

Con base a la prevención primaria existe un factor importante que podemos controlar, tal es el caso de la alimentación. La nutrición y el cáncer mantienen una estrecha relación durante todo el curso clínico de la enfermedad tumoral. En las fases iniciales, determinados alimentos o nutrientes podrían actuar como factores de riesgo o factores protectores modificando el riesgo de desarrollar cáncer a través de diversos mecanismos y en los distintos estadios del proceso de génesis.

Los términos nutracéuticos y alimento funcional (AF) se incorporan al glosario de términos oncológicos a partir del 2003, aludiendo de forma amplia a aquellos, alimentos,

suplementos dietéticos, y alimentos-medicamentos, que tienen un beneficio médico saludable incluyendo la prevención y/o tratamiento del cáncer (Calvo, López Rollo. 2012).

3. ALIMENTOS FUNCIONALES

Desde la antigüedad se conoce la importancia que tiene la alimentación en la salud del individuo. Filósofos importantes a lo largo de los años han venido diseñando conceptos importantes, por ejemplo, el de una dieta equilibrada: Una combinación adecuada de alimentos que proporciona como mínimo los requerimientos de nutrientes necesarios para el crecimiento y mantenimiento corporal.

El desarrollo en el campo de la nutrición ha incluido nuevos conceptos como el de Alimento funcional. Concepto que hace referencia a aquellos alimentos o componente de éste que presentan un efecto benéfico para la salud más allá de sus propiedades nutritivas. Este surgimiento fue encadenado por varios puntos clave: Interés creciente por el binomio de alimentos/ salud, envejecimiento progresivo de la población, aumento de enfermedades atópicas, reducción de costos sanitarios, mayor relevancia de etiquetado nutricional, y prevención de enfermedades. Potenciando así a que los gobiernos, los investigadores, los profesionales de la salud y la industria alimenticia busquen la manera de controlar estos cambios de la forma más eficaz (Aranoeta Javier 2009).

Por ello en las últimas décadas la industria alimentaria ha tenido que cambiar sus objetivos, pasando por asegurar la productividad, la calidad, y la seguridad alimentaria hasta el actual objetivo de garantizar la salud y promoverla.

La definición de Alimento Funcional, AF, está ahora incorporada en la normativa alimentaria de varios países. Sin embargo, el país que inició con el origen de este concepto fue Japón. En los años 80s, las autoridades sanitarias japonesas analizaron los puntos clave que en el párrafo anterior se mencionan, y para controlarlos se desarrollaron alimentos específicamente enfocados a mejorar la salud y reducir el riesgo de contraer enfermedades en este segmento de la población. Nacieron de esta forma los alimentos con denominación FOSHU, abreviatura del inglés "Food with Specific Health Uses" alimento que es considerado como tal en el sentido de que, debe consumirse para la mantención y/o promoción de la salud, o de uso específico por personas que desean controlar su salud, incluyendo patologías como las enfermedades gastrointestinales, la hipertensión, el hipercolesterolemia, la diabetes 2, entre otros. Los ingredientes de tipo funcional que pueden contener comprenden: prebióticos, probióticos, fibra dietética, edulcorantes no

cario génicos, polifenoles, calcio y promotores de su absorción, hierro, carotenos, licopenos, ácidos grasos poliinsaturados y moderadores del metabolismo lipídico y de la hipertensión arterial. Para que un producto pueda ser comercializado en la categoría de FOSHU debe cumplir con los siguientes requisitos:

- Su efectividad sobre el organismo debe estar claramente probada.
- Ausencia de cualquier asunto vinculado con la seguridad alimentaria (test de toxicidad en animales, confirmación de efectos en caso de exceso de consumo, entre otros)
- Que contenga ingredientes nutricionalmente apropiados (por ejemplo: no usar sal o azúcar en exceso, entre otros)
- Garantía del producto y de sus especificaciones por el tiempo de consumo.
- Métodos de control de calidad establecidos, tales como especificaciones de productos e ingredientes, procesos y métodos de análisis.
- Su efectividad debe estar probada. Por ello en las últimas décadas la industria alimentaria ha tenido que cambiar sus objetivos, pasando por asegurar la productividad, la calidad, y la seguridad alimentaria hasta el actual objetivo de garantizar la salud y promoverla. (Durán R, & Valenzuela A.2010).

