

7. Anexos:

Anexo 1:

Estudios retrospectivos en seres humanos sobre el efecto de los probióticos en el CCR.

Año, autor	Pacientes, criterios de exclusión	Diseño del estudio	Probiótico	Resultados	Significación estadística
1988, Young et al. (97)	353 pacientes con CCR 618 individuos de control (entre 35 y 89 años). Excluidos en el grupo de casos los CCR diagnosticados hacía más de 2 años y grupos étnicos que no fueran blancos.	Estudio de casos y controles. Se analizaron los hábitos alimenticios, estilos de vida e historial médico de los participantes por medio de cuestionario	Consumo de leche fermentada	Se observó una asociación inversa significativa entre el consumo de leche fermentada y el cáncer de colon proximal siendo no significativa para el distal	OR= 0.50 IC (0.26-0.97) para el CCR proximal p < 0. 05
1992, Peters et al. (98)	746 pacientes con cáncer de colon y 746 individuos de control. Criterios de exclusión: historia de poliposis y EII	Estudio de casos y controles donde todos los participantes fueron entrevistados acerca de sus hábitos dietéticos en los últimos 15 años, actividad física y cambios de peso en los últimos 30	Yogur	Efecto protector significativo del consumo de yogur en ambos sexos que permaneció significativo aun tras correcciones para calcio y factores de riesgo no dietéticos	RR de 0.82 IC (0.71-0.94) P < 0.01
1994, Kampmann et al. (99)	232 pacientes con CCR y 259 controles. Criterios de exclusión de controles: historia de cáncer, CU o enfermedad de Chron	Estudio de casos y controles Se analizó mediante cuestionarios de estilos de vida y hábitos alimenticios (incluyendo todos los productos lácteos) los posibles factores de riesgo de CCR	Productos lácteos fermentados que contienen Lactobacillus bulgaricus, Streptococcus thermophilus, S. tremor y S. lactis	Se observó una asociación positiva e inversa no significativa de la incidencia de cáncer de colon en aquellos con un consumo de productos lácteos fermentados con PB sin significación estadística para el consumo de yogur	OR =0.86 IC (0.51-1.44) Para el consumo de productos lácteos fermentados con PB. (p=0.60) OR = 1.16 CI (0.71-1.88) para el consumo de yogur (p=0.08)
1996, Boutron et al. (100)	362 personas con adenocarcinomas (Pequeños: 154, grande: 208) y 426 controles sin pólipos (entre 30 y 75 años) Criterios de exclusión: PAF, EEI, antecedentes de CCR o cualquier cancer	Estudio de casos y controles durante 5 años para investigar los posibles factores de riesgo en la secuencia adenoma-carcinoma. Se administró cuestionario sobre hábitos alimenticios (consumo de yogur, leche y queso, cantidad de fósforo y vitamina D)	Leche fermentada con Lactobacillus delbrueckii subespecie bulgaricus y Streptococcus salivarius subespecie thermophilus.	Sólo el consumo de yogur (al menos 3 semanales) demostró una relación inversa significativa con el riesgo de desarrollo de adenoma de gran tamaño tanto en hombres como en mujeres	OR = 0.5 IC (0.3-0.9) P<0.05 de los que tomaron entre 26.3-69.8 g/d de yogur frente a una OR =1 de aquellos que tomaron 0 g de yogur/d y

Anexo 2:

Estudios prospectivos en seres humanos sobre el efecto de los probióticos en el CCR.

