

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

La escasa prevención del probiótico sobre la marcha atópica probablemente no se mantiene a largo plazo

Molina Arias M¹, Rivero Martín MJ²

¹Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid. España.

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

Palabras clave en español: asma; marcha atópica; probióticos.

Palabras clave en inglés: asthma; atopic march; probiotics.

Fecha de recepción: 7 de marzo de 2019 • **Fecha de aceptación:** 15 de marzo de 2019

Fecha de publicación del artículo: 20 de marzo de 2019

Evid Pediatr. 2019;15:3.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Molina Arias M, Rivero Martín MJ. La escasa prevención del probiótico sobre la marcha atópica probablemente no se mantiene a largo plazo. Evid Pediatr. 2019;15:3.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2019;15:3>.

©2005-19 • ISSN: 1885-7388

La escasa prevención del probiótico sobre la marcha atópica probablemente no se mantiene a largo plazo

Molina Arias M¹, Rivero Martín MJ²

¹Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid. España.

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

Artículo original: Wickens K, Barthow C, Mitchell EA, Kang J, van Zyl N, Purdie G, et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in early life on the cumulative prevalence of allergic disease to 11 years. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29:808-814.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: los efectos beneficiosos de la intervención combinada pre y posnatal con el probiótico *Lactobacillus rhamnosus* HN001 sobre la protección frente al eccema se mantienen al menos hasta la primera década de la vida, con posible extensión a la marcha atópica.

Comentario de los revisores: los resultados no son suficientes para recomendar de forma sistemática la suplementación con probióticos para la prevención de la marcha atópica. El efecto discreto inicial no parece mantenerse a largo plazo.

Palabras clave en español: asma; marcha atópica; probióticos.

The little remarkable protective effect of the probiotic on the atopic march probably does not remain in the long-term

Abstract

Author's conclusions: beneficial effects of the combined pre- and post-natal intervention with the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* HN001, regarding the protection against eczema, are maintained for at least the first decade of life, with possible extension to the atopic march.

Reviewers' commentary: the results are not good enough to systematically recommend supplementation with probiotics for the prevention of the atopic march. The initial effect achieved is very limited and does not seem to be maintained in the long term.

Key words: asthma; atopic march; probiotics.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: determinar si la suplementación prenatal y postnatal con *Lactobacillus rhamnosus* HN001 (LR) o *Bifidobacterium animalis, subsp. lactis* HN019 (BL) reduce la prevalencia de eccema, la sensibilización atópica y otras enfermedades alérgicas a los 11 años en una población de alto riesgo.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego, controlado con placebo.

Emplazamiento: dos hospitales universitarios en Auckland y Wellington (Nueva Zelanda).

Población de estudio: 289 hijos de madres o padres con antecedentes de asma, eccema o fiebre del heno seleccionados intraútero, participantes en un estudio previo y que finalizan el seguimiento a los 11 años.

De una población inicial elegible de 765 niños, se aleatorizaron 512 en tres grupos: 171 recibieron placebo, 170 LR y 171 BL. A los 11 años, 342 completan el cuestionario clínico (115, 109 y 118 respectivamente en los tres grupos); 289 son evaluados de forma completa a los 11 años (95, 94 y 100).

Intervención: las embarazadas son asignadas aleatoriamente a partir de la semana 35 a uno de los grupos de tratamiento:

6×10^9 unidades formadoras de colonias al día (ufc/d) de LR, 9×10^9 ufc/d de BL o placebo (GC) de aspecto similar, que continuarán tomando hasta los 6 meses posparto o hasta el final de la lactancia materna, si ocurriera antes. Los niños iniciaron el mismo tratamiento que sus madres entre los 2 y los 16 días de vida hasta los 2 años.

La intervención es doble ciego hasta los 2 años; en ese momento los padres conocen el tratamiento que han recibido, pero los investigadores se mantienen ciegos.

Medición del resultado: la variable principal de resultado fue la prevalencia de eccema en los 12 meses previos a los 11 años, utilizando criterios del UK Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis, variable compuesta que tiene en cuenta la presencia de eccema, sensibilización atópica, asma, rinitis y fiebre del heno. Estos datos se combinaron con los resultados del estudio a los 6 años para obtener la prevalencia de eccema a lo largo de toda la vida. De manera similar, se determinó la prevalencia a los 11 años y a lo largo de toda la vida de sensibilización atópica mediante pruebas cutáneas a una serie de alérgenos.

El análisis de los resultados se hizo mediante intención de tratamiento. La prevalencia acumulada a lo largo de la vida se midió usando las tasas de riesgos instantáneos (*hazard ratios* [HR]) obtenidas con un modelo de regresión de Cox. El riesgo en el periodo de 12 meses previo a los 11 años se estimó mediante el cálculo de los riesgos relativos (RR) y las diferencias entre los grupos de tratamiento usando un modelo lineal generalizado con distribución binomial y función de enlace (*log-link*). Para ambas medidas se calcularon los intervalos de confianza del 95% (IC 95).