3.1. PROBIÓTICOS

En este trabajo nos enfocaremos a uno de los ingredientes que hacen que un alimento sea funcional. El término “probiótico” comprende la relación que hay entre alimentos y salud, y el efecto que tienen los ingredientes de los alimentos sobre la función fisiológica. La OMS los define a éstos como “microorganismos vivos que son administrados en cantidades adecuadas que confieren beneficios a la salud del huésped. En base a ello, el primer campo donde se estudiaron los probióticos fue en el tracto gastrointestinal, conociendo así su efecto benéfico y preventivo de algunas enfermedades.

3.1.1. ORIGEN DE LOS PROBIÓTICOS

El término probiótico es una palabra que significa “para o por la vida”. Este término fue introducido por Lilly y Stillwell en 1965. La observación original se le atribuye a Elie Metchnikoff, el microbiólogo ucraniano galardonado con el premio Nobel de Fisiología y Medicina por su trabajo en el Instituto Pasteur a comienzos del siglo XX, investigó el papel positivo desempeñado por algunas bacterias. Metchnikoff observó que los búlgaros vivían más tiempo que los habitantes de otros países europeos y supuso que esto era debido al consumo de productos con leche fermentada que contenían bacterias viables. En 1907

propugnó que la cepa productora de ácido láctico, *Lactobacillus bulgaricus* (contenida en el yogur búlgaro), era capaz de desplazar la microbiología intestinal patológica. Sugirió que la dependencia de los microbios intestinales por los alimentos hace que sea posible adoptar medidas para modificar la flora en nuestro organismo y reemplazar los microbios dañinos por microbios útiles (Teughels et al, 2008).

Inmediatamente después, sus obras científicas fueron objeto de explotación comercial. Lamentablemente, los resultados no siempre fueron positivos y la mayoría de esas observaciones tuvieron un carácter anecdótico. Por consiguiente, se consideró que el concepto de probiótico no estaba demostrado científicamente y durante decenios recibió escasa atención, Sin embargo, en los 20 últimos años la investigación sobre los probióticos ha progresado considerablemente y se han realizado avances notables en la selección y caracterización de cultivos de probióticos concretos y la justificación de las declaraciones de propiedades saludables en relación con su consumo (FAO, OMS 2006).

3.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PROBIÓTICOS

Un probiótico debe contener organismos no patógenos; ser un habitante normal del intestino; ser seguros y resistentes a los procedimientos culinarios, a la acidez estomacal y a la alcalinidad duodenal, así como a la bilis; además deben tener baja permeabilidad intestinal; tener tiempo corto de reproducción, ser capaces de colonizar el intestino o permanecer en él por un tiempo; adherirse a la mucosa intestinal para evitar ser “barridos” por el tránsito intestinal y producir compuestos antimicrobianos (fig. 8). Además, deben ser capaces de ser tolerados por el sistema inmune intestinal e interactuar con él, y participar en el metabolismo local. Para ser utilizado como un producto farmacéutico, debe ser estable durante el proceso de producción, comercialización y distribución. Estas características las poseen, principalmente bacterias de los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterim* (ambas productoras de ácido láctico) y *Enterococos*; pero también se utilizan hongos como el *Sacaromices*. (Reyes E. & Rodríguez F, 2010).



Ilustración 8. Esquema de las características del probiótico ideal.

3.1.3. BENEFICIOS DE LOS PROBIÓTICOS

Los probióticos ejercen su actividad antimicrobiana a través de prevenir la colonización intestinal de patógenos a través de la inhibición competitiva, disminuyendo el pH intestinal; produciendo metabolitos que previenen el crecimiento de patógenos, entre los cuales destacan ácidos grasos libres, péptidos antibacterianos, ácido láctico, bio-surfactantes; y, además, incrementan la presencia de oxidantes como el peróxido de hidrógeno. Asimismo, los probióticos inhiben la invasión bacteriana y bloquean la adhesión y translocación de los patógenos al epitelio.

Principalmente y de mayor importancia del efecto benéfico de los probióticos es eliminar o disminuir sustancias mutagénicas, cancerígenas y tóxicas, en general presentes en el contenido intestinal, a través de: a) disminuir la producción de ellas por las bacterias colónicas, ya sea por reducir la población de bacterias productoras o mediante la reducción de la actividad enzimática productora; b) al fijar y eliminar las provenientes de los alimentos; c) al neutralizarlas mediante la producción de agentes antioxidantes; d) por la producción de moléculas, como los ácidos grasos de cadena corta, que tienen un efecto

protector sobre el epitelio; y e) por estimular la movilidad intestinal, lo que facilita su expulsión (Reyes E. & Rodríguez F, 2010).

