

# Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics

www.renhyd.org



## REVISIONES

### Evidencia existente sobre la influencia de la ingesta de prebióticos sobre el riesgo de cáncer colorrectal

Mireia Hidalgo-García<sup>a</sup>, Andreu Farran-Codina<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Nutrición y Bromatología, Facultad de Farmacia (Universidad de Barcelona), Santa Coloma de Gramenet, España.

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: afarran@ub.edu (A. Farran-Codina).

Recibido el 6 de febrero de 2012; aceptado el 14 de septiembre de 2012.

➤ Evidencia existente sobre la influencia de la ingesta de prebióticos sobre el riesgo de cáncer colorrectal

#### RESUMEN

El cáncer colorrectal es uno de los cánceres más comunes a nivel mundial. Entre el riesgo a desarrollarlo y la microbiota intestinal existe una relación compleja que puede ser modificada por la alimentación. El efecto de los prebióticos sobre la composición y la actividad de la microbiota colónica pueden producir cambios beneficiosos en la flora alterada de los pacientes con cáncer de colon. De todos los prebióticos, se sospecha que la inulina HP y el sinergil (30% oligofruktosa y 70% de inulina) son los que mantienen una relación más estrecha con la neoplasia. Este fenómeno podría ser explicado por la longitud de las cadenas de los fructanos. Los estudios realizados en animales observan que la administración de prebióticos reduce el número y la multiplicidad de focos de criptas aberrantes, reduce el número y la vida media de los tumores, inhibe el crecimiento de éstos y potencia el efecto de diferentes fármacos quimioterapéuticos. Los resultados obtenidos en roedores que pretenden simular la predisposición genética no son homogéneos. Algunos de los estudios realizados en humanos, mayoritariamente sanos, observan cambios en la composición de la microbiota, en el perfil de los ácidos biliares y en los ácidos grasos de cadena corta, pero los resultados obtenidos difieren entre los diferentes estudios y no obtienen resultados concluyentes.

#### PALABRAS CLAVE

Cáncer colorrectal;  
Prebióticos;  
Inulina.

➤ Existing evidence on the influence of prebiotic intake on the risk of colorectal cancer

#### KEYWORDS

Colorectal cancer;  
Prebiotics;  
Inulin.

#### ABSTRACT

Colorectal cancer is one of the most common cancers worldwide. Among the risk of developing colorectal cancer and the intestinal microbiota there is a complex relationship that can be modified by diet. The effect of prebiotics on the composition and colonic microbiota activity can produce beneficial changes in the altered flora of patients with colon cancer. Of all the prebiotic inulin HP and sinergil (30% oligofructose and 70% inulin) are supposed to be the ones that keep a closer relationship with the tumor. This phenomenon could be explained by the long chain fructans. The animal studies observed that administration of prebiotics reduces the number and multiplicity of aberrant crypt foci, reduce the number and lifetime of the tumors, inhibits their growth and potentiates the effect of different chemotherapeutic drugs. The results obtained in rodents that are intended to simulate genetic predisposition are not homogeneous. Some human studies, mostly healthy, observed changes in the composition of the microbiota, in the bile acid profile and the short chain fatty acids, but the results differ among studies and no conclusive results are obtained.

## INTRODUCCIÓN

La flora gastrointestinal juega un importante papel en la salud y en la enfermedad y aquellos pacientes que presentan tanto pólipos como cáncer colorrectal (*colorectal cancer*, CRC) la tienen alterada<sup>1-4</sup>. Aunque el sistema aún tiene que ser caracterizado completamente, se sabe que la microbiota intestinal está formada mayoritariamente por bacterias anaerobias estrictas (Bacteroides, Bifidobacterias, Eubacterias) y bacterias facultativas (Lactobacilos, Enterococos, Streptococos y Enterobacterias), siendo las bifidobacterias y los lactobacilos las generadoras de menos carcinógenos<sup>1,4-6</sup>. Las bacterias no se reparten homogéneamente y su distribución en el intestino varía tanto en su amplitud como longitudinalmente, incrementándose el número de bacterias del tracto gastrointestinal superior al colon. Éste constituye el sitio más poblado y es donde se produce la fermentación de las sustancias alimentarias que no han sido digeridas ni absorbidas en el intestino delgado<sup>1,3,4,6</sup>.