Se realiza análisis de los datos crudos y tras imputación de datos ausentes (no se especifica el método utilizado para la imputación).

Resultados principales: se presentan los resultados a los 11 años (los resultados a los 2, 4 y 6 años han sido publicados con anterioridad)¹⁻³. Los tres grupos tienen características similares, aunque los que presentaron asma y sibilancias a los 5 años tienen menor participación a los 11 años.

A los 11 años se observa un menor riesgo de asma en el grupo BL, con un RR de 0,59 (IC 95: 0,36 a 0,96). No hay diferencias significativas en el resto de las variables para BL. Tampoco se observan diferencias significativas en el grupo LR. Estos resultados se mantienen con el análisis de los datos imputados, a excepción de un resultado marginal para el eccema en el grupo LR (RR: 0,64, IC 95: 0,41 a 0,99).

En cuanto a la prevalencia acumulada, se encontraron resultados significativos para el eccema en el grupo LR (HR: 0,58, IC 95: 0,41 a 0,82). No hubo resultados significativos con ninguna variable en el grupo LB. Los resultados se mantienen en el análisis de los datos imputados.

Conclusión: la administración combinada pre- y posparto de LR en niños de riesgo, protege del desarrollo de eccema hasta los 11 años, con posible extensión a la atopia, sibilancias, fiebre del heno y rinitis.

Conflicto de intereses: el estudio previo de uno de los autores (E.A. Mitchell) se financia por Fonterra New Zealand (fabricante del probiótico).

Fuente de financiación: Health Research Council of New Zealand and Fonterra New Zealand y Fonterra New Zealand.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: existen datos que indican que el uso de probióticos en edades tempranas puede proteger contra la aparición de eccema y, con menor evidencia, contra otras enfermedades alérgicas. Los autores realizan un estudio de administración antenatal y durante los 2 primeros años de vida y publican algunos efectos favorables a los 2¹, 4² y 6³ años de vida. El interés de este estudio es comprobar si estos efectos se mantienen en edades más tardías.

Validez o rigor científico: la población de estudio está bien definida, así como la intervención y el resultado de interés. La aleatorización, descrita en el primer estudio, parece adecuada, utilizando un sistema externo centralizado. El enmascaramiento es doble solo hasta los 2 años, aunque se mantiene para los evaluadores del estudio.

Las limitaciones se derivan del largo periodo de seguimiento de la población inicial. La potencia del estudio se calculó para la muestra que lo finalizó a los 2 años de seguimiento, por lo que podría no ser suficiente a los 11 años (de 512 iniciales se valúan solo 289 a los 11 años). Los autores tratan de soslayar este hecho mediante imputación de datos ausentes, aunque no explican la metodología empleada. Además, puede sesgar los resultados la menor participación de los niños asmáticos, con un posible sesgo de memoria para el cálculo de la prevalencia acumulada.

El análisis de los resultados se hace por intención de tratar. Los autores no hacen nada por controlar posibles variables confusoras no equilibradas por la aleatorización, aunque los grupos parecen homogéneos al final del seguimiento.

Importancia clínica: a pesar de las notables disminuciones de riesgos que presentan los autores, a los 11 años solo se observa una discreta disminución del riesgo de asma en los tratados con LR (RR: 0,59, IC 95: 0,36 a 0,96). En cuanto a la prevalencia acumulada, de nuevo solo se observa un pequeño efecto de protección contra el eccema en los tratados con LR (HR: 0,58, IC 95: 0,41 a 0,82).

Apenas existen datos sobre el efecto de los probióticos a largo plazo. Un estudio con *Lactobacillus* GG y 10 años de seguimiento⁴ mostró también una eficacia similar contra la

aparición de eccema, con una estimación puntual favorable frente al placebo, pero con significación estadística marginal (*odds ratio* ajustada: 0,74, IC 95: 0,55 a 1,00).

Todos estos datos parecen indicar que el efecto del probiótico administrado en edades tempranas es discreto en los primeros años de la vida y no se mantiene con posterioridad.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los resultados de este estudio son aplicables a nuestro entorno. A falta de estudios que demuestren medidas de efecto más claras, en el momento actual no existen pruebas suficientes para recomendar de forma sistemática la suplementación con probióticos para la prevención de la marcha atópica.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell E, Fitzharris P, Tannock GV, et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:788-94.
2. Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell E, Barthow C, Fitzharris P, et al. A protective effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 against eczema in the first 2 years of life persists to age 4 years. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:1071-9.
3. Wickens K, Stanley TV, Mitchell EA, Barthow C, Fitzharris P, Purdie G, et al. Early supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization? *Clin Exp Allergy.* 2013;43:1048-57.
4. Peldan P, Kukkonen AK, Savilahti E, Kuitunen M. Perinatal probiotics decreased eczema up to 10 years of age, but at 5-10 years, allergic rhino-conjunctivitis was increased. *Clin Exp Allergy.* 2017;47:975-9.