3.1.4. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS PROBIÓTICOS

La acción de los probióticos no se conoce bien, pero se piensa que intervienen en realidad varios mecanismos de acción (Kaur et al. 2009), entre ellos:

- 1) Los probióticos liberan componentes antimicrobianos como ácidos orgánicos, ácidos grasos libres, peróxido de hidrógeno y bacteriocinas, las cuales pueden inducir una acción antagonista contra los organismos patógenos. Además, la acumulación de tales metabolitos puede reducir el pH del medio ambiente, lo que puede directamente inhibir el crecimiento de organismos dañinos. El probiótico mejor caracterizado que presenta estas propiedades es el *Lactobacillus casei* cepa GG. Las bacterias de ácido láctico también liberan sustancias antimicrobianas como reuterinas y bacteriocinas. Esta es la teoría más ampliamente aceptada.
- 2) Competición por los nutrientes en el tracto gastrointestinal.
- 3) Competición por los receptores, donde los probióticos compiten contra los patógenos por el limitado número de receptores presentes sobre la superficie del epitelio intestinal.
- 4) Aumento de la secreción de mucina que produce un aumento de la unión de las bacterias probióticas a la mucosa intestinal. Esta acción bloquea la unión del entero patógeno a los receptores epiteliales.
- 5) Los probióticos pueden también modificar los receptores de toxinas y bloquear las enfermedades mediadas por toxinas.
- 6) Los probióticos también pueden promover la estimulación no específica del sistema inmune del huésped, incluyendo proliferación celular inmune, aumento de la actividad fagocítica de los macrófagos, y el aumento de la producción de inmunoglobulinas secretoras IgA e IgM. También se ha constatado que estimulan la producción de interferón gamma IL-2, IL-12 e IL-18.
- 7) La estabilización de la permeabilidad intestinal limita la colonización por los patógenos, elimina a los antígenos extraños que han penetrado en la mucosa y regula la respuesta inmune específica de antígeno.
- 8) Las bacterias probióticas estimulan el tejido linfoide del intestino y la inmunomodulación de la respuesta del tejido epitelial y linfoide del intestino (Iniesta M. et al. 2011).

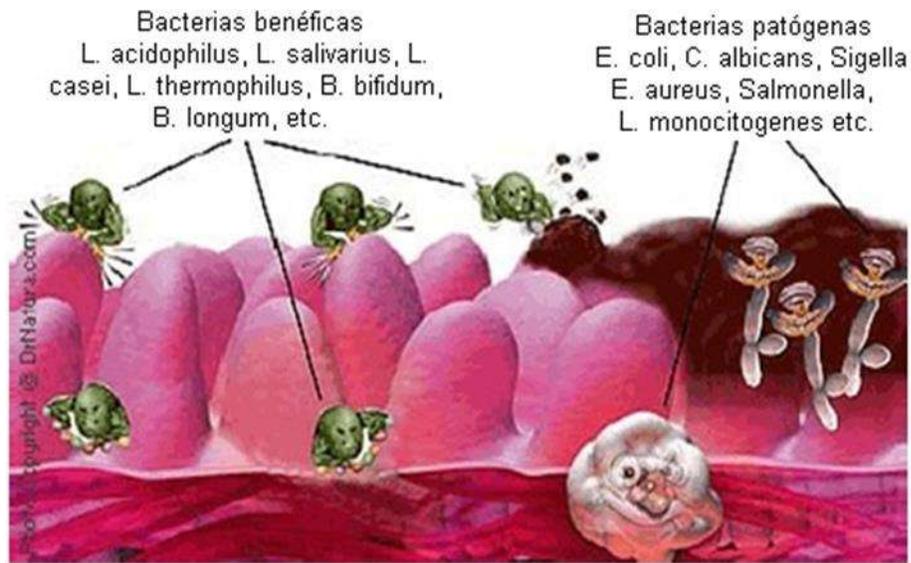


Ilustración 9. Acción de los probióticos sobre los microorganismos patógenos

3.1.5. DOSIS RECOMENDADA

Las formas más comunes en que se presentan los probióticos son productos lácteos y alimentos fortificados con probióticos. Sin embargo, también hay comprimidos, cápsulas, y sachets que contienen las bacterias liofilizadas.

