



Artículo Valorado Críticamente

La administración preventiva de Lactobacillus GG al final de la gestación y al lactante no disminuye la presencia de dermatitis atópica en hijos de familias de riesgo

Pilar Aizpurua Galdeano. ABS 7 La Salut Badalona (España).

Correo electrónico: 19353pag@comb.es

César García Vera. Pediatría Centro de Salud "Sagasta-Ruiseñores". Zaragoza (España).

Correo electrónico: cgarciav@wanadoo.es

Términos clave en inglés: probiotics; administration & dosage; lactobacillus; dermatitis, atopic; epidemiology, prevention and control, therapy; dietary supplements; infant, newborn; pregnancy; double-blind method; treatment failure

Términos clave en español: probióticos; administración y dosificación; lactobacillus; dermatitis atópica; epidemiología, control y prevención, tratamiento; suplementos dietéticos; recién nacido; embarazo; método doble-ciego; fracaso terapéutico

Fecha de recepción: 30 de julio de 2008

Fecha de aceptación: 5 de agosto de 2008

Fecha de publicación: 1 de septiembre de 2008

Evid Pediatr. 2008; 4: 55 doi: vol4/2008_numero_3/2008_vol4_numero3.14.htm

Cómo citar este artículo

Aizpurua Galdeano P, García Vera C. La administración preventiva de Lactobacillus GG al final de la gestación y al lactante no disminuye la presencia de dermatitis atópica en hijos de familias de riesgo. Evid Pediatr. 2008; 4: 55

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008_numero_3/2008_vol4_numero3.14.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-08. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

La administración preventiva de *Lactobacillus GG* al final de la gestación y al lactante no disminuye la presencia de dermatitis atópica en hijos de familias de riesgo

Pilar Aizpurua Galdeano. ABS 7 La Salut Badalona (España). Correo electrónico:19353pag@comb.es

César García Vera. Pediatría Centro de Salud "Sagasta-Ruiseñores". Zaragoza (España).

Correo electrónico: cgarciav@wanadoo.es

Referencia bibliográfica: Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus GG* supplementation. *Pediatrics*. 2008;121:e850-6.

RESUMEN

Conclusiones de los autores del estudio: la administración preventiva de *Lactobacillus GG* durante el embarazo y hasta los primeros 6 meses de vida no disminuye la incidencia de dermatitis atópica e incluso podría asociarse a un incremento en el número de episodios de bronquitis obstructivas.

Comentario de los revisores: aunque los primeros estudios parecían prometedores no parece que se pueda estandarizar el uso de los probióticos para la prevención de la dermatitis atópica en las familias de riesgo con los datos que tenemos actualmente. Este estudio incide en la ausencia del efecto protector de la administración de *Lactobacillus GG* en la prevención de la dermatitis atópica aunque presenta algunas limitaciones. Nuevos estudios bien diseñados deberían aclarar la verdadera eficacia de los diferentes probióticos y prebióticos en la atopia infantil.

ABSTRACT

Authors's conclusions: preventive administration of *Lactobacillus GG* during pregnancy and early infancy did not decrease the incidence of atopic dermatitis and could increase wheezing.

Reviewer's commentary: even though first investigations looked promising we cannot generally recommend the use of probiotics in the prevention of AD in risk families with actual information. This study has not been able to detect a protective effect of *Lactobacillus GG* in the prevention of AD but has some limitations. New, well-designed studies are necessary in order to assess the real efficacy of probiotics and prebiotics in the prevention of children's atopic disease.

Resumen estructurado:

Objetivo: verificar la importancia de la administración de probióticos en la prevención primaria de la dermatitis atópica (DA) en niños pequeños.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de una intervención preventiva consistente en la administración del probiótico *Lactobacillus rhamnosus* (*Lactobacillus GG* [LGG]), a madres al final del embarazo y primera lactancia y al recién nacido desde el 3º al 6º mes de vida.