Año, autor	Pacientes, criterios de exclusión	Diseño del estudio	Probiótico	Resultados	Análisis estadístico
1980 Ayebo et al. (101)	3 varones y 9 mujeres sanas	Ensayo clínico cruzado de dos meses de duración dividido en dos grupos. Se administra leche con y sin <i>L.acidophilus</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (2×10^6 UFC/ml) en leche fermentada 250ml 3 veces al día	La actividad de la β glucuronosidasa fecal desciende de 0.9U a 0.45U con el consumo de PB y se mantiene en el grupo de control	Sin datos disponibles
1980, Goldin et al. (51)	42 individuos (de 20 a 30 años, 22 omnívoros, 7 veganos y 13 lactovegetarianos)	Simultáneamente se llevaron a cabo 4 estudios durante 2 meses: A: 7 omnívoros a los que se les suplementó con <i>L. acidophilus</i> el segundo mes del estudio, llevando una dieta normal durante el primero B: 20 veganos y lactovegetarianos con suplementos de fibra. C: 15 omnívoros en los que se suprime la carne roja de la dieta D: comparación	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (10^{10} UFC/ml) en 4 ml de leche en el estudio A durante el segundo mes.	La suplementación con probióticos (estudio A) fue la única que arrojó resultados significativos con la reducción de la actividad fecal de la β -glucuronosidasa y nitroreductasa (ambas relacionadas con la carcinogénesis de CCR)	La actividad de la glucuronidasa disminuyó desde la cifra de partida 2.03 ± 0.20 a 1.11 ± 0.11 durante el periodo de suplementación con probióticos ($P < 0.01$). La actividad de la nitroreductasa disminuyó de 5.50 ± 0.18 a 4.39 ± 0.09 ($P < 0.01$) Cifras que volvieron a sus valores base tras la finalización del estudio
1984 Goldin y Gordbach (52)	21 individuos sanos (de 18 a 33 años) Criterios de exclusión: toma de antibióticos en los 2 meses previos, diarrea, estreñimiento u otras enfermedades intestinales que pudieran alterar la flora.	El estudio se dividió en 4 periodos de un mes por los que pasaron las 21 personas con recogida de 3 muestras de heces en cada periodo. 1: control 2: leche sin PB 3: leche + PB 4: control	Leche suplementada con <i>L. acidophilus</i> en una concentración de 2×10^6 por ml, dos vasos al día (11 personas la cepa N-2, 10 la cepa NNCFM)	Se observó una reducción de la actividad de las tres enzimas estudiadas β -glucuronidasa, nitroreductasa, y azoreductasa durante el periodo en que se tomaron PB volviendo a valores normales en el periodo 4	La actividad de las enzimas varió significativamente durante el periodo con PB: β -glucuronidasa: paso de 1.74 a 1.12 μ g/min/mg Nitroreductasa: de 4.3 a 1.2 μ g/min/mg Azoreductasa: de 3.9 a 1.2 μ g/min/mg, ($p < 0.02$)
1990 Marteau et al.(53)	9 individuos sanos (entre 30 y 42 años) Criterios de exclusión: consumo de antibiótico en los tres meses previos e intolerantes a la lactosa	Estudio compuesto por 3 periodos consecutivos de 3s cada uno. Se recoge una muestra fecal/periodo. En P1 y P3 los sujetos llevan su dieta normal pero sin consumo de productos lácteos fermentados. En P2 toma de PB	100 g de leche fermentada con <i>Lactobacillus acidophilus</i> cepa A1 (10^7 /g) y <i>Bifidobacterium Bifidum</i> cepa B1 (10^8 /g) 3 veces al día	La actividad de la azoreductasa y la β -glucuronidasa no cambió en ninguno de los tres periodos. Por el contrario, sí que lo hizo la actividad de la nitroreductasa en el P2 y permaneció baja en el P3	La actividad de la nitroreductasa disminuyó de 0.87 ± 0.13 en P1 a 0.54 ± 0.1 en P2, manteniéndose disminuida en P3 0.57 ± 0.08 IU/g ($P < 0.05$).