Los glúcidos se fermentan en el colon proximal por la flora de fermentación o sacarolítica, generando entre otros gases, ácidos grasos de cadena corta (*short chain fatty acids*, SCFA), acetato, propionato y butirato, siendo éste último la mayor fuente energética del colonocito y el que guarda más relación con el desarrollo del CRC. La producción de estos ácidos grasos favorecerá la disminución del pH intestinal y la disminución de la absorción del amonio. También, se producirá, como consecuencia de la inhibición de la 7 $\alpha$ -deshidroxilación a pH inferiores de 6-6,5, una menor transformación de los ácidos biliares primarios (cólico y quenodexicólico) a ácidos biliares secundarios (deoxicólico y litocólico), conocidos por sus efectos carcinogénicos, su citotoxicidad, genotoxicidad y capacidad de dañar el DNA<sup>1,7-9</sup>. Las proteínas, péptidos y aminoácidos serán fermentados

por la flora de putrefacción mayoritariamente en el colon descendente produciendo sustancias indeseables y potencialmente tóxicas como compuestos nitrogenados, aminas y fenoles y, en menor proporción, SFCA. Esta disminución en la producción de SFCA dará lugar a un pH más alcalino que a su vez podría favorecer la proliferación de bacterias patógenas<sup>7-9</sup>.

Se conoce que el balance de la flora intestinal mantiene relación con la predisposición al desarrollo del CRC<sup>4</sup>. La principal hipótesis planteada es que en el colon distal, la microbiota carcinogénica se caracteriza por una disminución de la microbiota productora de SCFA mientras que la microbiota productora de sustancias potencialmente tóxicas está incrementada, provocando así un balance tóxico y con efecto carcinogénico<sup>3,9</sup>.

## CAUSAS DEL CÁNCER COLORRECTAL

El CRC representa la segunda causa de muerte por cáncer a nivel europeo así como también en España, donde se encuentra en segunda posición, tanto en hombres como mujeres, por debajo del cáncer de pulmón y de mama respectivamente<sup>10,11</sup>.

La carcinogénesis es un proceso multiséptico y de larga duración, conocido también como la secuencia adenoma-carcinoma<sup>12,13</sup>. El adenoma se caracteriza por la formación de unos pólipos adenomatosos en el epitelio colónico sano. Se trata de una lesión considerada pre-cancerosa ya que acaba desarrollándose como CRC en el 5% de los casos<sup>12</sup>. La genética presenta un rol limitado en la aparición de la patología y se considera que el entorno, el estilo de vida y la dieta son las primeras causas identificables<sup>1,12</sup>.

Debido a que la dieta contribuye a la aparición del CRC, el riesgo es potencialmente reducible si se modifican los hábitos dietéticos<sup>4,5,13</sup>. Los estudios demuestran que el consumo elevado de carne roja y procesada incrementa el riesgo a padecer CRC en un 12-20%, mientras que una dieta rica en frutas y verduras, disminuye este riesgo por el efecto de la fibra y/o los componentes fitoquímicos de la verdura<sup>12</sup>. No sólo resulta interesante observar los efectos de la fibra por sus beneficios en la disminución de tiempo de tránsito intestinal y el incremento del volumen fecal, sino que también resulta interesante observar el efecto de fibras dietéticas específicas<sup>8,9</sup>.

## BIOMARCADORES EN LA VALORACIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

En los estudios de intervención realizados en humanos se utilizan biomarcadores intermedios con la finalidad de comprender el riesgo de desarrollar CRC o la capacidad de reducirlo con los componentes alimentarios. El desarrollo del propio cáncer colorrectal o de pólipos resultarían marcadores más adecuados, pero no resultan prácticos por las implicaciones éticas, económicas y de tiempo de estudio que comportan<sup>7,12,13</sup>.

Los biomarcadores utilizados actualmente son principalmente marcadores luminales: actividad de enzimas bacterianas ( $\beta$ glucosidasa,  $\beta$ glucuronidasa), concentración de compuestos nitrogenados o concentración de ácidos biliares secundarios o de SCFA en heces. Aunque la determinación de estos marcadores no es difícil, resultan más útiles para observar el efecto de la dieta en la modulación de la exposición de potenciales carcinógenos que para reflejar el riesgo a desarrollar cáncer de colon. Por otro lado, la determinación de la citotoxicidad o la genotoxicidad del agua fecal están más relacionados con la carcinogénesis y aunque estos marcadores necesiten más validación nos aportan información valiosa<sup>13</sup>.

