

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos

MICROBIOTA INTESTINAL COMO BIOMARCADOR PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER COLORRECTAL REVISIÓN CRÍTICA Y PERSPECTIVAS CLÍNICAS

Autora: Susana Villa García Ugarte

Tutor: José Manuel Martín Villa

Villaviciosa de Odón, septiembre 2025

INDICE

1.	RESUMEN	pág. 3
2.	ABSTRACT	pág. 4
3.	INTRODUCCIÓN.....	pág. 5
4.	OBJETIVOS.....	pág. 7
5.	METODOLOGÍA.....	pág. 8
6.	RESULTADOS.....	pág. 10
7.	DISCUSIÓN.....	pág. 22
8.	CONCLUSIONES.....	pág. 26
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	pág. 28

1. RESUMEN

Introducción: El cáncer colorrectal es una de las principales causas de incidencia y mortalidad por cáncer a nivel mundial. Aunque el cribado mediante colonoscopia y pruebas fecales (test inmunoquímico fecal/test de sangre oculta en heces basado en guayaco) ha mejorado la detección, todavía se diagnostican numerosos casos en estadios avanzados. La microbiota intestinal ha surgido como un biomarcador potencial para la detección precoz del cáncer colorrectal y de sus lesiones precursoras.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática según las directrices Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020). Se efectuaron búsquedas en las bases de datos PubMed y Cochrane Library entre enero 2015 y mayo 2025. Se identificaron 117 registros; tras el cribado y eliminación de duplicados, 32 estudios fueron incluidos. Se extrajeron datos sobre composición microbiana, metabolitos, perfiles multi-ómicos, métodos diagnósticos y parámetros de rendimiento como sensibilidad, especificidad, área bajo la curva (AUC).

Resultados: Los estudios muestran un patrón reproducible de disbiosis caracterizado por la expansión de especies proinflamatorias y genotóxicas (*Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Bacteroides fragilis*) y la disminución de bacterias asociadas a funciones beneficiosas para la homeostasis intestinal (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium butyricum*). Los modelos basados en firmas microbianas alcanzaron AUC entre 0.78 y 0.98 para la detección de cáncer colorrectal, con menor rendimiento en adenomas (0,54–0,84). La integración con el test inmunoquímico fecal incrementó la precisión diagnóstica (ejemplo: modelo de Liu et al.: AUC 0.852 → 0.959). Aproximaciones multi-ómicas (microbiota + proteómica + metabolómica) alcanzaron AUC >0,90. El viroma aportó firmas específicas con AUC de hasta 0.906, reforzando el papel del ecosistema intestinal completo como biomarcador.

Conclusiones: La microbiota intestinal constituye un biomarcador adicional prometedor para el diagnóstico precoz del cáncer colorrectal. La evidencia revisada respalda la integración de perfiles microbianos con pruebas fecales convencionales y aproximaciones multi-ómicas, lo que podría mejorar la sensibilidad y especificidad del cribado. A partir de esta evidencia, se plantea un modelo conceptual híbrido como

posible estrategia futura, cuya validación en cohortes multicéntricas será fundamental para su aplicación clínica.

Palabras clave: cáncer colorrectal; microbiota intestinal; biomarcadores; cribado; diagnóstico precoz; multi-ómica; viroma.

2. ABSTRACT

Background: Colorectal cancer is one of the leading causes of cancer incidence and mortality worldwide. Although screening by colonoscopy and faecal tests (faecal immunochemical test/guaiac-based faecal occult blood test) has improved detection, many cases are still diagnosed at advanced stages. The gut microbiota has emerged as a potential biomarker for the early detection of colorectal cancer and its precursor lesions.

Methods: A systematic review was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020) guidelines. Searches were performed in PubMed and the Cochrane Library between January 2015 and May 2025. A total of 117 records were identified; after screening and removal of duplicates, 32 studies were included. Data were extracted on microbial composition, metabolites, multi-omic profiles, diagnostic methods, and performance parameters such as sensitivity, specificity, and area under the curve (AUC).

Results: The studies show a reproducible pattern of dysbiosis characterised by the expansion of pro-inflammatory and genotoxic species (*Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Bacteroides fragilis*) and the reduction of bacteria associated with beneficial functions for intestinal homeostasis (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium butyricum*). Models based on microbial signatures achieved AUCs ranging from 0.78 to 0.98 for colorectal cancer detection, with lower performance in adenomas (0.54–0.84). Integration with the faecal immunochemical test increased diagnostic accuracy (e.g. Liu et al. model: AUC 0.852 → 0.959). Multi-omic approaches (microbiota + proteomics + metabolomics) achieved AUCs >0.90. The virome contributed specific signatures with AUCs up to 0.906, reinforcing the role of the complete intestinal ecosystem as a biomarker.

Conclusions: The gut microbiota represents a promising additional biomarker for the early diagnosis of colorectal cancer. The reviewed evidence supports the integration of microbial profiles with conventional faecal tests and multi-omic approaches, which could improve screening sensitivity and specificity. Based on this evidence, a hybrid conceptual model is proposed as a potential future strategy, the validation of which in multicentre cohorts will be essential for clinical application.

Keywords: colorectal cancer; gut microbiota; biomarkers; screening; early diagnosis; multi-omics; virome.

3. INTRODUCCIÓN:

El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera causa más frecuente de cáncer en el mundo, con cerca de 1,93 millones de casos nuevos, y su incidencia continúa en aumento, especialmente en personas menores de 50 años, donde el CCR de aparición temprana constituye una preocupación emergente en salud pública¹. Es, además, la segunda causa de muerte por cáncer a nivel global, con aproximadamente 916 000 fallecimientos al año¹. En España, se estima que en 2025 se diagnosticarán 44 573 nuevos casos de CCR (30 311 de colon y 14 262 de recto), lo que lo convierte en el tumor más frecuente en ambos sexos². A pesar de los avances en estrategias de cribado y diagnóstico, como la colonoscopia o las pruebas inmunoquímicas fecales (Fecal Immunochemical Test, FIT)³, un número significativo de casos todavía se diagnostica en estadios avanzados, cuando las opciones terapéuticas son más limitadas y el pronóstico es considerablemente peor^{1,3}.

En este contexto, la microbiota intestinal ha surgido como un componente clave en la carcinogénesis colorrectal, tanto en su inicio como en su progresión⁴⁻⁵. La evidencia acumulada en la última década ha consolidado que el ecosistema microbiano del intestino humano —compuesto por bacterias, arqueas, hongos, virus y protozoos— ejerce funciones esenciales en la homeostasis metabólica, inmunológica y de integridad de la mucosa⁴. Alteraciones en su composición y función, conocidas como disbiosis, se han vinculado a procesos inflamatorios crónicos, producción de metabolitos

procarcinogénicos y modulación de vías moleculares implicadas en la transformación maligna de la mucosa colorrectal⁴⁻⁵.

Diversos estudios han identificado microorganismos específicos relacionados con el riesgo de CCR. Bacterias como *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*, *Parvimonas micra* o *Escherichia coli* productoras de toxinas, se han asociado con un incremento en la inflamación, daño al ADN y promoción de entornos protumorales⁴⁻⁶. Por el contrario, especies asociadas a funciones beneficiosas, como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Clostridium butyricum*, se han relacionado con la producción de butirato, el mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial y la modulación de la respuesta inmunitaria⁵⁻⁶.

Junto a los cambios taxonómicos, el análisis funcional ha revelado alteraciones en rutas metabólicas, incluyendo el metabolismo de ácidos biliares y perfiles específicos de ácidos grasos de cadena corta (Short Chain Fatty Acids, SCFA). Entre estos, el butirato ha demostrado múltiples efectos beneficiosos en la mucosa intestinal, como la preservación de la integridad de la barrera epitelial, la modulación de la respuesta inmunitaria, la regulación del estrés oxidativo y de la inflamación, y la inducción de apoptosis en células tumorales. Además, actúa como fuente energética principal para los colonocitos y ejerce funciones epigenéticas a través de la inhibición de histona desacetilasas, lo que refuerza su potencial papel antitumoral³².

En contraste, ciertos ácidos biliares secundarios, en particular el ácido desoxicólico (DCA) y el ácido litocólico (LCA), se han asociado a un microambiente procarcinogénico en el colon, favoreciendo procesos de inflamación crónica, estrés oxidativo y daño en el ADN, y contribuyendo así a la progresión adenoma–carcinoma^{8, 18, 22}.

En términos diagnósticos, los perfiles de microbiota intestinal están siendo investigados como biomarcadores no invasivos para la detección precoz del CCR y sus lesiones precursoras, como los adenomas avanzados⁴⁻⁷. Estudios recientes muestran que modelos basados en firmas microbianas, ya sea mediante análisis de 16S rRNA, metagenómica, metatranscriptómica o metabolómica, alcanzan áreas bajo la curva (AUC) superiores a 0,80 para distinguir individuos sanos de aquellos con CCR

temprano⁴⁻⁷. Además, combinaciones de biomarcadores bacterianos con técnicas tradicionales como FIT han demostrado aumentar significativamente la sensibilidad diagnóstica⁸.

Sin embargo, persisten importantes desafíos antes de su implementación clínica rutinaria. La elevada heterogeneidad entre estudios —en términos de población, métodos de análisis, plataformas tecnológicas y algoritmos de predicción— limita la reproducibilidad de los hallazgos⁶⁻⁷. Existe también la necesidad de validaciones externas robustas en cohortes independientes y de estandarización de protocolos analíticos⁹.