Emplazamiento: consultorios ginecológicos ambulatorios y hospital universitario de la ciudad alemana de Friburgo.

Población de estudio: gestantes con antecedentes familiares de enfermedad atópica (presente en al menos uno de sus siguientes familiares: padre, madre o hermano), con embarazos no complicados ni enfermedades crónicas subyacentes, reclutadas de varios centros ambulatorios de atención obstétrica. De 147 elegibles finalmente 108 gestantes fueron incluidas, de las que se aleatorizaron definitivamente 105.

Intervención: cincuenta y cuatro embarazadas fueron asignadas (lista computerizada de aleatorización por bloques de 4) al grupo LGG y 51 al grupo placebo. Ambos se administraron a la madre en cápsulas dos veces al día, desde la semana 6ª a la 4ª antes del parto y durante la lactancia hasta el tercer mes de vida del niño. Desde el 3º al 6º mes de vida se administraron al lactante (disueltas

en agua y mediante cuchara). El LGG o el placebo se administraron al lactante también durante el primer trimestre en aquellos que no recibieron lactancia materna (dos en el grupo LGG y tres en el placebo). Los padres (y por tanto las gestantes) e investigadores que hacían el diagnóstico final de DA ignoraban el suplemento administrado.

Medición del resultado: se facilitó una encuesta a los padres para recogida de datos clínicos sugerentes de DA o enfermedad atópica en periodo neonatal, a los seis, 12 y 24 meses de edad. A los 24 meses de edad, o a los 12 meses si había sospecha de DA, dos investigadores examinaron a todos los niños. Como variable de resultado principal se definió la presencia de DA a los dos años de edad. Variables secundarias: gravedad de la DA, incidencia acumulada de DA, incidencia de episodios recurrentes de sibilancias (más de cinco episodios), inmunoglobulina E y sensibilización a aeroalergenos a la edad de dos años. Otras posibles variables de confusión que podían interferir en la relación entre probióticos y enfermedad alérgica fueron recogidas mediante encuesta. Se realizó análisis por protocolo. Fundamentalmente se estimó la odds ratio (OR) mediante análisis multivariante (regresión logística).

Resultados principales: como se comprueba en la tabla 1, no se apreciaron diferencias en la presencia de DA entre los niños de ambos grupos de tratamiento al calcular los riesgos relativos (RR). La OR calculada por los autores mediante análisis multivariante para la presencia

de DA a los dos años en niños que ingirieron probióticos con respecto a los que tomaron placebo fue de 0,96 (intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %]: 0,38 a 2,33). No hubo diferencias entre ambos grupos en el grado de severidad de la DA, cifras de IgE ni en las sensibilizaciones aparecidas a neoalérgenos. Por último, existió un riesgo significativamente mayor de padecer episodios recidivantes de sibilancias (más de cinco) en el grupo LGG respecto a placebo (RR: 2,86; IC 95%: 1,01 a 8,13).

Conclusión: la administración preventiva de LGG durante el embarazo y hasta los primeros seis meses de vida del lactante no disminuye la incidencia de DA ni afecta a su severidad, e incluso podría asociarse a un incremento en el número de episodios de bronquitis obstructiva.

Conflicto de intereses: los autores aseguran que no existe. No obstante no se detalla la ocupación concreta de cada uno de los autores ni su lugar de trabajo.

Fuente de financiación: estudio financiado por la Universidad de Friburgo y por la empresa Infectopharm (Heppenheim, Alemania), que comercializa cápsulas de LGG.