Existen otros marcadores que también resultarían útiles para evaluar el riesgo a desarrollar el CRC entre los cuales se encuentran las células tumorales en circulación, las enzimas metabolizadoras de carcinógenos como la glutathion S-transferasa o los sucesos genéticos<sup>13</sup>.

## LOS PREBIÓTICOS

Los prebióticos son ingredientes fermentados de forma selectiva que producen cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota intestinal, confiriendo beneficio(s) para la salud del huésped<sup>14</sup>. Muchos compuestos, particularmente oligosacáridos y polisacáridos, han

sido descritos como prebióticos, pero no todos los hidratos de carbono lo son. Para poder ser clasificados como tal es necesaria la demostración científica de que el ingrediente resiste, total o parcialmente, a la acidez gástrica, a la hidrólisis de las enzimas de los mamíferos y a la absorción gastrointestinal. También se tiene que demostrar que la sustancia es fermentada por la microflora intestinal y que estimula de forma selectiva el crecimiento y/o actividad de aquellas bacterias intestinales asociadas a la salud y el bienestar del huésped<sup>15</sup>. Aunque la definición no especifica qué bacterias deben ser estimuladas, en general se considera que deben estimularse las bifidobacterias y los lactobacilos para que la sustancia pueda considerarse como prebiótico<sup>16</sup>.

Los compuestos, que han demostrado hasta la fecha, las propiedades citadas anteriormente, y por tanto, los únicos que pueden considerarse prebióticos, son los prebióticos del tipo inulina como la inulina, la inulina de alta polimerización (*high polymerization*, HP), la oligofruktosa (*oligofruktose*, OF) y los fructo-oligosacáridos (*fructooligosaccharides*, FOS). También se consideran prebióticos los galactanos como los galacto-oligosacáridos (*galactooligosaccharides*, GOS) y los transgalacto-oligosacáridos (*transgalactooligosaccharides*, TOS)<sup>14-17</sup>. En la Tabla 1 se muestran los diferentes tipos de prebióticos y sus principales características. La combinación de diferentes prebióticos también es posible y consiste básicamente en el enriquecimiento, ya sea con inulina o con inulina HP, de los FOS, la OF o los GOS o la combinación GOS-FOS<sup>14,16</sup>.

Aunque los prebióticos más estudiados en animales son del tipo inulina, entre ellos principalmente la inulina y la OF<sup>18</sup> y que los estudios relacionados con el CRC han enfatizado sobre todo el efecto de los FOS y de la inulina<sup>19</sup>, se sospecha que los prebióticos que mantienen una relación más estrecha con el CRC son la inulina HP y el sinergil, compuesto formado por un 30% de oligofruktosa y un 70% de inulina. La base de tal razonamiento es que estos compuestos, formados por cadenas largas de fructanos, son fermentados en menor proporción a su paso por el intestino grueso prolongando así su efecto en el colon transversal y en el colon distal, donde aparecen algunas de las enfermedades crónicas como colitis ulcerosa o el cáncer de colon<sup>9,18</sup>.

Pocos estudios relacionan la dosis del prebiótico con el efecto que produce, pero los que se han realizado han podido observar que la eficacia del prebiótico depende de las características iniciales de la microbiota y no de la dosis en ella misma<sup>16</sup>. Así, los niveles iniciales de bifidobacterias mantienen una relación inversamente proporcional respecto al incremento de las bifidobacterias después de la ingesta del prebiótico. Por otro lado, se observa que el efecto de la ingesta del prebiótico sobre los niveles de metabolitos potencialmente tóxicos e indicadores de actividad proteolítica (amoniaco y *p*-cresol) de la microbiota es mayor en aquellas personas con elevadas concentraciones iniciales de tales metabolitos<sup>20</sup>.