La dosis necesaria de probióticos varía mucho dependiendo de la cepa y el producto. Si bien muchos productos de venta libre administran un rango de 1– 10 miles de millones de UFC por dosis, algunos productos han demostrado ser eficaces a niveles inferiores, mientras que otros requieren muchísimas más. Por ejemplo, *Bifidobacterium infantis* 35624 mostró su eficacia en aliviar los síntomas de SII a 100 mil millones de ufc/día, mientras que los estudios con VSL#3 utilizaron sachets con 300–450 miles de millones ufc tres veces por día. No es posible establecer una dosis general necesaria para probióticos; la dosificación debe basarse en estudios en humanos que muestren un beneficio a la salud. Sin embargo, frecuentemente se menciona que los alimentos funcionales elaborados con probióticos deben contener por lo menos 10 millones de células viables por cada 100 mL, la cual se considera como la dosis ideal para lograr los efectos deseados y aumentar las defensas naturales (World Gastroenterology Organisation, 2011).

3.1.6. PRINCIPALES MICROORGANISMOS PROBIÓTICOS

Entre los principales microorganismos clasificados como probióticos se encuentran los siguientes. Del género *Lactobacillus* sp: *L. acidophilus*, *L. casei* var. *Shirota*, *L. fermentum*, *L. casei*, *L. paracasei*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. bulgaricus*, *L. salivarius*, *L. cellobiosus*, *L. curvatus*, *L. lactis cremoris*, *L. gasseri*. Bacterias del género *Bifidobacteriu*, *B. longum*, *B. adolescentis*, *B. animalis*, *B. infantis*, *B. bifidum*, *B. lactis*. Entre otras bacterias lácticas se tienen: *Enterococcus faecium*, *Propionibacterium freudenreichii*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactococcus lactis*, *Bacillus cereus*, *Clostridium butyricum*, *Enterococcus faecalis* y, dentro de los microorganismos no lácticos se encuentran: *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus salivaris*, *Streptococcus faecium* y *Streptococcus diacetylactis* (Zamora, 2011).

3.1.7. FORMA DE EMPLEO

Los probióticos pueden incorporarse a una gran variedad de productos, en el mercado existe en diferentes presentaciones como leches fermentadas, siendo el yogur el más usual. También pueden ser presentados en forma de tabletas, capsulas, polvos o sobresitos conteniendo la bacteria en forma liofilizada. Así mismo pueden ser componentes de bebidas y encontrados en forma de suplemento alimenticio (Oguekey et al., 2010). Principalmente lácteos que contienen probióticos, se muestran en la fig. haciendo mención de la cepa, el nombre de la marca y el fabricante.

3.1.8. PROBIÓTICOS UTILIZADOS CON FINES TERAPÉUTICOS

En el mundo se reconocen más de 20 especies diferentes de microorganismos probióticos los cuales pueden ser aislados de diferentes tipos de materiales: del tracto intestinal humano y animales, carnes, frutas y vegetales fermentados, entre otros. La mayoría de estos microorganismos pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterias*, conocidos como bacterias ácido lácticas (BAL). Las *bifidobacterias* (Fig. 9) se encuentran normalmente en el tracto intestinal en cantidades superiores a 10^9 por cada gramo de contenido intestinal. Comprenden cerca del 25% de la microflora; sin embargo, la cantidad de bacterias va disminuyendo con la edad. Son caracterizadas generalmente como gram-positivas, creciendo a pH de 4,5-8,5, existen alrededor de 30 especies incluidas en éste género (Figuroa et al., 2006)

El género *Lactobacillus* localizado por lo general en el intestino delgado y en el tracto genital, son bacterias gram-positivas, anaerobias o anaerobias facultativas, estrictamente

fermentativas, representando el grupo de bacterias ácido lácticas más ubicuo (Figueroa et al., 2006).