Pese a estas limitaciones, el uso de la microbiota intestinal como biomarcador ofrece una vía prometedora para el diagnóstico temprano, no solo en términos de detección, sino también como herramienta para la estratificación del riesgo, predicción de respuesta a tratamientos oncológicos y desarrollo de estrategias preventivas personalizadas⁹⁻¹⁰.

4. OBJETIVOS:

4.1 Objetivo general

Evaluar, mediante una revisión sistemática, la utilidad de la microbiota intestinal como biomarcador no invasivo para el diagnóstico precoz del cáncer colorrectal, identificando alteraciones microbianas asociadas a fases iniciales de la enfermedad y su posible integración en estrategias clínicas de cribado.

4.2 Objetivos específicos

- Describir las alteraciones composicionales y funcionales de la microbiota intestinal asociadas a etapas tempranas del cáncer colorrectal (pólipos, adenomas avanzados y estadios I-II).
- Identificar microorganismos, genes y perfiles funcionales propuestos como potenciales biomarcadores para la detección precoz.

- Revisar las metodologías analíticas aplicadas al estudio de la microbiota intestinal (16S rRNA, metagenómica, metatranscriptómica, metabolómica, inteligencia artificial y machine learning).
- Analizar la capacidad diagnóstica de los biomarcadores microbianos (sensibilidad, especificidad, AUC) en comparación con los métodos convencionales de cribado (FIT/g Fecal Occult Blood Test, FOBT, DNA en heces).
- Examinar la aplicabilidad clínica, limitaciones y retos para la implementación de biomarcadores derivados de la microbiota intestinal en programas de cribado poblacional.

5. METODOLOGÍA:

Se realizó una revisión sistemática conforme a las directrices de la declaración PRISMA 2020¹¹ (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), con el objetivo de identificar y analizar la evidencia disponible sobre la microbiota intestinal como biomarcador para el diagnóstico precoz del cáncer colorrectal (CCR).

5.1 Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en PubMed y en la Cochrane Library, empleando términos MeSH y palabras clave en inglés combinados mediante operadores booleanos (AND/OR). La estrategia se estructuró en bloques de descriptores:

- Microbiota intestinal: *“gut microbiota” OR “intestinal microbiota” OR “gut microbiome” OR “intestinal microbiome”*.
- Cáncer colorrectal: *“colorectal cancer” OR “colorectal neoplasms” OR “colon cancer” OR “rectal cancer”*.
- Diagnóstico precoz: *“early diagnosis” OR “early detection” OR “screening”*.
- Otros términos relacionados: *“biomarker”; “dysbiosis”*.

Los bloques principales (microbiota AND cáncer colorrectal) se cruzaron entre sí mediante el operador AND. En búsquedas complementarias, se añadieron o retiraron otros términos (diagnóstico precoz, biomarcadores, disbiosis) con el fin de optimizar la sensibilidad y exhaustividad de la estrategia. La ecuación de búsqueda se adaptó a la sintaxis específica de cada base de datos. Se aplicaron filtros para estudios en humanos adultos (≥ 18 años), publicaciones en inglés o español, y periodo comprendido entre enero de 2015 y mayo de 2025. Además, se revisaron manualmente las listas de referencias de artículos relevantes para asegurar la exhaustividad.

5.2 Criterios de inclusión y exclusión:

Se incluyeron estudios originales observacionales (transversales, casos y controles, cohortes) y ensayos clínicos, así como revisiones sistemáticas y metaanálisis, siempre que evaluaran la relación entre microbiota intestinal y diagnóstico temprano de CCR (adenomas avanzados, pólipos o estadios I–II). Se excluyeron estudios en animales o cultivos in vitro, trabajos centrados en estadios avanzados (III–IV), pronóstico o tratamiento, y publicaciones fuera del rango temporal o en idiomas distintos a inglés/español. Se admitieron investigaciones sobre microbiomas en otras localizaciones (intratumoral, oral, salival) o sobre biomarcadores combinados con cribado convencional, siempre que aportaran información específica sobre CCR.

5.3 Proceso de selección:

La búsqueda inicial identificó un total de 117 artículos (62 en PubMed y 55 en Cochrane Library). Tras la eliminación de duplicado, quedaron 116 registros únicos. Se procedió al cribado de títulos y resúmenes, seguido de la lectura completa de los artículos potencialmente elegibles. De ellos, 84 estudios fueron excluidos por no cumplir los criterios establecidos, y finalmente se incluyeron 32 artículos en la revisión sistemática (30 procedentes de PubMed y 2 de Cochrane). El proceso se gestionó con el software Rayyan QCRI¹², que permitió la identificación de duplicados y facilitó el cribado colaborativo.

5.4 Extracción y análisis de datos:

De cada estudio se extrajeron autor, año, país, diseño, número de participantes, métodos analíticos, biomarcadores identificados (microorganismos, genes, metabolitos), parámetros diagnósticos (sensibilidad, especificidad, AUC) y conclusiones principales. La extracción se sistematizó en una tabla Excel maestra. El análisis fue cualitativo (síntesis narrativa) y cuantitativo descriptivo (frecuencia de biomarcadores reportados), sin metaanálisis estadístico debido a la heterogeneidad entre estudios.

5.5 Diagrama de flujo PRISMA:

El proceso de selección de selección de artículos se ilustra en el diagrama de flujo PRISMA se presenta en el diagrama de flujo (Figura 1), donde se muestra la identificación, cribado, elegibilidad e inclusión final de estudios en la revisión sistemática.

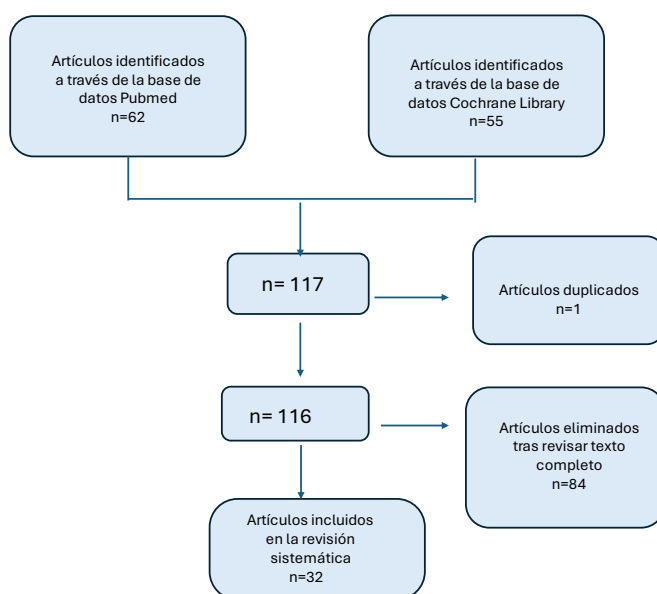


Figura 1. Diagrama de flujo PRIMAS 2020 para la selección de estudios incluidos en la revisión sistemática.

6. RESULTADOS

6.1 Caracterización microbiana asociada al cáncer colorrectal

El análisis de los estudios incluidos muestra de manera consistente la presencia de una firma microbiana específica asociada al cáncer colorrectal, caracterizada por el aumento de especies proinflamatorias y potencialmente oncogénicas, junto con la reducción de bacterias asociadas a funciones beneficiosas para la homeostasis intestinal, entre ellas la producción de butirato, la modulación de la respuesta inmunitaria, el mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial, la regulación del estrés oxidativo y la inducción de apoptosis en células tumorales.

Entre los microorganismos enriquecidos en pacientes con CCR o lesiones precursoras, el más reportado fue *Fusobacterium nucleatum*, descrito en más de la mitad de los estudios incluidos, consolidándose como uno de los biomarcadores más robustos (Figura 2)^{4-10, 13-18}. También destacan *Parvimonas micra* y *Peptostreptococcus stomatis*, repetidamente asociados a adenomas y CCR temprano^{4-6, 9, 15, 19, 20}, así como *Escherichia coli* productora de colibactina^{5, 6, 15, 21} y *Bacteroides fragilis* enterotoxigénico^{5, 6, 13, 15}.

En paralelo, se observó una reducción significativa de otras especies asociadas a efectos beneficiosos para mantener la homeostasis intestinal, principalmente *Faecalibacterium prausnitzii*^{5, 6, 13, 15, 22}, *Clostridium butyricum*²³ y *Streptococcus thermophilus*^{5, 15}, implicadas en la producción de metabolitos antiinflamatorios, la regulación inmune y el equilibrio de la barrera intestinal.