**Tabla 1.** Clasificación de los diferentes prebióticos y sus principales características.

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

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

Tanto los prebióticos del tipo inulina, que se encuentra de forma natural en los alimentos como los ajos, cebollas, alcachofas y espárragos, como los galactanos, que se encuentran en la leche materna y en el yogurt tradicional y que pueden ser producidos por las bacterias intestinales después de la ingesta de lactosa, son sustancias generalmente reconocidas como seguras<sup>21,22</sup>.

## ESTUDIOS REALIZADOS EN ANIMALES

Los estudios realizados en animales, mayoritariamente roedores, que relacionan la ingesta del prebiótico con el CRC son abundantes. Éstos se realizan básicamente en tres grupos diferentes: a los que se les induce el cáncer por administración de azoximetano (AOM), a los que se le transplanta el tumor y los ratones APCMIN con predisposición genética a desarrollar cáncer colorrectal. El primer grupo es útil para determinar los efectos de los prebióticos sobre lesiones preneoplásicas. El segundo pretende observar el efecto de estas mismas sustancias, pero en estados finales de la tumorigénesis. El tercer grupo pretende simular la predisposición genética al desarrollo del CRC<sup>23</sup>.

Los estudios realizados en el primer grupo de roedores concluyen que la administración de inulina en dosis óptima de un 10% de la dieta produce la reducción en el número

y la multiplicidad de los focos de criptas aberrantes (*aberrant crypt foci*, ACF). El porcentaje de reducción de ACF que produce la inulina (29,6%), es superior al de la oligofruktosa (24,0%), pero inferior al de la inulina HP<sup>46,3</sup>, la cual es superada al mismo tiempo, por la mezcla de inulina-oligofruktosa (52,2%). La mayor disminución en el número de tumores y reducción en la vida media de éstos se produce cuando el prebiótico de cadena larga se administra durante todo el proceso carcinogénico, particularmente en la fase de promoción<sup>17,23, 24</sup>.

La incorporación de un 15% de inulina o oligofruktosa en la dieta a aquellos roedores a los que se les ha transplantado el tumor inhibe el crecimiento de éste y potencia el efecto de diferentes fármacos quimioterapéuticos. Debido a que estos prebióticos no resultan tóxicos, son fáciles de utilizar y no comportan ningún riesgo para el paciente, pueden aplicarse como coadyuvante en los protocolos habituales para el tratamiento del cáncer<sup>23, 25-29</sup>.

Finalmente, aquellos estudios que se realizan sobre roedores que pretenden simular la poliposis adenomatosa familiar o la aparición esporádica del cáncer de colon no muestran resultados homogéneos<sup>17, 23</sup>. Mientras que hay estudios que reflejan que tanto la ingesta de los fructoligosacáridos de cadena corta<sup>30</sup> como la ingesta de fructanos de tipo inulina reducen la incidencia de los tumores de colon<sup>23</sup>, otros estudios muestran que la inulina no reduce esta incidencia<sup>31</sup> e incrementa de forma significativa el número y el tamaño

de los adenomas en el intestino delgado<sup>32</sup>.

Las conclusiones de las revisiones<sup>23</sup> citan que el mayor efecto del prebiótico se produce cuando éste se combina con un probiótico, es decir, al administrar un simbiótico. Aún así, hoy por hoy, sólo existe un estudio<sup>33</sup> realizado en animales con la finalidad de observar cuál de las sustancias, prebiótico (10% de la dieta oligofruktosa- inulina), probiótico ( $5 \times 10^8$  ufc/g dieta tanto de *Bifidocabterium lactis* [Bb12] y *Lactobacillus rhamnosus* [LGG] ) o simbiótico, presenta una mayor reducción en el número de tumores. En este trabajo se observa que la administración de cualquiera de las tres sustancias produce una reducción en la aparición de tumores colorrectales respecto al grupo control ( $1,9 \pm 1,7$ ). Está reducción no es significativa cuando se administra el probiótico ( $2,2 \pm 1,4$ ), y aunque la mayor reducción se produce con la administración del simbiótico ( $0,9 \pm 1,2$ ), la reducción que produce el prebiótico ( $1,1 \pm 1,1$ ) es similar a la producida por la combinación del prebiótico-probiótico.