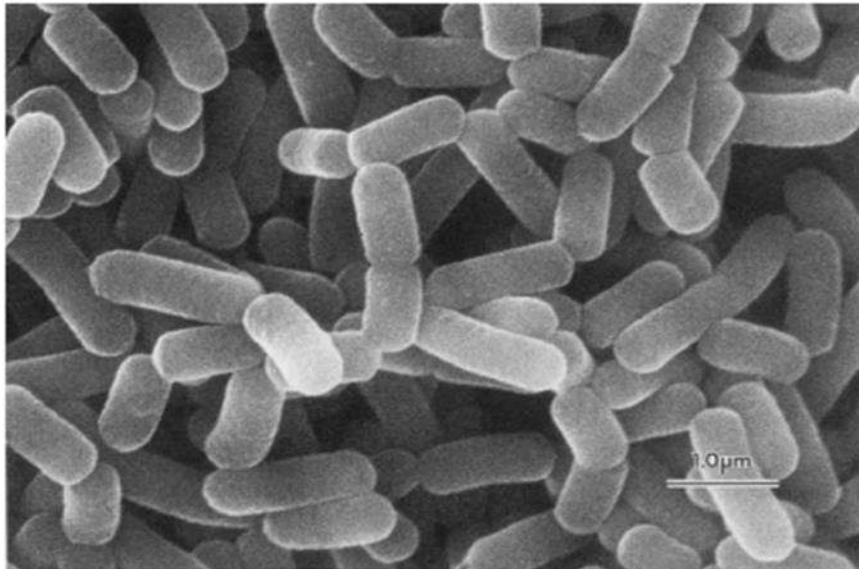


Ilustración 10. Microscopía electrónica de *Lactobacillus casei*.

Las bacterias lácticas pueden ser utilizadas en la prevención y el control de determinadas enfermedades, así como en el mejoramiento de la calidad de conservación de ciertos alimentos, por lo que su valor radica en tener a disposición sustancias procedentes de microorganismos que sirvan como punto de partida para la obtención de productos biotecnológicos aplicables a la solución de problemas de la salud tanto humana como animal (Figueroa *et al.*, 2006).

4. PROBIÓTICOS Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE COLON

Hemos visto la importancia de los microorganismos probióticos en la salud de quienes los consume lo cual, tienen un enorme impacto en el campo de la investigación y aplicaciones en la terapéutica. Se sabe que el colon humano es un órgano inaccesible para estudios de rutina relacionados con probióticos y prebióticos y por ello se cuenta en la mayoría de las investigaciones con modelos de laboratorio, como alternativa en la evaluación continua de este ecosistema microbiano.

Está bien documentado acerca de la capacidad de la microflora colónica para generar una amplia variedad de mutágenos, carcinógenos y promotores tumorales a partir de precursores de la dieta y producidos endógenamente. Por ejemplo, la enzima betaglucuronidasa participa en la liberación de una serie de carcinógenos dietéticos en el colon a partir de su forma conjugada, incluyendo los hidrocarburos aromáticos policíclicos. De forma similar, la betaglucosidasa bacteriana hidroliza el glucósido vegetal cicasina en un carcinógeno en el intestino. Sin embargo, es preciso destacar que la hidrólisis del glucósido por la microflora intestinal puede dar lugar a la generación de sustancias anti carcinógenas y antimutagénicas potenciales en forma de flavonoides, como la quercetina.

Por otro lado, se ha identificado un importante papel de la microflora intestinal en el metabolismo de los ácidos biliares, ácido cólico y quenodesoxicólico en ácido desoxicólico y litocólico, que se considera que poseen una actividad estimuladora tumoral. Otros potenciales promotores tumorales, principalmente el amoníaco, los fenoles y cresoles, también se generan por desaminación de aminoácidos, como la tirosina, por bacterias intestinales. En general, las especies de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* se caracterizan por actividades reducidas de las enzimas que participan en la formación y el metabolismo de los carcinógenos, en comparación con otros anaerobios mayores del intestino, como bacteroides, eubacterias y clostridios (Burns, A. 2003).

Esto sugiere que el aumento de la proporción de BAL en el intestino modificaría, de manera beneficiosa, los valores de enzimas metabólicas de xenobióticos.

Jiménez *et al* (2010), realizaron un trabajo alterno del colon para el estudio de probióticos y prebióticos que consistió en diseñar y evaluar un modelo con las condiciones de fermentación y absorción del colon proximal utilizando un biorreactor tubular de vidrio con membrana de diálisis interna, La microflora se simuló con un cultivo mixto fecal propagado en caldo soya tripticasa (TSB). El sistema operó durante 48 h a 37°C obteniendo concentraciones bacterianas y metabolitos dentro de los reportados en la región colónica, incluyendo anaerobios totales y facultativos. En este biorreactor se simularon las condiciones de fermentación y absorción del colon proximal, permitiendo la cuantificación de cambios en la población microbiana producidos por prebióticos permitiendo realizar estudios en el ecosistema microbiano del colon humano que permitan modular la respuesta inmunitaria.