Comentario crítico:

Justificación: la enfermedad atópica ocupa un lugar importante entre las patologías crónicas de la infancia en los países desarrollados. Cada vez tiene más aceptación la teoría higienista, según la cual la falta de estímulos infecciosos en el lactante pequeño alteraría su desarrollo inmunitario y favorecería la aparición de la atopia. Por otra parte se ha descrito que los niños alérgicos tienen una flora intestinal con menos bifidobacterias y más Clostridium que los niños no alérgicos¹. Basándose en ello han aparecido varios estudios que evalúan la prevención o el tratamiento de la atopia mediante la modulación de la flora intestinal con probióticos o prebióticos. Un estudio publicado en Lancet en 2001 presentaba unos resultados impactantes sobre prevención de la atopia con LGG, con una disminución del riesgo de desarrollar DA del 50% en el grupo tratado². El estudio que comentamos intenta confirmar estos resultados tan positivos.

Validez o rigor científico: el cálculo de la población necesaria para el estudio se basó en los resultados del estudio del Lancet citado previamente², que disminuía el riesgo a la mitad. Se precisaban 50 madres/niños en cada grupo, pero en una de las ramas sólo se analizaron 44. Con este pequeño número de participantes es muy posible que diferencias más pequeñas que el 50% no se hayan podido detectar. Existe además una cierta heterogeneidad en la administración del producto a la madre o al niño en el primer trimestre según el niño se alimentara con lactancia materna o no, lo que hace que la intervención no sea igual para todos los participantes. Por otra parte la DA es una enfermedad que cursa en brotes y su diagnóstico es fundamentalmente clínico. La información sobre la aparición de DA se recogió por encuesta a los padres y los evaluadores sólo visitaron

a todos los niños a la edad de dos años, lo que puede haber dificultado un diagnóstico adecuado. Conviene precisar además que los autores no explican con detalle el ocultamiento de la asignación y que han realizado un análisis por protocolo y no por intención de tratar, como hubiera sido deseable.

Interés o pertinencia clínica: existen estudios con resultados contradictorios al respecto. Un ejemplo se revela en el número de enero de 2007 del Journal of Allergy and Clinical Immunology, en el que se publicaron dos artículos sobre el tema, uno con resultados positivos³ y otro con resultados negativos⁴. Sin embargo los protocolos de tratamiento de ambos estudios no son iguales: ni en el tipo de probiótico usado ni en los sujetos que reciben la intervención (sólo el lactante o madre y lactante). Una revisión Cochrane del pasado año resume todos los ensayos realizados sobre el tema hasta aquel momento⁵. Concluye que "No se encontraron pruebas suficientes para recomendar el agregado de probióticos a los alimentos del neonato para la prevención de la enfermedad alérgica o la intolerancia alimentaria. Aunque hubo una reducción en el eccema clínico en los neonatos, este efecto no fue coherente entre los estudios y se recomienda precaución debido a las inquietudes metodológicas con respecto a los estudios incluidos".

Aplicabilidad en la práctica clínica: aunque los primeros estudios parecían prometedores no parece que se pueda estandarizar el uso de los probióticos para la prevención de la DA en las familias de riesgo con los datos de que disponemos actualmente, por lo que los pediatras no deberían recomendar, al menos de momento, su uso para esta indicación. Es de esperar que nuevos estudios bien diseñados aclaren la verdadera eficacia de los diferentes probióticos y prebióticos en la prevención de la DA a corto y largo plazo, así como su relación con posibles efectos no deseados.

Bibliografía:

- 1.- Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants developing or not developing atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:129-34.
- 2.- Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;357:1076-9.
- 3.- Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics and prebiotic galactooligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:192-8.
- 4.- Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:184-91.
- 5.- Osborn DA, Sinn JK. Probióticos para la prevención de la

enfermedad alérgica y la intolerancia alimentaria en neonatos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en:

<http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Tabla 1. Comparación de riesgos entre los grupos de intervención y control respecto a la presencia de dermatitis atópica

	Grupo LGG eventos / n	Grupo control eventos / n	RR (IC 95%)
DA a los 24 meses de edad	14 / 50	12 / 44	1,03 (0,53 a 1,98)
Clínica de DA en algún momento	19 / 50	14 / 44	1,19 (0,68 a 2,09)

LGG: Lactobacillus rhamnosus; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; DA: dermatitis atópica