## ESTUDIOS REALIZADOS EN HUMANOS

Los estudios que relacionan la ingesta del prebiótico, con el cáncer de colon en humanos son escasos. Únicamente existen siete estudios (Tabla 2), cuatro de los cuales introducen la palabra carcinogénesis o cáncer de colon en el título y otros tres que no la introducen, pero que estudian biomarcadores relacionados con la carcinogénesis colorrectal. Seis

de los siete estudios utilizan como población personas sanas y únicamente uno de ellos estudia los parámetros de la carcinogénesis colorrectal sobre personas con pólipos adenomatosos grandes o pequeños. Los prebióticos estudiados en los artículos son los FOS, los FOS de cadena corta, la inulina, los GOS y los TOS.

Dos estudios observan el efecto de los FOS sobre los biomarcadores de CRC. En el primer estudio<sup>34</sup> se administran 12,5 g/día de FOS durante 12 días, mientras que en el segundo<sup>35</sup> se administran de 25,0 a 30,0 g/día de FOS durante dos semanas en función de si el peso es inferior o superior a los 70 Kg. En los dos casos, se trataba de población sana de ambos sexos. El primer estudio<sup>34</sup> observa un incremento, tanto de las bifidobacterias fecales como en la actividad de la  $\beta$  fructosidasa, mientras que las concentraciones de los otros biomarcadores se mantienen igual después de la suplementación con FOS. El segundo estudio<sup>35</sup> muestra una disminución del pH, en contraposición al estudio descrito anteriormente, un incremento en el porcentaje de acetato y una disminución en el de butirato. Los dos estudios concluyen que la administración de FOS en humanos sanos, aunque producen un incremento de las bifidobacterias en el primer estudio y una disminución del pH y una alteración en la fermentación bacteriana en el segundo, no se asocian con cambios beneficiosos en los marcadores que están potencialmente relacionados con la patogenia del CRC.

Otros dos estudios se centran en los FOS de cadena corta (*short chain fructo-oligosaccharides*; sc-FOS)<sup>36,37</sup>. En estos estudios se administran 8 y 10 g/día de sc-FOS durante 4 semanas y 3 meses respectivamente en personas sanas y perso-

**Tabla 2.** Principales características de los estudios realizados sobre la suplementación de prebióticos en humanos.

| REFERENCIA   | 34   | 38  | 39  | 35  | 36  | 37  | 40  |
|--|--|---|---|---|---|---|---|
| <b>Prebiótico estudiado</b>                        | FOS  | TOS   | Inulina<br>GOS<br>FOS   | FOS   | FOS de cadena corta   | FOS de cadena corta   | Fibra de maíz alta en amilosa   |
| <b>Cantidad de prebiótico administrada (g/día)</b> | 12,5   | 7,5 o 15,0  | 15,0  | 25,0 o 30,0   | 8,0   | 10,0  | 25,0  |
| <b>Población estudiada</b>                         | 20 personas sanas  | 40 personas sanas   | 12 hombres sanos 23 años  | 12 personas sanas   | 12 personas sanas (69 años)   | 94 personas con y sin adenomas  | 20 personas sanas   |
| <b>Tiempo de estudio (semanas)</b>                 | 5,1  | 6   | 12  | 6   | 10  | 12  | 4   |
| <b>Biomarcadores estudiados</b>                    | Bifidobacterias<br>Anaerobios fecales totales<br>- fructosidasa<br>- glucuronidasa<br>Nitroreductasa<br>Azoreductasa<br>pH fecal<br>Ácidos biliares<br>Esteroles | Microflora<br>Hidrogeno expirado<br>Nitrogeno en heces<br>pH fecal<br>SCFA en agua fecal<br>Ácidos biliares en agua fecal<br>Skatoles | - glucosidasa<br>- glucuronidasa<br>Ureasa<br>pH fecal<br>SCFA fecal<br>Ácidos biliares fecales | Fosfatasa alcalina<br>Citotoxicidad de agua fecal<br>pH e<br>SCFA fecal | Bifidobacterias<br>pH<br>Ácidos biliares fecales<br>Esteroles fecales | Proliferación de las criptas celulares<br>pH en heces<br>Ácidos biliares fecales<br>Esteroles | Microbiota<br>Amonia<br>Índice de proliferación y altura de las criptas<br>pH fecal<br>SCFA fecal |