En base a ello, Bermúdez y Hernández (2011), realizaron una investigación sobre el efecto de las cepas probióticas *Lactobacillus paracasei* CNCM I- 4034, *Bifidobacterium*

breve CNCM I -4035 , y *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-4036, sobre la respuesta inmunitaria en células intestinales humanas, donde los probióticos *L.paracasei* CNCM I-4034, *B.breve* CNCM I.4035 y *L.rhamnosus* CNCM I-4036 demostraron capacidad de modular la respuesta inmunitaria intestinal que representa un factor decisivo para su aplicación terapéutica en la prevención y el tratamiento de enfermedades tanto de naturaleza infecciosa como crónica tales como la poliposis generada en el padecimiento del cáncer de colon.

Khazaie et al (2012), realizaron una investigación, buscando disminuir tales pólipos, utilizando el probiótico *Lactobacillus acidophilus* deficiente de ácido lipoteicoico (ALT). Dichos probióticos han recibido considerable atención como ejemplos de microbiota beneficiosa. El estudio reveló el papel pro inflamatorio de ALT y la capacidad de *L. acidophilus* deficientes de ALT para regular la inflamación y proteger contra la poliposis colónica al ratón utilizado como modelo biológico.

Ishikawa y colaboradores (2005), realizaron un ensayo aleatorio humanos con el probiótico *Lactobacillus casei* y salvado de trigo como fibra dietética para la prevención de tumores colorectales que se cree es equivocada ya que en el momento no se había examinado si la fibra dietética y *L. casei* tienden a evitar la aparición de tumores colorectales. El estudio fue realizado a un total de 398 hombres y mujeres considerados como libres de tumor pero que ya habían tenido al menos 2 tumores colorectales retirados. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a 4 grupos administrándosele salvado de trigo con *L. casei*, ambos o ninguno. El criterio de valoración principal fue la presencia o ausencia de un nuevo tumor colorrectal, lo cual fue diagnosticado mediante colonoscopia después de 2 y 4 años donde no hubo diferencia significativa en el desarrollo de nuevos tumores colorrectales sugiriéndose que *L. casei* impedido atipia de los tumores colorrectales.

Otros autores consideran que el mecanismo de la supresión de *L. casei* en el desarrollo de tumores colorrectales con atipia moderada o grave no está claro y existen varios estudios similares de los países occidentales donde han informado de que los suplementos de fibra dietética no impiden ni promueve el desarrollo de tumores colorrectales.

IV. CONCLUSIONES

El cáncer de colon en la actualidad ocupa el tercer lugar de incidencia a nivel nacional con un 30% de muertes. La dieta es uno de los factores de riesgo que facilitan la proliferación de la enfermedad, coadyuvada por el ritmo de vida que actualmente se lleva a cabo en la sociedad globalizada que rige nuestro entorno. Como resultado de la globalización nuestra sociedad ha sido forzada a estar bajo altos niveles de estrés laboral, que a su vez provocan ansiedad; incrementando la ingesta de alimentos chatarra o también llamados exprés. Los alimentos chatarra están compuestos en su mayoría por carbohidratos en su mayoría por carbohidratos simples, grasas saturadas y aditivos que facilitan su conservación.

Una amplia variedad de alimentos existentes dentro de la categoría de “comida chatarra” están compuestos por carnes rojas que en el momento de su cocimiento generan compuestos nitrogenados, a su vez estas carnes se cocinan a altas temperaturas con aceites y grasas en su mayoría saturadas.

Los productos procesados tienen como conservador las sales de nitrato que al ser metabolizadas por la microbiota se producen nitritos causantes de cáncer.

Se puede concluir que el constante crecimiento en la población y las sociedades urbanizadas son un factor que fomenta el incremento de la incorporación de comida chatarra o procesada en su dieta, esto a su vez se traduce en el incremento de factores que potencializan el desarrollo de cáncer de colon, por lo tanto es imprescindible la incorporación de alimentos funcionales que contrarresten el impacto negativo en la salud del impacto negativo en la salud de los consumidores de comidas que contribuyan a la formación de células cancerígenas.

El consumo regular de probióticos es una medida de prevención al alcance de todas las sociedades. Varias empresas ofertan una amplia variedad de productos lácteos con éstos microorganismos facilitando su distribución y el alcance a cualquier persona. Los probióticos se caracterizan por tener actividades reducidas de las enzimas que participan

en la formación metabólica de los carcinógenos. El consumo de éstos, incrementa la producción de la microbiota que por competencia logran desplazar los microorganismos patógenos y a su vez las enzimas que metabolizan a los xenobióticos eliminándolos a través de la materia fecal, impidiendo que éstos a través de enzimas generen células cancerígenas.