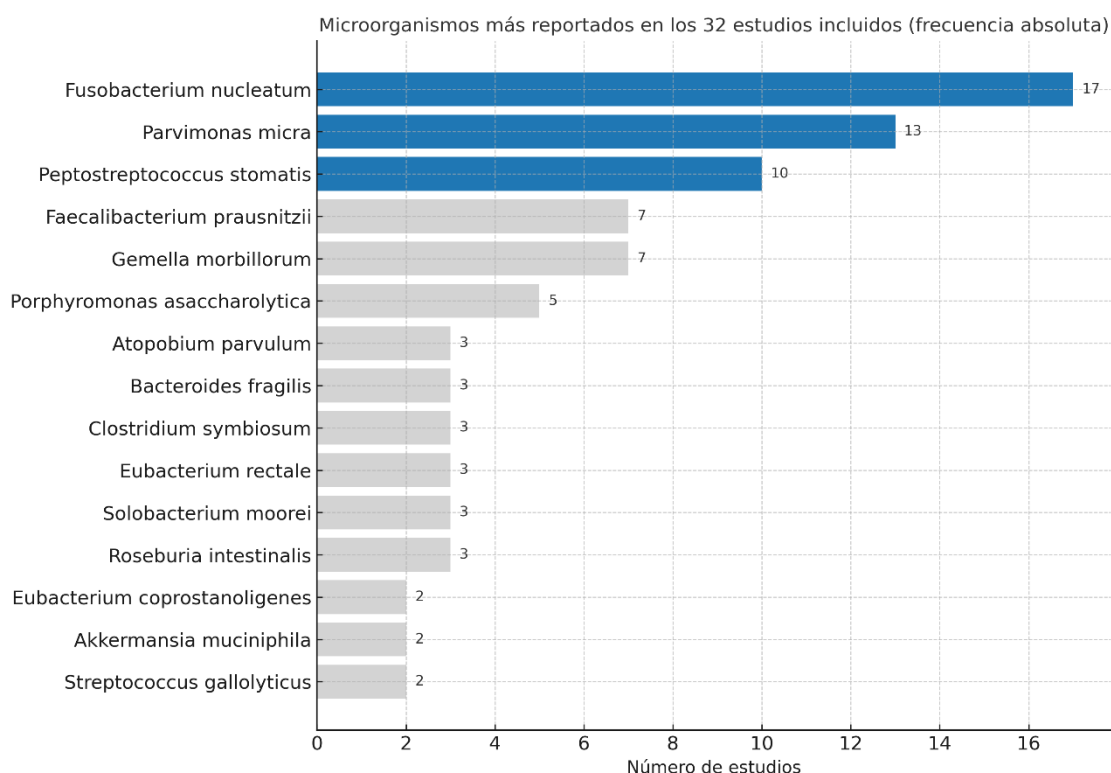


Figura 2. Microorganismos más reportados en los 32 estudios incluidos. La representación corresponde a la frecuencia absoluta, entendida como el número de estudios en los que se identificó cada microorganismo. Se destacan en azul los tres más prevalentes.

Estos hallazgos se reflejan en la Tabla 1, que recoge los microorganismos más reportados en los estudios clínicos incluidos, clasificados en: asociados a procesos proinflamatorios/oncogénicos y asociados a efectos beneficiosos para la homeostasis intestinal.

Asimismo, en la Figura 3 se observa la distribución de microorganismos según su rol biológico, mostrando que la mayoría de los estudios enfatizan la sobreexpresión de taxones vinculados a inflamación y carcinogénesis, frente a la reducción de aquellos relacionados con funciones inmunorreguladoras y de mantenimiento de la barrera epitelial^{4-10, 13-23}.

Tabla 1 Microorganismos más reportados en los 32 estudios clínicos incluidos, clasificados en: asociados a procesos proinflamatorios/oncogénicos y asociados a efectos beneficiosos para la homeostasis intestinal.

ROL BIOLÓGICO	MICROORGANISMO	FRECUENCIA (Nº ESTUDIOS)
Proinflamatorios/Oncogénicos	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	17
Proinflamatorios/Oncogénicos	<i>Parvimonas micra</i>	13
Proinflamatorios/Oncogénicos	<i>Peptostreptococcus stomatis</i>	10
Proinflamatorios/Oncogénicos	<i>Gemella morbillorum</i>	7
Proinflamatorios/Oncogénicos	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	5
Proinflamatorios/Oncogénicos	<i>Atopobium parvulum</i>	3
Proinflamatorios/Oncogénicos	<i>Bacteroides fragilis</i>	3
Proinflamatorios/Oncogénicos	<i>Clostridium symbiosum</i>	3
Proinflamatorios/Oncogénicos	<i>Eubacterium rectale</i>	3
Proinflamatorios/Oncogénicos	<i>Solobacterium moorei</i>	3
Efectos beneficiosos	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	7
Efectos beneficiosos	<i>Roseburia intestinalis</i>	3
Efectos beneficiosos	<i>Eubacterium coprostanoligenes</i>	2
Efectos beneficiosos	<i>Akkermansia muciniphila</i>	2
Efectos beneficiosos	<i>Clostridium butyricum</i>	1
Efectos beneficiosos	<i>Streptococcus thermophilus</i>	1
Indeterminado	Otros (no concluyentes)	3
Común	Microbiota comensal (diversos)	2
Proinflamatorios/Oncogénicos tempranos	<i>Streptococcus gallolyticus</i>	2

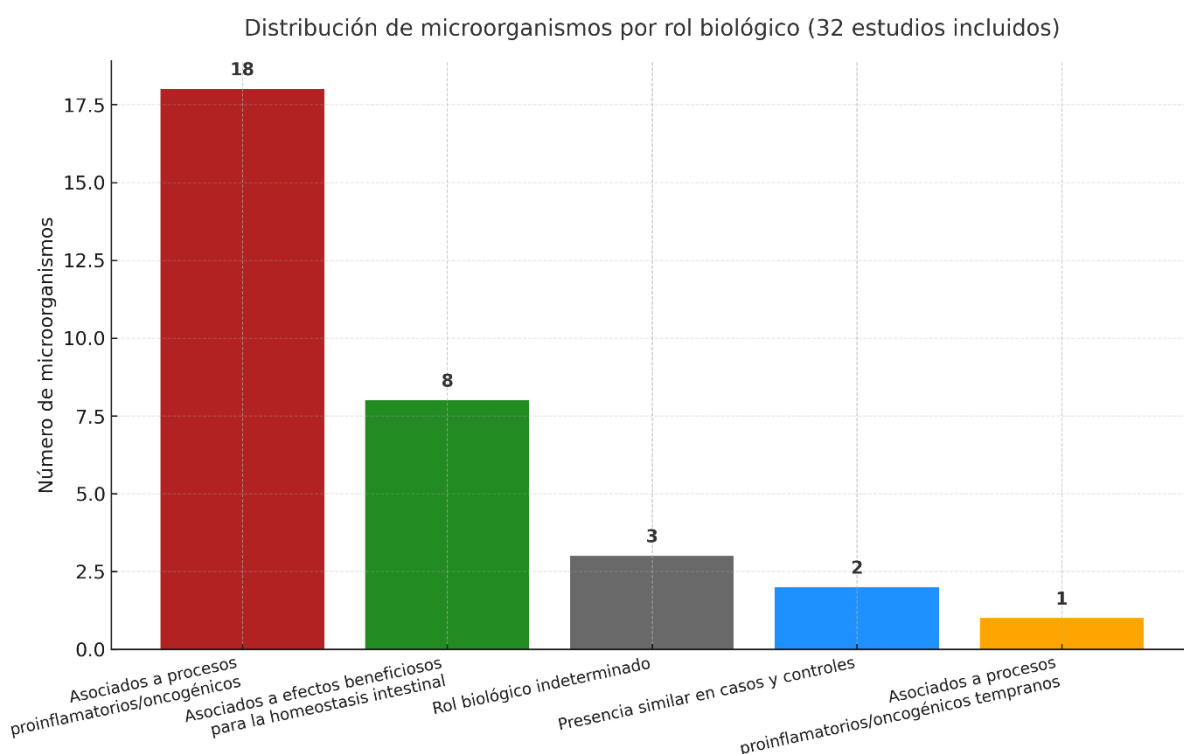


Figura 3. Distribución de microorganismos identificados en los 32 estudios incluidos según fueron asociados a procesos proinflamatorios/oncogénicos y asociados a efectos beneficiosos para la homeostasis intestinal, rol biológico indeterminado presencia similar en casos y controles y asociados a procesos proinflamatorios/oncogénicos tempranos.

En los estudios incluidos, se identificaron 19 taxones asociados a procesos proinflamatorios y oncogénicos (columna roja y naranja de la Figura 3) y 8 taxones vinculados a funciones beneficiosas de la homeostasis intestinal (columna verde). Esta clasificación permite diferenciar, de manera esquemática, los microorganismos cuyo incremento se ha relacionado con un entorno protumoral de aquellos cuya disminución refleja la pérdida de funciones reguladoras y antiinflamatorias.

La evidencia confirma que la disbiosis intestinal en CCR no se limita a un solo microorganismo, sino que corresponde a un patrón de desequilibrio microbiano, caracterizado por la coexistencia de bacterias procarcinogénicas y la pérdida de especies asociadas a efectos beneficiosos para la homeostasis intestinal^{4-10, 13-23}.

6.2 Modelos diagnósticos basados en microbiota

Los estudios incluidos desarrollaron múltiples modelos diagnósticos basados en la composición de la microbiota intestinal, con un rendimiento que varía en función de la cohorte, el método analítico y el tipo de muestra empleada. En general, los valores de área bajo la curva (AUC) oscilaron entre 0.78 y 0.98 para la detección de CCR, confirmando el potencial de las firmas microbianas como biomarcadores no invasivos (Figura 4, Tabla 2)^{5–10, 26, 30, 33, 36}.