nas sin adenomas, con pequeños adenomas o con grandes adenomas. Mientras que en el primer estudio<sup>36</sup> únicamente se observa un incremento de las bifidobacterias y ningún efecto sobre los ácidos biliares fecales, en el segundo<sup>38</sup> se observa que en aquellos pacientes que no presentan adenomas la suplementación de sc-FOS produce una disminución de las concentraciones de ácido litocólico y un incremento en las de cólico, quenodexicolico y ácidos biliares primarios. Las concentraciones iniciales de butirato, en los pacientes que presentan adenomas es inferior a aquellos que no presentan ningún adenoma, pero la concentración de butirato en el primer grupo se incrementa de forma significativa después de la suplementación con sc-FOS. Finalmente, el segundo estudio<sup>37</sup> concluye que tanto en sujetos con adenomas como en aquellos que no presentan adenomas la suplementación con sc-FOS afecta algunos aspectos del ambiente colónico, que pueden estar relacionados en la prevención de la neoplasia colorrectal.

Únicamente hay un estudio que evalúa la ingesta de TOS. El estudio, realizado con personas sanas, durante 3 semanas divide un grupo control, un grupo bajo en TOS y otro alto en TOS a los que se le administra 7,5 y 15,0 g de TOS/día, respectivamente. El estudio concluye que los TOS se fermentan completamente en el colon pero que no modifican beneficiosamente ni la composición de la microflora intestinal ni la cantidad de productos derivados de la fermentación de la proteína en heces, o el perfil de los ácidos biliares en el agua fecal<sup>38</sup>.

En otro de los estudios realizados<sup>39</sup>, se suplementa a 12 hombres sanos, de edad media 23 años con 15 g/día de inulina, FOS y GOS. Aparte de la administración de cada uno de los oligosacáridos no digeribles (*non-digestible oligosaccharides*, NDO) durante 3 semanas de forma secuencial y aleatoria, también se introduce un periodo control durante tres semanas más. El estudio observa que las concentraciones de los SCFA no varían significativamente con la ingesta de NDO, aunque las concentraciones del ácido acético resultan más elevadas durante la suplementación con inulina y GOS en comparación con el grupo control. Con la suplementación de inulina y FOS, las concentraciones del ácido deoxicólico son menores y la actividad de la  $\beta$  glucuronidasa también disminuye con la suplementación de inulina y GOS, si se compara con el grupo control. El artículo concluye que los efectos que producen los oligosacáridos no digeribles estudiados en hombres jóvenes sanos son limitados.

El último estudio realizado hasta la fecha determina biomarcadores luminales, inflamatorios, epigenéticos y epiteliales y se trata del más completo en la determinación de biomarcadores relacionados con el CRC. Se realizó sobre 20 personas sanas a las que se les administró el prebiótico (fibra de maíz rica en amilosa), el probiótico (*Bifidobacterium lactis*) o la combinación de los dos (simbiótico). Este estudio en humanos es el primero que compara el efecto de los prebióticos, probióticos y simbióticos. Se concluye que la suplementación del simbiótico produce cambios en la microflora bacteriana fecal más significativos que el prebiótico y aún más que el probiótico, administrados de forma inde-

pendiente, sin producir efectos sobre otras variables fecales, séricas o epiteliales<sup>40</sup>. Cabe destacar que, aunque el estudio considera la fibra de maíz rica en amilosa un prebiótico, esta fibra no se puede considerar como tal según la definición establecida.

## CONCLUSIONES

El estudio del efecto de fibras dietéticas específicas sobre el riesgo de CRC presenta diversas dificultades, y quizás la más importante sea la inexistencia aún de biomarcadores de riesgo validados. Actualmente, los biomarcadores más utilizados son indicadores de exposición a los carcinógenos. Esto hace que los resultados deban interpretarse con cierta cautela.

Los compuestos que actualmente parecen tener un efecto más claro sobre el riesgo de CRC son la inulina HP y el sinergil (30% oligofruktosa y 70% de inulina). En diferentes modelos animales se ha observado un efecto protector de estas fibras, aunque los estudios que pretenden simular la aparición espontánea de cáncer no muestran resultados homogéneos. En humanos, los estudios de administración de FOS muestran un incremento de la presencia de bifidobacterias y cambios en los perfiles de SFCA, pero los efectos sobre los biomarcadores de exposición a los carcinógenos no son aún concluyentes.