V. BIBLIOGRAFIA

Aldaco F. (2012). Mortalidad por cáncer en México 2000–2010: el recuento de los daños. *Gaceta Mex Onc*; 11(6):371–379.

American Cancer Society (2015). Tratamiento contra el cáncer colorrectal. Recuperado el 25 de agosto 2016: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/colonyrecto/guiadetallada/cancer-colorrectal-treating-general-info>

American Cancer Society (2016) ¿Qué es el cáncer colorrectal? Recuperado el 27 de agosto 2016: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/colonyrecto/guiadetallada/cancer-colorrectal-what-is-what-is-colorectal-cancer>

American cancer society (2016). ¿Qué es la metástasis? Recuperado el 12 de julio 2016: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/metastasisenhuesos/guiadetallada/metastasis-en-los-huesos-what-is-bone-mets>

American Cancer Society (2016). Causas del Cáncer Colonrectal. Recuperado el 20 de julio 2016 : <http://www.cancer.org/espanol/cancer/colonyrecto/guiadetallada/cancer-colorrectal-causes-what-causes>

American Cancer Society 2015. Factores de riesgo del cáncer colorrectal. Recuperado el 19 de agosto 2016 : <http://www.cancer.org/espanol/cancer/colonyrecto/guiadetallada/cancer-colorrectal-causes-risk-factors>

Aranela J. & Gil A. 2009. Alimentos funcionales y salud en etapas infantil y juvenil. Madrid; Panamericana.

Arredondo A. et al. (2016). Síndrome de Cowden. Presentación de un caso infrecuente. *Revista Médica Electrónica*, 38(3), 424-430. Recuperado en 14 de septiembre de 2016, http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168418242016000300013&lng=es&tlng=es.

Bermudez M. (2011). Efecto de las cepas probióticas *Lactobacillus paracasei* CNCM I-4 *Bifidobacterium breve* CNCM- 4035 Y *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-4036, sobre

la respuesta inmunitaria en células intestinales humanas. Doctorado. Universidad de Granada, Facultad de farmacia.

Bernard A. (2004). Últimas investigaciones en biología: células madre y células embrionarias

Boland et al., 2008. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature*, 452(7187), 633-637.

Burns A. J. & Rowland I. R. 2000. Anticarcinogenicity of probiotics and prebiotics. *Current Issues in Intestinal Microbiology*, 1:13-24.

Calvo. S et al. (2012). *Nutrición, Salud y Alimentos funcionales*. Madrid; UNED. 475-486.

Chen et al., 2013. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859), 2095-2128.

Duran R & Valenzuela A. 2010. *Revista Chilena de nutrición*. 2, 224-233.

Figuroa (2006). *El Beneficio de los Probióticos*, Departamento de Biotecnología,
Gatalica Z & Torlakovic E. (2008) Pathology of the hereditary colorectal carcinoma. *Fam Cancer*; 7:15-26.

Grady, W. M., & Markowitz, S. D. (2002). Genetic and epigenetic alterations in colon cancer. *Annual review of genomics and human genetics*, 3(1), 101-128.

Graña, A. (2015). Breve evolución histórica del cáncer, 1, 26-30.

Guarner F (2002). El colon como órgano: hábitat de la flora bacteriana. *Nutrición hospitalaria*, XVII,7-10

INCAN 2016. El cáncer en México. Instituto de Cancerología. Recuperado el 27 de agosto 2016: <http://www.incan.salud.gob.mx/>

Inesta M et al. 2011. Los probióticos y sus beneficios terapéuticos. *Periodoncia y Osteointegración*. 21,3. 171-179.

Ishikaw et al (2005) Randomized trial of dietary fiber and Lactobacillus casei administration for prevention of colorectal tumors Int. J. Cancer: 116, 762–767

Janssen et al., 2011. Hepatology Volume 53, Issue 1 January 2011. 209–21

Kaur et al. 2009 Probiotics: delineation of prophylactic and therapeutic benefits. Journal of Medicinal Food. 12, 219-235.

Khazaie et al (2012), Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS). Abating colon cancer polyposis by Lactobacillus acidophilus deficient in lipoteichoic acid. 26, 10462–10467.

Koch M, et al. Colorectal cancer. Lancet 2005; 365:153-65.