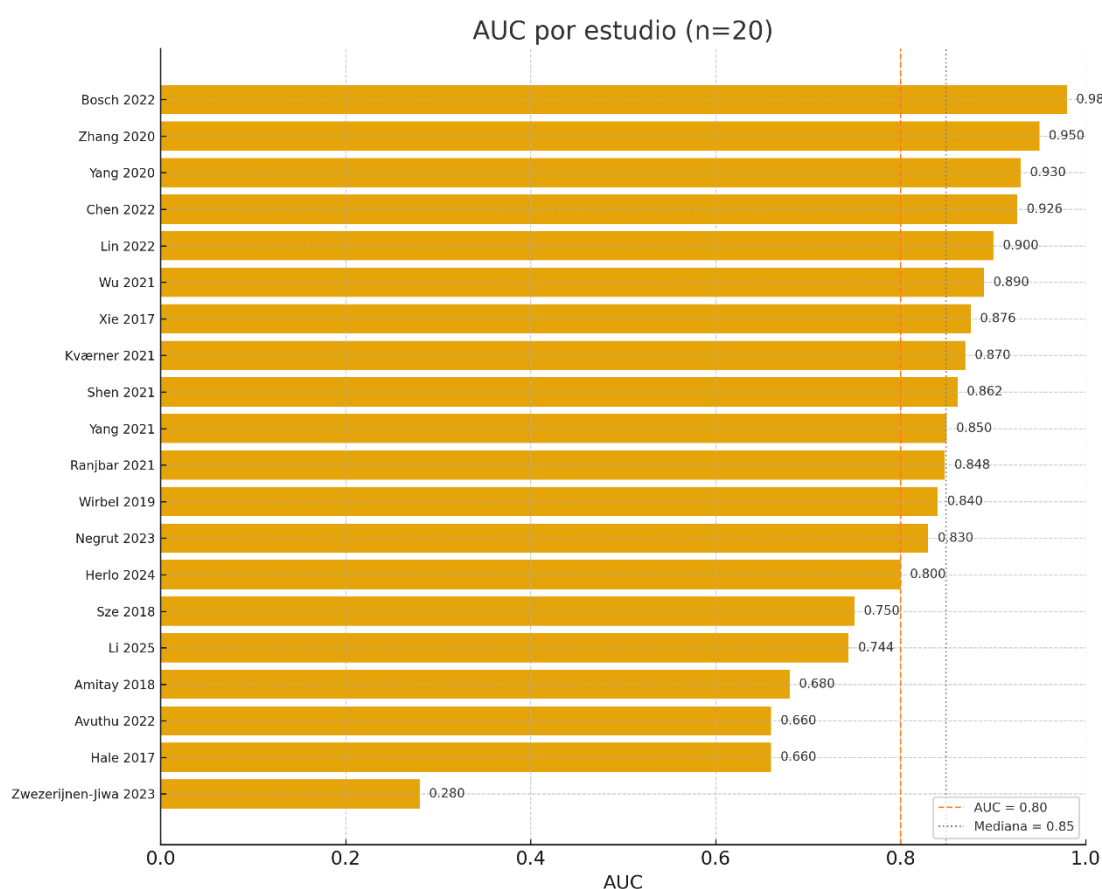


Figura 4. Distribución de AUC por estudio (n = 20) de los 32 artículos incluidos que reportan este parámetro. Cuando un estudio informó varios AUC (p. ej., diferentes modelos o validaciones), se representó el valor más alto comunicado. Líneas: discontinua en AUC = 0.80; punteada en la mediana global.

Autor (Año)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	AUC
Yang et al. (2021)*	NR	NR	0.85
Ning-Ning Liu et al. (2022)*	NR	NR	0.860
Wirbel J et al. (2019)	NR	NR	0.840
Yuanqi Wu et al. (2021)*	82% (adenoma vs control); 66% (adenoma vs cáncer)	62% (adenoma vs control); 90% (adenoma vs cáncer)	0.80 (adenoma vs control); 0.89 (adenoma vs cáncer)
Avuthu et al. (2022)	NR	NR	0.62; 0.66; 0.61
Zwezerijnen-Jiwa et al. (2023)*	NR	NR	0.28
Negrut RL et al. (2023)	NR	NR	0.830
Lin Y et al. (2022)*	NR	NR	0.9002 (bacterias + hongos); 0.8322 (solo bacterias)
Li et al. (2024)	NR	NR	0.744
Amitay et al. (2018)*	NR	NR	0.680
Siyuan Shen et al. (2021)*	NR	NR	0.862
Fratila TD et al. (2023)	NR	NR	NR
Lavelle A et al. (2022)*	NR	NR	NR
Sheng Zhang et al. (2020)	NR	NR	0.95; 0.76
Herlo LF et al. (2024)	NR	NR	0.800
Byrd et al. (2023)	NR	NR	NR
Russo E et al. (2023)	NR	NR	NR
Ajab et al. (2024)*	NR	NR	NR
Bars-Cortina D et al. (2024)	NR	NR	NR
Bosch et al. (2022)*	NR	NR	0.98; 0.95; 0.87

Yan et al. (2024)	NR	NR	NR
Chen et al. (2022)*	NR	NR	0.582–0.900 (internal validation); 0.539–0.926 (validation across cohorts); 0.594–0.918 (leave-one-cohort-out); 0.906 (405 vOTUs); 0.877 (60 vOTUs).
Kværner AS et al. (2021)	NR	NR	0.870
Xie et al. (2017)	NR	NR	0.876
Hale et al. (2017)	NR	NR	0.660
Niccolai et al. (2019)	NR	NR	NR
Osman MA et al. (2021)	NR	NR	0.925
Sze MA et al. (2018)	NR	NR	0.750
Kaja Tikk et al. (2018)*	NR	NR	NR
Yang J et al. (2020)*	NR	NR	0.930
Geraghty CM et al. (2023)	NR	NR	NR

Tabla 2. Resumen de sensibilidad, especificidad y AUC de los estudios incluidos (NR: no reportado; AUC: área bajo la curva ROC; * estudios con validación externa en cohortes independientes)

En el contexto de lesiones precursoras, como adenomas y pólipos avanzados, la capacidad discriminativa fue más modesta, con AUC promedio entre 0,54 y 0,84, lo que refleja la dificultad de identificar cambios microbianos tempranos antes de la transformación maligna^{5, 6, 30, 31}. No obstante, varios estudios destacan patrones reproducibles, como la sobreabundancia de *Fusobacterium nucleatum* y *Parvimonas micra*, y la disminución de *Faecalibacterium prausnitzii*, que podrían emplearse como señales de alerta temprana^{13–15, 22, 26}.

Ejemplos representativos incluyen el estudio multicéntrico de Wu et al., que evaluó modelos metagenómicos en diversas poblaciones y obtuvo AUC superiores a 0.80 en la detección de CCR temprano, con validaciones externas consistentes⁷. Hale et al. confirmaron que los cambios en la microbiota fecal también se observan en individuos con pólipos adenomatosos, reforzando la utilidad de estos biomarcadores en estadios premalignos³¹. Por su parte, Bosch et al. integraron microbiota con perfiles proteómicos y aminoácidos, logrando un $AUC \approx 0.92$ y demostrando el valor de los enfoques combinados²⁶.

En cuanto a clasificadores basados en perfiles de microbiota, Liu et al. desarrollaron un modelo con cinco especies bacterianas que alcanzó un AUC de 0.852; al integrarlo con el test inmunoquímico fecal (FIT), el rendimiento mejoró hasta 0.959, incrementando notablemente la sensibilidad y especificidad diagnósticas⁵. Por su parte, Osman et al. propusieron un panel de cuatro bacterias (*Parvimonas micra*, *Peptostreptococcus stomatis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Akkermansia muciniphila*) que discriminó de forma robusta a pacientes con CCR frente a controles³³, mientras que Yang et al. mostraron que la comparación de microbiota entre pacientes con CCR y familiares sanos puede alcanzar modelos de alta precisión diagnóstica³⁶.

En el plano metodológico, estudios como el de Sze y Schloss subrayaron la importancia de la reproducibilidad de los biomarcadores, alertando sobre la heterogeneidad entre cohortes y técnicas³⁴. A nivel clínico, el protocolo RaPS de Tikk et al. exploró estrategias de cribado adaptadas al riesgo en individuos con antecedentes familiares de CCR, integrando microbiota dentro de un marco de prevención personalizada³⁵. Además, la combinación de microbiota con metabolómica, como mostró Geraghty et al., evidencia que la integración multi-ómica puede ampliar el espectro de biomarcadores útiles para la detección temprana³⁷.

En síntesis, los estudios muestran una variabilidad amplia en el rendimiento de los modelos diagnósticos basados en microbiota, con mejores resultados en aquellos que incorporan enfoques combinados o multi-ómicos^{5-10, 26, 30-31, 33-37}.

6.3 Firmas virales asociadas al cáncer colorrectal

Los estudios recientes han comenzado a explorar el papel del viroma intestinal en la carcinogénesis colorrectal. El análisis multi-reino de Liu et al. mostró que, aunque el poder diagnóstico individual de los virus es modesto ($AUC \approx 0.73$), su integración con bacterias, hongos y arqueas incrementa de forma significativa la precisión diagnóstica, alcanzando $AUC > 0.90$ en algunas cohortes específicas⁵.

Más específicamente, el meta-análisis de Chen et al., que incluyó 1.282 metagenomas fecales de nueve cohortes internacionales, identificó 405 firmas virales (vOTUs) asociadas a CCR²⁸. Los virus enriquecidos en pacientes pertenecían a *Siphoviridae*, *Myoviridae*, *Quimbyviridae*, *Microviridae* y virus no clasificados, mientras que en controles predominaron fagos dirigidos contra bacterias vinculadas al mantenimiento de la homeostasis intestinal, como *Faecalibacterium* y *Roseburia*. Estos hallazgos se ilustran en la Figura 5, que muestra la distribución diferencial de firmas virales entre pacientes con CCR y controles sanos.