Es prioritario desarrollar estudios que permitan identificar y validar biomarcadores de CRC que puedan ser utilizados para el estudio del efecto de fibras específicas sobre el riesgo de CRC.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del presente artículo declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

1. McGarr SE, Ridlon JM, Hylemon PB. Diet, anaerobic bacterial metabolism, and colon cancer: A review of the literature. *J Clin Gastroenterol.* 2005; 39(2): 98-109.
2. Tappenden KA, Deutsch AS. The physiological relevance of the intestinal microbiota - Contributions to human health. *J Am Coll Nutr.* 2007; 26(6): S679-83.
3. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut Microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010; 90(3): 859-904.
4. Davis CD, Milner JA. Gastrointestinal microflora, food components and colon cancer prevention. *J.Nutr.Biochem.*

- 2009; 20(10): 743-52.
5. Rafter J, Bennett M, Caderni G, Clune Y, Hughes R, C Karlsson PC, et al. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85(2): 488-96.
  6. Rastall RA. Bacteria in the gut: Friends and foes and how to alter the balance. *J Nutr.* 2004; 134(8 Suppl): S2022-6.
  7. Hijova E, Chmelarova A. Short chain fatty acids and colonic health. *Bratisl Lek Listy.* 2007; 108(8): 354-8.
  8. Wong JM, De Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: Fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40(3): 235-43.
  9. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer R. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 27(2): 104-19.
  10. Eurostat [portal en internet]. Health statistics - Atlas on mortality in the European Union; 2009 [actualizado 11 de mayo del 2011; citado 8 nov 2010]. Disponible en: [http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/product\\_details/publication?p\\_product\\_code=KS-30-08-357](http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/product_details/publication?p_product_code=KS-30-08-357).
  11. INE.es [portal en internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la cause de muerte: año 2008; c2009 [actualizado 30 abril 2010; citado 11 nov del 2010]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417&file=inebase&L=0>.
  12. Pearson JR, Gill CIR, Rowland IR. Diet, fecal water, and colon cancer - Development of a biomarker. *Nutr Rev.* 2009; 67(9): 509-26.
  13. Rafter J, Govers M, Martel P, Pannemans D, Pool-Zobel B, Rechkemmer G, et al. PASSCLAIM - Diet-related cancer. *Eur J Nutr.* 2004; 43(Suppl 2): I147-I184.
  14. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010; 104(Suppl 2): S1-63.
  15. Roberfroid M. Prebiotics: The concept Revisited. *J Nutr.* 2007; 137(Suppl 2): S830-7.
  16. Kelly G. Inulin-type prebiotics - A review: Part 1. *Altern Med Rev.* 2008; 13(4): 315-29.
  17. Pool-Zobel B, van Loo J, Rowland I, Roberfroid MB. Experimental evidences on the potential of prebiotic fructans to reduce the risk of colon cancer. *Br J Nutr.* 2002; 87(Suppl 2): S273-81.
  18. Roberfroid MB. Inulin-type fructans: Functional Food Ingredients. *J Nutr.* 2007; 137(Suppl 11): S2493- 502.
  19. Liong MT Roles of probiotics and prebiotics in colon cancer prevention: Postulated mechanisms and in-vivo evidence. *Int J Mol Sci.* 2008; 9(5): 854-63.
  20. De Preter V, Vanhoutte T, Huys G, Swings J, Rutgeerts P, Verbeke K. Baseline microbiota activity and initial bifidobacteria counts influence to prebiotic dosing in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27(6): 504-13.
  21. Duarte PM, Gonçalves MPF, Teixeira JA, Rodrigues LR. Galactooligosaccharides: production, properties, applications, and significance as prebiotics. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2010; 9: 438-54.
  22. Kelly G. Inulin-type prebiotics: a review (Part 2). *Altern Med Rev.* 2009; 14(1): 36-55.