1993, Hayatsu et al.(102)	6 individuos sanos. Criterios de exclusión: fumadores en el último año, embarazadas, diarrea, enfermedades del tracto gastrointestinal, alergias medicamentosas, toma de alimentos o bebidas con BAL	Se dividió aleatoriamente en dos grupos de 3 personas. Se midió la actividad mutagénica urinaria derivada de la ingesta de carne frita antes y después de la toma de PB (3s)	El grupo 1 tomó 1 gramo y el grupo 2, 5 g de un preparado de Lactobacillus Casei (1 x 10 ¹⁰ cells/g) 3 veces/d	La mutagenicidad urinaria valorada con el test de Ames antes y después del consume de PB mostró una disminución significativa asociada a este.	La actividad mutagénica en orina disminuyó de 67%, a 47.5% (P < 0.001)
1992 Lidbeck et al.(40)	11 individuos sanos (de 28 a 51 años) sin otras enfermedades digestivas. Criterios de exclusión: toma de antibióticos los 3 meses previos u otra medicación que no fueran anticonceptivos.	Los 11 individuos llevan una dieta a base de buey frito complementada en la fase 1 y 2 con leche fermentada con distintos probióticos.	Fase 1: Lactococcus (250 ml con 1x10 ⁸ UFC/ml) Fase 2: Lactobacillus acidophilus (250 ml con 2x10 ⁹ UFC)	En el consumo de probióticos junto con buey frito conllevó un aumento de Lactobacillus en la flora intestinal y disminuyó la excreción de mutágenos en heces y orina.	La excreción total de mutágenos fecales y urinarios el día 3 de la fase 2 fue un 47% más baja en comparación con el día 3 de la fase 1 (P<0.02)
1996, Kearney et al.(103)	51.529 hombres sanos, profesionales de la salud (de 45 a 75 años) Criterios de exclusión: presencia de cáncer al comienzo del estudio.	Estudio prospectivo con seguimiento durante 6 años. Cada dos años se realizaron medidas antropométricas y respondieron cuestionario sobre hábitos de vida y dietéticos.	Productos lácteos fermentados	No se encontró asociación entre el consumo de productos lácteos fermentados y la aparición de CCR	RR= 0.79 IC (0.53-1.20) para el consumo de más de un lácteo fermentado al día. P= 0.86
1996, Bertazzoni Minelli et al(41)	21 mujeres jóvenes (de 21 a 35 años) Criterios de exclusión: toma de cualquier fármaco.	Estudio de cohortes controlado con placebo. Se midió la actividad de 19 enzimas fecales,	Lactobacillus acidophilus y Bifidobacterium bifidum (1 x 10 ⁹ x 10 ⁹ l) 3 cápsulas diarias durante 2 meses	La toma de PB produjo una reducción significativa de la actividad de la N-acetil-P-glucosaminidasa en heces así como un aumento de lactobacilos y bifidobacterias, y disminución del número de Clostridium y enterobacterias	Reducción de la actividad enzimática de la N-acetil-P-glucosaminidasa de 16.3 ± 3.7 pretratamiento a 17.5 ± 5.9 (P < 0.01)
1998 Spanhaak et al(42)	20 hombres (entre 40 a 65 años). Criterios de exclusión: obesidad, HTA, toma de medicación que afecte a la flora intestinal o a la inmunidad.	Estudio aleatorizado, controlado con placebo a un grupo se le asignó la leche fermentada con probiótico y al otro la misma cantidad de leche sin fermentar durante 8 s.	Se administró 100ml de leche fermentada con 10 ⁹ CFU L. casei Shirota/ml tres veces al día	L. casei Shirota demostró que puede modular la composición y la actividad metabólica intestinal. Aumento la presencia de Lactobacillus en heces a la que se asoció un aumento de Bifidobacterium	Aumento significativo del número de Bifidobacterium en heces (P < 0.05) La actividad de la b-glucuronidasa y b-glucosidasa por 10 ¹⁰ bacterias disminuyó significativamente (P < 0.05) Hubo un aumento significativo de la cantidad de agua fecal (P < 0.05)