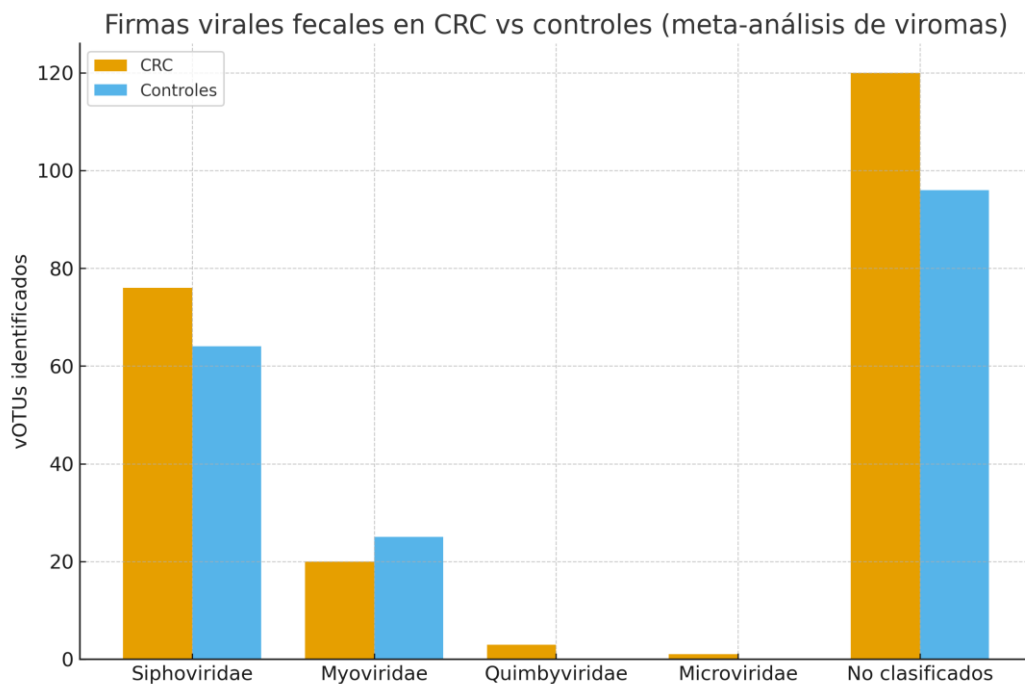


Figura 5. Firmas virales fecales en pacientes con cáncer colorrectal (CRC) frente a controles sanos.

Asimismo, se observó un enriquecimiento de virus que infectan bacterias procarcinogénicas (*Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Hungatella*), reforzando la interacción viroma–bacterioma en la progresión tumoral (Figura 6)²⁸.

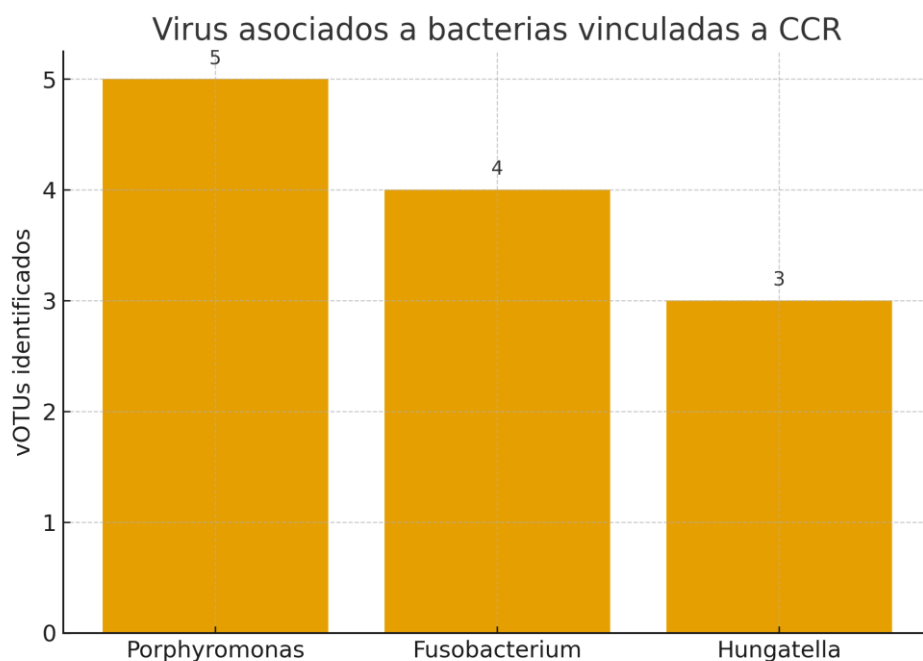


Figura 6. Virus (vOTUs) identificados en bacterias asociadas a cáncer colorrectal (*Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Hungatella*).

En adenomas, se identificaron 88 biomarcadores virales, con un AUC promedio de 0.77, que incluían fagos de *Enterobacteriaceae* y *Bacteroidaceae* en casos, y fagos de *Bifidobacteriaceae* en controles. Además, se detectaron cuatro vOTUs compartidos entre adenomas y CCR, lo que sugiere un gradiente viral en la transición adenoma–carcinoma. Estos resultados se reflejan en la Figura 7, que compara las firmas virales encontradas en adenomas y controles.

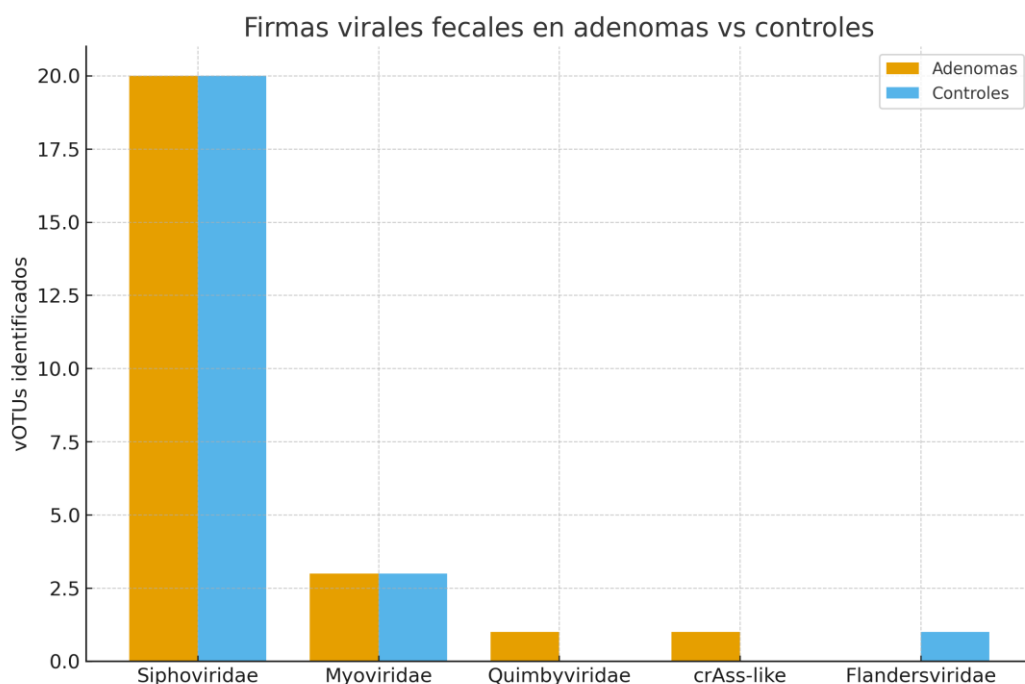


Figura 7. Firmas virales fecales en pacientes con adenomas colorrectales frente a controles sanos.

Los modelos predictivos construidos a partir de estas firmas virales alcanzaron un AUC promedio ≈ 0.81 , con validaciones externas de hasta 0.906, confirmando su robustez diagnóstica²⁸.

6.4 Integración con pruebas tradicionales

Varios estudios evaluaron la combinación de biomarcadores derivados de la microbiota con métodos de cribado convencionales, principalmente FIT y gFOBT. En general, la integración de ambos enfoques mostró una mejora significativa en el rendimiento diagnóstico para la detección precoz del CCR y de sus lesiones precursoras, si bien con variabilidad entre cohortes y metodologías^{29, 33, 36}.

En modelos basados exclusivamente en microbiota, se han propuesto paneles bacterianos con capacidad discriminativa robusta, como el de cuatro especies (*Parvimonas micra*, *Peptostreptococcus stomatis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Akkermansia muciniphila*) que distingue CCR de controles³³, y biomarcadores individuales como *Clostridium symbiosum*, validados en conjuntos independientes³⁰. En

el contexto de cribado, el estudio CRCbiome planteó la evaluación prospectiva de firmas microbianas en participantes de programas basados en FIT, con el objetivo de añadir valor sobre las pruebas convencionales²⁹.

Las aproximaciones multi-ómicas también mostraron un alto rendimiento. Bosch et al. integraron microbiota fecal con proteoma y perfiles de aminoácidos, alcanzando AUC $\approx$ 0.92²⁶. La incorporación de capas funcionales relacionadas con metabolómica (p. ej., ejes del triptófano) evidenció utilidad adicional en modelos combinados³⁷, y los SCFAs aportaron información complementaria sobre vías metabólicas potencialmente relevantes para la discriminación diagnóstica³². Asimismo, la integración multi-reino (bacterias, hongos, arqueas) y la inclusión de firmas virales reportaron mejoras frente a modelos basados solo en bacterias^{5, 28}.