  23. Pool-Zobel BL. Inulin-type fructans and reduction in colon cancer risk: review of experimental and human data. *Br J Nutr.* 2005; 93(Suppl 1): S73-90.
  24. Verghese M, Rao DR, Chawan CB, Williams LL, Shackelford L. Dietary inulin suppresses azoxymethane-induced aberrant crypt foci and colon tumors at the promotion stage in young Fisher 344 rats. *J Nutr.* 2002; 132(9): 2809-13.
  25. Taper HS, Lemort C, Roberfroid MB. Inhibition effect of dietary inulin and oligofructose on the growth of transplantable mouse tumor. *Anticancer Res.* 1998; 18(6A): 4123-6.
  26. Taper HS, Roberfroid M. Influence of inulin and oligofructose on breast cancer and tumor growth. *J Nutr.* 1999; 129(Suppl 7): S 1488-91.
  27. Taper HS, Roberfroid MB. Inhibitory effect of dietary inulin or oligofructose on the development of cancer metastases. *Anticancer Res.* 2002; 20(6B): 4291-4.
  28. Taper HS, Roberfroid MB. Nontoxic potentiation of cancer chemotherapy by dietary oligofructose or inulin. *Nutr Cancer.* 2000; 38(1): 1-5.
  29. Taper HS, Roberfroid MB. Inulin/oligofructose and anticancer therapy. *Br J Nutr.* 2002; 87(Suppl 2): S283-6.
  30. Pierre F, Perrin P, Champ M, Bornet F, Mefflah K, Menanteau J. Short-chain fructo-oligosaccharides reduce the occurrence of colon tumors and develop gut-associated lymphoid tissue in Min mice. *Cancer Res.* 1997; 57(2): 225-8.
  31. Muntanen M, Pajari AM, Oikarinen SI. Beef induces and rye bran prevents the formation of intestinal polyps in Apc(Min) mice: relation to beta-catenin and PKC isozymes. *Carcinogenesis.* 2000; 21(6): 1167-73.
  32. Pajari AM, Rajakangas J, Päivärinta E, Kosma VM, Rafter J, Muntanen M. Promotion of intestinal tumor formation by inulin is associated with and accumulation of cytosolic beta-catenin in Min mice. *Int. J. Cáncer.* 2003; 106(5): 653-60.
  33. Femia AP, Luceri C, Dolara P, Giannini A, Bifferi A, Salvadori M, et al. Antitumorigenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis.* 2002; 23(11): 1953-60.
  34. Bounnik Y, Flourié B, Riottot M, Bisetti N, Gailing MF, Guibert A, et al. Effects of fructo-oligosaccharides ingestion on fecal bifidobacteria and selected metabolic indexes of colon carcinogenesis in healthy humans. *Nutr Cancer.* 1996; 26(1): 21-9.
  35. Scholtens P, Alles M, Willemsen L, Van den Braak C, Bindels J, Boehm G, et al. Dietary fructo-oligosaccharides in healthy adults do not negatively affect faecal cytotoxicity: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Br J Nutr.* 2006. 95(6): 1143-9.
  36. Bounnik Y, Achour L, Paineau D, Riottot M, Attar A, Bornet F. Four-week short chain fructo-oligosaccharides ingestion leads to increasing fecal bifidobacteria and cholesterol excretion in healthy elderly volunteers. *Nutr. J.* 2007; 6: 42.
  37. Boutron-Ruault M, Marteau P, Lavergne-Slove A, Myara A, Gerhardt MF, Franchisseur C, et al. Effects of a 3-mo consumption of short-chain fructo-oligosaccharides on parameters of colorectal carcinogenesis in patients with or without small or large colorectal adenomas. *Nutr Cancer.* 2005; 53(2): 160-8.
  38. Alles MS, Hartemink R, Meybom S, Harryvan JL, Van Laere KM, Nagengast FM, et al. Effect of transgalactooligosaccharides on the composition of the human intestinal microflora and on putative risk markers for colon cancer. *Am J Clin Nutr.* 1996; 69(5): 980-91.
  39. Van Dokkum W, Wezendonk B, Sriksumar TS, Van den Heuvel EG. Effect of nondigestible oligosaccharides on large-bowel functions, blood lipid concentrations and glucose absorption in young healthy male subjects. *Eur J Clin Nutr.* 1999; 53(1): 1-7.
  40. Worthley DL, Le Ieu RK, Whitehall VL, Conlon M, Christophersen C, Belobrajdic D, et al. A human, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of prebiotic, probiotic, and synbiotic supplementation: effects on luminal, inflammatory,