2000, Tannock et al(43)	10 individuos sanos (De 25 a 55 años)	Se monitorizó la composición de su flora fecal 6 meses antes, durante los 6 meses que se tomó la la leche con probiótico y 3 meses después con toma mensual de muestras fecales	Se administró leche que contenía Lactobacillus rhamnosus D R20 (con una dosis diaria, 1.6×10^9).	Lactobacillus enterococcus fueron detectados en mayor proporción. Sin embargo, no se han encontrado alteraciones en la bioquímica u otros factores bacteriológicos de las muestras fecales con la toma de probióticos.	Hallazgos obtenidos sin significación estadística. Lactobacillus $5.8 \log_{10}$ durante la administración de PB. $4.5 \log_{10}$ durante el periodo de control. Enterococo; $5.2 \log_{10}$ UFC/g con PB, $3.5 \log_{10}$ UFC/g durante el control
2005 Ishikawa et al(104)	398 personas (entre 40-60 años) libres de tumor con al menos dos tumores CCR extraídos por vía endoscópica en los 3 meses anteriores. Excluidas las personas con otros tumores malignos, PAF, otras resecciones gastrointestinales o enfermedades severas	Seguimiento con colonoscopia a los 2 y a los 4 años de 4 grupos de pacientes a los que aleatoriamente se les asigna un grupo. A: dieta + salvado B: dieta + L. Casei C: dieta + salvado + L. Casei D: dieta	Se administró 1g de una preparación de Lactobacillus casei shirota 10^{10} células/g tras cada comida	La toma de L. Casei suprimió el desarrollo de tumores CCR con atipia moderada y severa de forma significativa	La OR para la aparición de tumores en el grupo que tomó lactobacillus (B+C) (n= 192) fue de 0.76 CI:95% (0.50-1.15) en comparación con el control $P < 0.05$
2007a Rafter et al.(44)	43 individuos polipectomizados en contexto de PAF Criterios de exclusión: > 75 años, embarazadas, intolerantes a la lactosa, inmunodeficiencias, toma de antibiótico el mes previo.	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, grupo de control con placebo durante 12 semanas se tomaron muestras de sangre, heces y biopsia de colon en tres tiempos	Simbiótico compuesto por oligofructosa enriquecida con inulina Lactobacillus rhamnosus GG y Bifidobacterium lactis Bb12	El número de Clostridium perfringens disminuyó significativamente. Disminución significa del daño del DNA en la mucosa colónica. Se redujo la actividad proliferativa de la mucosa CR. Mejoró la función de barrera epitelial significativamente. Disminución significativa de los marcadores de toxicidad celular e inflamación	C. Perfringens fecal: (t1) 4.41 ± 1.30 (t3) 3.03 ± 2.30 $p^2 0.022$. Daño DNA: (t1) 51.46 ± 12.62 (t3) 38.98 ± 8.84 $p^2 0.04781$ Proliferación: (t1) 5.9 ± 1.8 (t2) 5.2 ± 1.4 $p^2 0.09504$ Resistencia transepitelial (%) (t1) 126.1 ± 4.9 (t3) 128.4 ± 4.5 $p^2 0.02502$ marcadores toxicidad: (t1) 17.59 ± 13.9 (t3) 11.90 ± 9.8 $p^2 0.03304$ * $x \pm SD$; *t1 medición día 0 *t3 semana 12
2007b Rafter et al.(44)	37 individuos tras resección de CCR Criterios de exclusión: > 75 años, embarazadas, intolerantes a la lactosa, inmunodeficiencias, toma de antibiótico el mes previo.	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, grupo de control con placebo durante 12 semanas se tomaron muestras de sangre, heces y biopsia de colon en tres tiempos	Simbiótico compuesto por oligofructosa con inulina, Lactobacillus rhamnosus GG and Bifidobacterium lactis Bb12	Se observó en el grupo tratado con simbióticos aumento de la actividad del interferón gamma	(t1) 642 ± 767 (t3) 1071 ± 819 Placebo (t3): 712 ± 784 $p^2 0.05871$ * $x \pm S D$; *t1 medición día 0 *t3 semana 12