En conjunto, los estudios que integraron microbiota con pruebas convencionales o con otras ómicas tendieron a reportar AUC más altos que los modelos basados en un único dominio^{26, 29–33, 36–37}.

7. DISCUSIÓN

La evidencia sintetizada en los 32 estudios incluidos en esta revisión respalda el potencial de la microbiota intestinal como herramienta complementaria para el diagnóstico precoz del cáncer colorrectal. De manera consistente, se han identificado patrones de disbiosis caracterizados por la expansión de bacterias proinflamatorias y genotóxicas —como *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra* y *Bacteroides fragilis*— y la reducción de especies relacionadas con funciones homeostáticas de la mucosa, como *Faecalibacterium prausnitzii* o *Bifidobacterium spp.*^{4–10, 13–15, 22, 26}, implicadas en la producción de butirato, la modulación de la respuesta inflamatoria y el mantenimiento de la integridad epitelial. Estos hallazgos, repetidos en múltiples cohortes, respaldan la hipótesis de que los perfiles microbianos pueden servir como biomarcadores no invasivos de lesiones neoplásicas tempranas.

La solidez de esta evidencia se refleja en metaanálisis y revisiones críticas que aportan una visión global. En particular, Wirbel et al. (2019) demostraron la existencia de firmas

microbianas reproducibles en distintas poblaciones, lo que sugiere que, a pesar de la heterogeneidad geográfica y dietética, ciertos consorcios bacterianos son característicos del CCR⁶. De forma complementaria, Wu et al. (2021) confirmaron que modelos metagenómicos alcanzan áreas bajo la curva (AUC) superiores a 0.80 en diferentes cohortes, con validaciones externas consistentes⁷. Asimismo, Lin et al. (2022) y Li et al. (2025) ampliaron el análisis a hongos y arqueas, reforzando la idea de que la disbiosis afecta a múltiples reinos microbianos, y que estas alteraciones funcionales también pueden contribuir al diagnóstico temprano^{13, 14}. Revisiones sistemáticas como la de Amitay et al. (2018) consolidan esta visión y destacan el progreso alcanzado en la última década¹⁵.

Más allá de la descripción de firmas disbióticas, los estudios han comenzado a explorar modelos diagnósticos integrados. Varios trabajos muestran que la combinación de microbiota con pruebas convencionales, como FIT o gFOBT, incrementa la sensibilidad y especificidad diagnóstica. Ejemplos como el CRCbiome Study de Kværner et al. (2021) o el análisis de Xie et al. (2017) con *Clostridium symbiosum* confirman que la integración con herramientas de cribado ya implementadas en programas poblacionales es posible y puede optimizar su rendimiento^{29, 30}. Estos resultados otorgan a la microbiota un papel complementario, más que sustitutivo, en los algoritmos de cribado.

La incorporación de aproximaciones multi-ómicas representa otro avance significativo. Bosch et al. (2022) demostraron que la combinación de microbiota, proteómica y metabolómica permitió alcanzar AUC cercanos a 0.92, superiores al rendimiento de FIT en solitario²⁶. De forma análoga, el metaanálisis de Chen et al. (2023) introdujo el viroma como una fuente diagnóstica prometedora, con modelos predictivos que alcanzaron un AUC de hasta 0.906 en cohortes independientes²⁸. Estos hallazgos amplían el horizonte más allá de la microbiota bacteriana, sugiriendo que el ecosistema intestinal completo —bacterias, virus y metabolitos— puede contribuir al diagnóstico precoz.

El interés clínico de la microbiota no se limita al diagnóstico. Estudios recientes, como el de Ajab et al. (2024), han mostrado que la composición microbiana también influye en la respuesta a inmunoterapia, identificando perfiles asociados con mayor eficacia de inhibidores de puntos de control inmunitario²³. Aunque este aspecto excede el foco central del diagnóstico precoz, refuerza la idea de que los biomarcadores derivados de la

microbiota tienen un papel transversal, con aplicaciones potenciales tanto en prevención como en tratamiento.

No obstante, persisten limitaciones relevantes. La heterogeneidad metodológica —diferencias en técnicas de secuenciación, enfoques bioinformáticos y criterios de clasificación— dificulta la comparación directa entre estudios y limita la reproducibilidad de algunos hallazgos³⁴. Aunque algunos metaanálisis han alcanzado tamaños muestrales elevados^{6, 28}, muchos trabajos individuales siguen basándose en cohortes reducidas y carecen de validación externa multicéntrica. Factores como la dieta, el uso de antibióticos o las diferencias étnicas añaden complejidad adicional a la interpretación^{25, 31}.

Con base en la evidencia sintetizada, es posible plantear un modelo conceptual de cribado híbrido que integre la microbiota intestinal como biomarcador complementario a las pruebas fecales convencionales (FIT/gFOBT). Este modelo tiene como objetivo incrementar la sensibilidad en la detección de lesiones tempranas y mejorar la especificidad del cribado poblacional, optimizando así el uso de la colonoscopia.

Población diana: adultos de 45–75 años, de acuerdo con las recomendaciones de la United States Preventive Services Task Force (USPSTF, 2021)³⁸, así como adultos de 50–74 años según las guías europeas de la European Commission/ESGE (2013)³⁹ y el Programa de Cribado de Cáncer Colorrectal en España (Ministerio de Sanidad, 2019)⁴⁰. De forma particular, deben considerarse también los adultos jóvenes (≤ 45 años) con factores de riesgo, entre ellos historia familiar de CCR en primer grado, enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad o dieta alta en grasas y carnes rojas/procesadas, y baja en fibra y alimentos de origen vegetal.

En primer lugar, el cribado poblacional se iniciaría con el FIT/gFOBT como prueba de primera línea. Los casos con resultado positivo se derivarían directamente a colonoscopia, conforme a las guías actuales. En aquellos casos con FIT negativo, se propone un segundo paso basado en el perfil microbiano fecal, determinado mediante qPCR dirigida o metagenómica. Los paneles de riesgo incluirían especies reproduciblemente asociadas a CCR en múltiples cohortes, como *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra* y *Bacteroides fragilis*. Otros taxones, como *Clostridium*

symbiosum y *Peptostreptococcus stomatis*, podrían incorporarse de manera complementaria, en función de la validación futura de su valor diagnóstico.

La interpretación sería la siguiente: un perfil microbiano negativo se asociaría a riesgo bajo, recomendándose control rutinario en 1–2 años; mientras que un perfil positivo, incluso en presencia de FIT negativo, indicaría un riesgo intermedio y justificaría la realización de colonoscopia.

En un tercer nivel avanzado, aplicable en contextos de validación clínica o investigación, podrían integrarse aproximaciones multi-ómicas, incluyendo metabolómica (↓ butirato; ↑ ácidos biliares secundarios como DCA/LCA), proteómica —con biomarcadores de inflamación epitelial como calprotectina, M2-piruvato quinasa, citoqueratinas o metaloproteinasas— y viroma intestinal —con unidades taxonómicas virales (vOTUs), principalmente fagos de las familias *Siphoviridae* y *Myoviridae*, así como fagos asociados a *Fusobacterium* y *Enterobacteriaceae*— que han mostrado elevada precisión diagnóstica (AUC >0.90 en modelos reducidos de hasta 60 vOTUs)²⁸.

La colonoscopia seguiría siendo la prueba confirmatoria y terapéutica, con registro sistemático de hallazgos para retroalimentar los algoritmos de aprendizaje automático y optimizar la precisión de los modelos predictivos.

Este enfoque híbrido, respaldado por los hallazgos más consistentes de Wirbel⁶, Wu⁷, Bosch²⁶, Kværner²⁹ y Chen²⁸, podría no solo mejorar la sensibilidad y especificidad del cribado poblacional, sino también aportar un valor añadido en adultos jóvenes, en quienes las estrategias actuales presentan menor rendimiento. La propuesta de este algoritmo de cribado híbrido, que aún requiere validación en cohortes multicéntricas, representa un aporte conceptual con potencial para orientar la futura aplicación clínica de la microbiota como biomarcador.

Finalmente, en esta revisión no se realizó un metaanálisis cuantitativo debido a la heterogeneidad de diseños y resultados, lo que constituye una limitación adicional. No obstante, se siguieron de manera estricta las directrices PRISMA 2020 para garantizar exhaustividad y transparencia en el proceso de selección y síntesis de la evidencia¹¹.

8. CONCLUSIONES

La evidencia sintetizada en esta revisión respalda de manera consistente el papel de la microbiota intestinal como biomarcador prometedor para el diagnóstico precoz del cáncer colorrectal. Los 32 estudios incluidos identifican firmas microbianas reproducibles asociadas al CCR, tanto en adultos como en poblaciones jóvenes, y destacan que los perfiles multi-ómicos —incluyendo metabolómica, proteómica y viroma— pueden complementar y potenciar la precisión diagnóstica de pruebas fecales convencionales como el test inmunoquímico fecal (FIT) o el test de sangre oculta en heces basado en guayaco (gFOBT).

Los hallazgos más sólidos provienen de metaanálisis internacionales y estudios prospectivos, que demuestran que la integración de la microbiota con métodos de cribado ya establecidos mejora de forma significativa la sensibilidad y especificidad, reduce la tasa de falsos negativos y optimiza la detección de lesiones precursoras. La incorporación de aproximaciones multi-ómicas y algoritmos de inteligencia artificial y aprendizaje automático refuerza el potencial de avanzar hacia modelos híbridos de cribado más precisos y personalizados.