Kolida et al. (2006). Gastrintestinal Microflora: Probiotics. Advances In Applied Microbiology. 59: 187-219.

Leary et al., 2008 Core Signaling Pathways in Human Pancreatic Cancers Revealed by Global Genomic Analyses. Science. Recuperado el 27 de septiembre 2008. <http://science.sciencemag.org/content/321/5897/1801.full.pdf+html>

Linch, et al. (2008). The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 111(5), 2776-2784.

Mandal A. (2012) Clasificación del cáncer. Recuperado el 5 de julio 2016: [http://www.news-medical.net/health/Cancer-Classification-\(Spanish\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Cancer-Classification-(Spanish).aspx)

Mandal, A. (2014) Historia del cáncer. Recuperado el 27 de agosto del 2016: [http://www.news-medical.net/health/Cancer-History-\(Spanish\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Cancer-History-(Spanish).aspx)

Marzo-Castillejo M et. at. 2012. Recomendaciones de prevención del cáncer. Atención primaria 2012 ;44 Supl 1:23-35

Mutch MG. (2007) Molecular profiling and risk stratification of adenocarcinoma of the colon. J Surg Oncol; 96:693-703

NCI (2015) Instituto Nacional del Cáncer. ¿Qué es el cáncer? Recuperado el 22 de septiembre 2016: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>

NCI 2013 National Cancer Institute. Recuperado el 1 de julio 2016 <https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/classification.html>

NIH 2016. Tipos comunes de cáncer. Recuperado el 3 de julio 2016: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/comunes>

Nystrom M & Mutanen M. (2009) Diet and epigenetics in colon cancer. *World Gastroenterol*; 15:257-63.

Ogueke.C.(2012) Probitics and prebiotics. Unfolding Prospects for Better Human Health. *Pakistan Journal of nutrition*. 9(9):833-843.

OMS (2015) Cáncer. Recuperado el 26 de julio 2016: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>

OMS, Cáncer (2016). Recuperado <http://www.who.int/topics/cancer/es/>

Petrilla N, et al. (2001) Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst*; 93:583-96

Pierce, B. (2009). *Genética un enfoque conceptual*. Madrid, Panamericana.

Piñol, V, et al. (2004) Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: a multicentre, prospective, nationwide study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 16:39-45.

Reyes J & Rodríguez L 2010. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*.1, 60-63.

Reynoso-Noverón, Nancy, & Mohar, Alejandro. (2014). El cáncer en México: propuestas para su control. *Salud Pública de México*, 56(5), 418-420. Recuperado en 12 de octubre de 2016, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342014000500002&lng=es&tlng=es

Roberson S. (2008) ¿Cuáles son los proto-oncogenes? Recuperado el 10 de julio 2016: [http://www.news-medical.net/life-sciences/What-are-Proto-Oncogenes-\(Spanish\).aspx](http://www.news-medical.net/life-sciences/What-are-Proto-Oncogenes-(Spanish).aspx)

SEOM (2015). Cáncer de colon y recto, *Epidemiología*. Recuperado el 18 de Junio 2016: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/digestivo/colon-recto?start=2>

SEOM (2015). Cáncer de colon y recto. Signos y Síntomas. Recuperado el 16 de agosto 2016: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/digestivo/colon-recto?start=4#content>

SEOM (2015). Cáncer de colon. Detección y diagnóstico. Recuperado el 7 de junio 2016: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/digestivo/colon-recto?start=5>

Teughels et al. (2008). Probiotics and oral healthcare. *Periodontology* 2000 48, 111-147

Universidad Autónoma Metropolitana, Iztapalapa. Recuperado el 25 de agosto 2016:

Valenzuela B, Alfonso, Valenzuela, Rodrigo, Sanhueza, Julio, & Morales I, Gladys. (2014). Alimentos funcionales, nutraceuticos y foshu: ¿vamos hacia un nuevo concepto de alimentación. *Revista chilena de nutrición*, 41(2), 198-204. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182014000200011>

Vega. J. et al. (2012). Estudio radiológico de colon: Enema opaco.

Weitz J, et al. (2005) Colorrectal cáncer. *Lancet*; 365:153-65.

World Gastroenterology Organisation, 2011. Guia Probioticos y prebióticos. 3-6.

Zamora R. 2011. Elaboración de un alimento funcional a base de *Saccharomyces boulardii* e *inulina*. Maestría. Instituto politécnico nacional.