2007 Roller et al.(72)	74 individuos (34 con resección curativa de CCR en los últimos 5 años, 40 con biopsia de pólipos adenomatosos no hereditarios). Excluidos: mayores de 75, embarazadas, intolerantes a la lactosa, inmunodeficiencias, uso de ab u otras enfermedades gastrointestinales	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo durante 12 semanas se tomaron muestras de sangre y heces en 3 tiempos	Simbiótico compuesto por: Lactobacillus rhamnosus (1×10^{10} UFC/día) + Bifidobacterium lactis (1×10^{10} UFC/d) + 10 g inulina enriquecida con oligofructosa	Los simbióticos aumentan la inmunidad: mayor secreción de IL-2 en el grupo de pólipos y mayor producción de IFN- γ en el grupo con cáncer	IL-2 aumentó significativamente entre t1 o t2 y t3 ($p < 0.05$) IFN- γ aumentó significativamente en t3 ($p < 0.05$) *t1: medida antes de la suplementación, *t2: a las 6s *t3: a las 12 s
2008 Hatakka et al.(45)	38 individuos sanos. Criterios de exclusión: enfermedades crónicas y gastrointestinales así como uso de antibióticos o cualquier otra medicación en el último mes.	Ensayo cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con periodos de tratamiento de 4 semanas	Lactobacillus rhamnosus LC705 junto a Propionibacterium freudenreichii ssp shermanii (2×10^{10} CFU de cada tipo)	Tras la administración de probióticos se observó un aumento de lactobacillus y propionibacteria y una disminución de la actividad de la B- glucosidasa y ureasa.	La actividad de β -glucosidasa disminuyó un 10% ($P=0.18$) La actividad de la ureasa disminuyó un 13% ($P=0.16$) Frente a placebo durante la administración de probióticos.
2009 Worthley et al.(46)	20 personas de 21 a 75 años. Criterios de exclusión: EII, CCR o tratamiento reciente con antibióticos o anticoagulantes	Ensayo clínico cruzado, doble ciego, aleatorizado que comparó la suplementación de probióticos y prebióticos solos o en asociación (simbióticos)	Bifidobacterium lactis	Aumento de la proporción de Lachnospiraceae fecal en los pacientes que tomaron simbióticos (que ha demostrado prevención frente a la tumorigénesis intestinal en Apc^{min}) Sin alteraciones significativas en otras variables estudiadas en epitelio, suero o heces.	El perfil bacteriano tras la intervención con simbióticos fue significativamente distinto en parte debido a una mayor proporción de Lachnospiraceae bacterium 61.1 % frente al 45 % al comienzo del estudio
2011 Pala et al(96)	45,241 (14,178 H, 31,063 M) Excluidos aquellos con cáncer al inicio del estudio (excepto cáncer de piel no melanoma)	Estudio prospectivo de una cohorte de 45,241 personas tras 12 años de follow-up. La información dietética fue obtenida mediante 3 cuestionarios semicuantitativos validados	Streptococcus thermophilus y lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus (bacterias ácido lácticas utilizadas en la producción de yogur)	La ingesta de yogur ha sido significativamente asociada con la disminución del riesgo de padecer CCR	HR 0.65; 95% CI (0.48–0.89) para toda la cohorte

Anexo 3:

Desglose de datos para la representación gráfica de los estudios.

			IC (95%)				
Año, Autor	Pacientes	OR	IC inf.	IC sup.	Prec. (s)	P valor	Peso
1988, Young et al.	971	0,5	0,26	0,97	0,1811	p < 0,05	0,3667
1994, Kampmann et al.	491	0,86	0,51	1,44	0,2372	p = 0,60	0,1854
1996, Boutron et al.	788	0,5	0,3	0,9	0,1531	p < 0,05	0,2976
2005, Ishikawa et al.	398	0,76	0,5	1,15	0,1658	p < 0,05	0,1503
	2648						

Año, Autor	Pacientes	RR	IC inf.	IC sup.	Prec. (s)	P valor	Peso
1992, Peters et al.	1492	0,82	0,71	0,94	0,94	0,05867347	p < 0,01
1996, Kearney et al.	51529	0,86	0,79	0,53	1,2	0,17091837	p = 0,86