A partir de la evidencia analizada, esta revisión propone un modelo conceptual escalonado de cribado como estrategia futura, que integra: (1) un panel bacteriano básico; (2) su combinación con pruebas fecales clásicas (FIT/gFOBT); (3) la adición progresiva de aproximaciones multi-ómicas (metabolómica, proteómica y viroma); y (4) su validación en cohortes multicéntricas. Este modelo tiene el potencial de mejorar la precisión diagnóstica, reducir colonoscopias innecesarias y favorecer la detección temprana en poblaciones de riesgo, incluidos los adultos jóvenes.

La implementación clínica de estos biomarcadores requiere aún superar retos significativos: estandarizar protocolos de recogida y análisis, ampliar la validación en cohortes internacionales y evaluar su coste-efectividad en programas de cribado poblacional. Pese a estas limitaciones, la integración de la microbiota en estrategias de cribado constituye una de las líneas más prometedoras para avanzar hacia un diagnóstico temprano, menos invasivo y con mayor aplicabilidad clínica en el CCR.

A modo de síntesis, las principales conclusiones de esta revisión pueden resumirse en los siguientes puntos:

1. La microbiota intestinal se perfila como un biomarcador prometedor para el diagnóstico precoz del cáncer colorrectal.
2. La integración de la microbiota con métodos de cribado convencionales (FIT/gFOBT) incrementa la sensibilidad y especificidad diagnósticas.
3. Los perfiles multi-ómicos (metabolómica, proteómica, viroma) ofrecen un valor añadido para mejorar la precisión de los modelos predictivos.
4. Los estudios más sólidos (metaanálisis y cohortes prospectivas) confirman firmas microbianas reproducibles en diferentes poblaciones, incluidas las de adultos jóvenes.
5. El modelo híbrido de cribado escalonado propuesto integra:
 - un panel bacteriano básico como primer nivel;
 - su combinación con pruebas fecales clásicas (FIT/gFOBT);
 - la adición progresiva de aproximaciones multi-ómicas (metabolómica, proteómica, viroma);
 - y la validación en cohortes multicéntricas para confirmar su aplicabilidad clínica.
6. La implementación clínica de estos biomarcadores requiere superar retos: estandarización de protocolos, validación internacional y análisis de coste-efectividad.
7. Pese a estas limitaciones, la microbiota representa una de las líneas más prometedoras para avanzar hacia un diagnóstico temprano, menos invasivo y más personalizado del cáncer colorrectal.

10. REFERENCIAS:

1. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(2):229-63. doi:10.3322/caac.21834.
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). *Las cifras del cáncer en España 2025* [Internet]. Madrid: SEOM; 2025. Available from: <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>
3. World Health Organization. Cancer fact sheet [Internet]. Geneva: WHO; 2025 Feb 3 [cited 2025 Sep 23]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
4. Yang Y, Du L, Shi D, Kong C, Liu J, Liu G, Li X, Ma Y. Dysbiosis of human gut microbiome in young-onset colorectal cancer. *Nat Commun*. 2021 Nov 19;12(1):6757. doi: 10.1038/s41467-021-27112-y. PMID: 34799562; PMCID: PMC8604900.
5. Liu NN, Jiao N, Tan JC, Wang Z, Wu D, Wang AJ, Chen J, Tao L, Zhou C, Fang W, Cheong IH, Pan W, Liao W, Kozlakidis Z, Heeschen C, Moore GG, Zhu L, Chen X, Zhang G, Zhu R, Wang H. Multi-kingdom microbiota analyses identify bacterial-fungal interactions and biomarkers of colorectal cancer across cohorts. *Nat Microbiol*. 2022 Feb;7(2):238-250. doi: 10.1038/s41564-021-01030-7. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35087227; PMCID: PMC8813618.
6. Wirbel J, Pyl PT, Kartal E, Zych K, Kashani A, Milanese A, Fleck JS, Voigt AY, Palleja A, Ponnudurai R, Sunagawa S, Coelho LP, Schrotz-King P, Vogtmann E, Habermann N, Niméus E, Thomas AM, Manghi P, Gandini S, Serrano D, Mizutani S, Shiroma H, Shiba S, Shibata T, Yachida S, Yamada T, Waldron L, Naccarati A, Segata N, Sinha R, Ulrich CM, Brenner H, Arumugam M, Bork P, Zeller G. Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer. *Nat Med*. 2019 Apr;25(4):679-689. doi: 10.1038/s41591-019-0406-6. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30936547; PMCID: PMC7984229.
7. Wu Y, Jiao N, Zhu R, Zhang Y, Wu D, Wang AJ, Fang S, Tao L, Li Y, Cheng S, He X, Lan P, Tian C, Liu NN, Zhu L. Identification of microbial markers across populations in early detection of colorectal cancer. *Nat Commun*. 2021 May 24;12(1):3063. doi: 10.1038/s41467-021-23265-y. PMID: 34031391; PMCID: PMC8144394.
8. Avuthu N, Guda C. Meta-Analysis of Altered Gut Microbiota Reveals Microbial and Metabolic Biomarkers for Colorectal Cancer. *Microbiol Spectr*. 2022 Aug 31;10(4):e0001322. doi: 10.1128/spectrum.00013-22. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35766483; PMCID: PMC9431300.
9. Zwezerijnen-Jiwa FH, Sivov H, Paizs P, Zafeiropoulou K, Kinross J. A systematic review of microbiome-derived biomarkers for early colorectal cancer detection.

- Neoplasia. 2023 Feb;36:100868. doi: 10.1016/j.neo.2022.100868. Epub 2022 Dec 23. PMID: 36566591; PMCID: PMC9804137.
10. Negrut RL, Cote A, Maghiar AM. Exploring the Potential of Oral Microbiome Biomarkers for Colorectal Cancer Diagnosis and Prognosis: A Systematic Review. *Microorganisms*. 2023 Jun 15;11(6):1586. doi: 10.3390/microorganisms11061586. PMID: 37375087; PMCID: PMC10305386.
 11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
 12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5:210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4.
 13. Lin Y, Lau HC, Liu Y, Kang X, Wang Y, Ting NL, Kwong TN, Han J, Liu W, Liu C, She J, Wong SH, Sung JJ, Yu J. Altered Mycobiota Signatures and Enriched Pathogenic *Aspergillus rambellii* Are Associated with Colorectal Cancer Based on Multicohort Fecal Metagenomic Analyses. *Gastroenterology*. 2022 Oct;163(4):908-921. doi: 10.1053/j.gastro.2022.06.038. Epub 2022 Jun 18. PMID: 35724733.
 14. Li T, Coker OO, Sun Y, Li S, Liu C, Lin Y, Wong SH, Miao Y, Sung JJY, Yu J. Multi-Cohort Analysis Reveals Altered Archaea in Colorectal Cancer Fecal Samples Across Populations. *Gastroenterology*. 2025 Mar;168(3):525-538.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2024.10.023. Epub 2024 Oct 28. PMID: 39490771.
 15. Amitay EL, Krilaviciute A, Brenner H. Systematic review: Gut microbiota in fecal samples and detection of colorectal neoplasms. *Gut Microbes*. 2018 Jul 4;9(4):293-307. doi: 10.1080/19490976.2018.1445957. Epub 2018 May 15. PMID: 29543545; PMCID: PMC6219654.
 16. Shen S, Huo D, Ma C, Jiang S, Zhang J. Expanding the Colorectal Cancer Biomarkers Based on the Human Gut Phageome. *Microbiol Spectr*. 2021 Dec 22;9(3):e0009021. doi: 10.1128/Spectrum.00090-21. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34935421; PMCID: PMC8693921.
 17. Fratila TD, Ismaiel A, Dumitrascu DL. Microbiome modulation in the prevention and management of colorectal cancer: a systematic review of clinical interventions. *Med Pharm Rep*. 2023 Apr;96(2):131-145. doi: 10.15386/mpr-2526. Epub 2023 Apr 27. PMID: 37197270; PMCID: PMC10184528.
 18. Lavelle A, Nancey S, Reimund JM, Laharie D, Marteau P, Treton X, Allez M, Roblin X, Malamut G, Oeuvray C, Rolhion N, Dray X, Rainteau D, Lamaziere A, Gauliard E, Kirchgesner J, Beaugerie L, Seksik P, Peyrin-Biroulet L, Sokol H. Fecal microbiota and bile acids in IBD patients undergoing screening for colorectal cancer. *Gut Microbes*. 2022 Jan-Dec;14(1):2078620. doi: 10.1080/19490976.2022.2078620. PMID: 35638103; PMCID: PMC9176255.
 19. Zhang S, Kong C, Yang Y, Cai S, Li X, Cai G, Ma Y. Human oral microbiome dysbiosis as a novel non-invasive biomarker in detection of colorectal cancer. *Theranostics*.

- 2020 Sep 18;10(25):11595-11606. doi: 10.7150/thno.49515. PMID: 33052235; PMCID: PMC7545992.
20. Herlo LF, Salcudean A, Sirli R, Iurciuc S, Herlo A, Nelson-Twakor A, Alexandrescu L, Dumache R. Gut Microbiota Signatures in Colorectal Cancer as a Potential Diagnostic Biomarker in the Future: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 20;25(14):7937. doi: 10.3390/ijms25147937. PMID: 39063179; PMCID: PMC11276678.
 21. Byrd DA, Vogtmann E, Ortega-Villa AM, Wan Y, Gomez M, Hogue S, Warner A, Zhu B, Dagnall C, Jones K, Hicks B, Albert PS, Murphy G, Sinha R. Prospective and Cross-sectional Associations of the Rectal Tissue Microbiome with Colorectal Adenoma Recurrence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2023 Mar 6;32(3):435-443. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0608. PMID: 36525653; PMCID: PMC9992132.
 22. Russo E, Gloria LD, Nannini G, Meoni G, Niccolai E, Ringressi MN, Baldi S, Fani R, Tenori L, Taddei A, Ramazzotti M, Amedei A. From adenoma to CRC stages: the oral-gut microbiome axis as a source of potential microbial and metabolic biomarkers of malignancy. *Neoplasia.* 2023 Jun;40:100901. doi: 10.1016/j.neo.2023.100901. Epub 2023 Apr 12. PMID: 37058886; PMCID: PMC10130693.
 23. Ajab SM, Zoughbor SH, Labania LA, Östlundh LM, Orsud HS, Olanda MA, Alkaabi O, Alkuwaiti SH, Alnuaimi SM, Al Rasbi Z. Microbiota composition effect on immunotherapy outcomes in colorectal cancer patients: A systematic review. *PLoS One.* 2024 Jul 24;19(7):e0307639. doi: 10.1371/journal.pone.0307639. PMID: 39047017; PMCID: PMC11268651.
 24. Ranjbar M, Salehi R, Haghjooy Javanmard S, Rafiee L, Faraji H, Jafarpor S, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M, Manian M, Nedaeinia R. The dysbiosis signature of *Fusobacterium nucleatum* in colorectal cancer-cause or consequences? A systematic review. *Cancer Cell Int.* 2021 Apr 6;21(1):194. doi: 10.1186/s12935-021-01886-z. Erratum in: *Cancer Cell Int.* 2022 Mar 26;22(1):134. doi: 10.1186/s12935-022-02549-3. PMID: 33823861; PMCID: PMC8025348.
 25. Bars-Cortina D, Ramon E, Rius-Sansalvador B, Guinó E, Garcia-Serrano A, Mach N, Khannous-Lleiffe O, Saus E, Gabaldón T, Ibáñez-Sanz G, Rodríguez-Alonso L, Mata A, García-Rodríguez A, Obón-Santacana M, Moreno V. Comparison between 16S rRNA and shotgun sequencing in colorectal cancer, advanced colorectal lesions, and healthy human gut microbiota. *BMC Genomics.* 2024 Jul 29;25(1):730. doi: 10.1186/s12864-024-10621-7. PMID: 39075388; PMCID: PMC11285316.
 26. Bosch S, Acharjee A, Quraishi MN, Bijnsdorp IV, Rojas P, Bakkali A, Jansen EE, Stokkers P, Kuijvenhoven J, Pham TV, Beggs AD, Jimenez CR, Struys EA, Gkoutos GV, de Meij TG, de Boer NK. Integration of stool microbiota, proteome and amino acid profiles to discriminate patients with adenomas and colorectal cancer. *Gut*

- Microbes. 2022 Jan-Dec;14(1):2139979. doi: 10.1080/19490976.2022.2139979. PMID: 36369736; PMCID: PMC9662191.
27. Yan R, Zheng R, Han Y, Song G, Huo B, Sun H. Meta-analysis of gut microbiome reveals patterns of dysbiosis in colorectal cancer patients. *J Med Microbiol.* 2025 Jul;74(7):002042. doi: 10.1099/jmm.0.002042. PMID: 40737178; PMCID: PMC12309989.
 28. Chen F, Li S, Guo R, Song F, Zhang Y, Wang X, Huo X, Lv Q, Ullah H, Wang G, Ma Y, Yan Q, Ma X. Meta-analysis of fecal viromes demonstrates high diagnostic potential of the gut viral signatures for colorectal cancer and adenoma risk assessment. *J Adv Res.* 2023 Jul;49:103-114. doi: 10.1016/j.jare.2022.09.012. Epub 2022 Oct 2. PMID: 36198381; PMCID: PMC10334131.
 29. Kværner AS, Birkeland E, Bucher-Johannessen C, Vinberg E, Nordby JI, Kangas H, Bemanian V, Ellonen P, Botteri E, Natvig E, Rognes T, Hovig E, Lyle R, Ambur OH, de Vos WM, Bultman S, Hjartåker A, Landberg R, Song M, Blix HS, Ursin G, Randel KR, de Lange T, Hoff G, Holme Ø, Berstad P, Rounge TB. The CRCbiome study: a large prospective cohort study examining the role of lifestyle and the gut microbiome in colorectal cancer screening participants. *BMC Cancer.* 2021 Aug 18;21(1):930. doi: 10.1186/s12885-021-08640-8. PMID: 34407780; PMCID: PMC8371800.
 30. Xie YH, Gao QY, Cai GX, Sun XM, Sun XM, Zou TH, Chen HM, Yu SY, Qiu YW, Gu WQ, Chen XY, Cui Y, Sun D, Liu ZJ, Cai SJ, Xu J, Chen YX, Fang JY. Fecal *Clostridium* symbiosum for Noninvasive Detection of Early and Advanced Colorectal Cancer: Test and Validation Studies. *EBioMedicine.* 2017 Nov;25:32-40. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.10.005. Epub 2017 Oct 4. Erratum in: *EBioMedicine.* 2018 May;31:320. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.02.014.. Sun, Xiao-Ming [corrected to Sun, Xiao-Min]. PMID: 29033369; PMCID: PMC5704049.
 31. Hale VL, Chen J, Johnson S, Harrington SC, Yab TC, Smyrk TC, Nelson H, Boardman LA, Druliner BR, Levin TR, Rex DK, Ahnen DJ, Lance P, Ahlquist DA, Chia N. Shifts in the Fecal Microbiota Associated with Adenomatous Polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017 Jan;26(1):85-94. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0337. Epub 2016 Sep 26. PMID: 27672054; PMCID: PMC5225053.
 32. Niccolai E, Baldi S, Ricci F, Russo E, Nannini G, Menicatti M, Poli G, Taddei A, Bartolucci G, Calabrò AS, Stingo FC, Amedei A. Evaluation and comparison of short chain fatty acids composition in gut diseases. *World J Gastroenterol.* 2019 Sep 28;25(36):5543-5558. doi: 10.3748/wjg.v25.i36.5543. PMID: 31576099; PMCID: PMC6767983.
 33. Osman MA, Neoh HM, Ab Mutalib NS, Chin SF, Mazlan L, Raja Ali RA, Zakaria AD, Ngiu CS, Ang MY, Jamal R. *Parvimonas micra*, *Peptostreptococcus stomatis*, *Fusobacterium nucleatum* and *Akkermansia muciniphila* as a four-bacteria biomarker panel of colorectal cancer. *Sci Rep.* 2021 Feb 3;11(1):2925. doi: 10.1038/s41598-021-82465-0. PMID: 33536501; PMCID: PMC7859180.

34. Sze MA, Schloss PD. Leveraging Existing 16S rRNA Gene Surveys To Identify Reproducible Biomarkers in Individuals with Colorectal Tumors. *mBio*. 2018 Jun 5;9(3):e00630-18. doi: 10.1128/mBio.00630-18. Erratum in: *mBio*. 2018 Oct 16;9(5):e02076-18. doi: 10.1128/mBio.02076-18. PMID: 29871916; PMCID: PMC5989068.
35. Tikk K, Weigl K, Hoffmeister M, Igel S, Schwab M, Hampe J, Klug SJ, Mansmann U, Kolligs F, Brenner H. Study protocol of the RaPS study: novel risk adapted prevention strategies for people with a family history of colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2018 Jul 6;18(1):720. doi: 10.1186/s12885-018-4646-5. PMID: 29976178; PMCID: PMC6034214.
36. Yang J, Li D, Yang Z, Dai W, Feng X, Liu Y, Jiang Y, Li P, Li Y, Tang B, Zhou Q, Qiu C, Zhang C, Xu X, Feng S, Wang D, Wang H, Wang W, Zheng Y, Zhang L, Wang W, Zhou K, Li S, Yu P. Establishing high-accuracy biomarkers for colorectal cancer by comparing fecal microbiomes in patients with healthy families. *Gut Microbes*. 2020 Jul 3;11(4):918-929. doi: 10.1080/19490976.2020.1712986. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31971861; PMCID: PMC7524397.
37. Geraghty CM, Nguyen LH, Mehta RS, Downie JM, Huttenhower C, Chan AT, Drew DA. Aspirin produces unique plasma metabolomic signatures and alterations of gut microbial tryptophan metabolism: a randomized clinical trial. *Gastroenterology*. 2023;164(6 Suppl 1):S265. doi:10.1016/S0016-5085(23)01599
38. US Preventive Services Task Force; Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, Donahue KE, Doubeni CA, Krist AH, Kubik M, Li L, Ogedegbe G, Owens DK, Pbert L, Silverstein M, Stevermer J, Tseng CW, Wong JB. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021 May 18;325(19):1965-1977. doi: 10.1001/jama.2021.6238. Erratum in: *JAMA*. 2021 Aug 24;326(8):773. doi: 10.1001/jama.2021.12404. PMID: 34003218.
39. Von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, Lansdorp-Vogelaar I, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy*. 2013;45(1):51-59. doi:10.1055/s-0032-1325997.
40. Ministerio de Sanidad. Programa de cribado de cáncer colorrectal en el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2019. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es>