

CRONICA

MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA. CLUB DE REVISTAS

Kalliomäki M, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001; 357: 1076-79”

Alergia, en la forma de enfermedad atópica como el eczema atópico, rinitis alérgica y asma, es un trastorno crónico de importancia creciente en países más desarrollados económicamente. El reciente aumento rápido de la atopía podría ser resultado de una higiene mejorada y de un reducido tamaño familiar. Estudios epidemiológicos recientes han producido resultados tanto a favor⁽¹⁻³⁾ como en contra⁽⁴⁾ de esa teoría (teoría de la higiene).

Los autores plantean que microbios específicos en la microflora comensal intestinal son más importantes que infecciones esporádicas en la prevención de la enfermedad atópica. La microflora gastrointestinal promueve procesos potencialmente antialérgicos, probablemente siendo el mayor contrarregulador postnatal del sistema inmune desviado hacia T-Helper-2 en fetos y neonatos. Consecuentemente los microbios comensales gastrointestinales son el estímulo más grande y precoz para el desarrollo del tejido linfoide asociado al intestino.

El universo eran las familias residentes en Turku, capital de la provincia Finlandia occidental, con antecedentes de enfermedad atópica (eczema atópico, rinitis alérgica o asma) de uno o más de sus integrantes (padre, madre, o algún hijo). Se randomizaron, en forma antenatal, 159 madres para recibir 2 cápsulas de placebo o 1×10^{10} unidades formadoras de colonias (UFC) de *Lactobacillus GG*, diariamente por 2-4 semanas antes de la fecha de parto esperada. Después del nacimiento las madres con lactancia materna podían seguir tomando las cápsulas, o de otra manera, los niños las recibirían. Se administraron por 6 meses desde el nacimiento.

Los niños se examinaron durante el periodo neonatal, a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses. El resultado a medir es la presencia o no de eczema atópico crónico recidivante a los 2 años de edad. Durante las evaluaciones se realizó historia clínica, examen físico dirigido; prick test cutáneo a los 6, 12 y 24 meses; IgE total y específica al RN (sangre de cordón), 3, 12 y 24 meses.

Para el análisis estadístico se estimó una frecuencia anticipada de enfermedad atópica en el grupo placebo del 50%, un error α de 5%, potencia 80%, considerando significativa una reducción del 25% del eczema atópico entre un grupo y otro. Esto se traduce en al menos 56 individuos en cada grupo.

Se realizó análisis por protocolo, en donde hubo un 17% de pérdida de los pacientes por no asistencia a todos los controles, quedando el grupo control y el de estudio con 68 y 64 pacientes, respectivamente. Los datos se analizaron a través de promedios con 95% de intervalo de confianza (IC), media geométrica con el 95% de IC luego de transformación logarítmica. Se compararon los resultados con prueba t para grupos no pareados, prueba X^2 para comparación de proporciones, riesgo relativo (RR) y número necesario a tratar (NNT). Un $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

Las características generales fueron similares entre ambos grupos. A los 2 años se diagnosticó un 35% de eczema atópico y la frecuencia del eczema se redujo a la mitad en los lactantes de 2 años que recibieron probióticos v/s grupo placebo (23% v/s 46%; RR 0,51 con IC 0,32-0,84; $p:0,008$). El NNT fue de 4,5. No hubo diferencias significativas en la intensidad del eczema entre los grupos (evaluado por el score SCORAD, para dermatitis atópica). Tampoco hubo diferencias en los resultados del prick test, niveles de IgE total ni específica.

Análisis Crítico

1. Definición Universo y procedimiento de muestreo: Sí está definido el universo, ya que eran las familias con antecedentes de enfermedad atópica (eczema atópico, rinitis alérgica o asma) de uno o más de sus integrantes (padre, madre, o algún hijo).
2. ¿Hay una hipótesis claramente planteada o al menos fácilmente extraíble del texto?: Sí.
3. ¿Se expresa cuál fue el procedimiento de asignación al azar? No, ya que se menciona una randomización por "computador" y no cuál fue específicamente la manera de randomizar.
4. ¿Se estableció el nivel de error alfa?: Sí
5. ¿Se estableció de nivel de error beta del estudio y por lo tanto su poder?: Sí
6. ¿Se planteó una diferencia clínicamente importante de detectar? ¿Es razonable?: La diferencia del 25% es exagerada, ya que en estudios clínicos una diferencia del 15% ya es significativa.
7. ¿Se determinó el tamaño de la muestra a estudiar? ¿Es apropiado?: Sí y es apropiado.
8. ¿Se expresa con claridad la estadística a aplicar a los resultados?: Sí.
9. ¿Los resultados fueron analizados empleando la estadística propuesta en la sección material y métodos?: Sí.
10. ¿La estadística propuesta es apropiada a la naturaleza de la variables en la investigación?: Sí, ya que se usó la media geométrica luego de transformación logarítmica para los resultados con valores absolutos pequeños (IgE total y específica).
11. ¿Los datos proporcionados en la sección de resultados permiten que el lector reproduzca los cálculos y los verifique?: Sí, concordando el 100% de ellos.

Conclusiones Análisis Crítico

Es un estudio prospectivo, controlado por placebo, con una metodología estadística criticable en algunos aspectos, ya que no nos permite tener resultados absolutamente confiables. De todas maneras, se puede apreciar que aparentemente la introducción precoz (antenatal) de probióticos podría tener un efecto protector en la aparición de eczema atópico en niños de 2 años.

Referencias

1. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347: 1792–96.
2. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77–79.
3. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000; 320: 412–17.
4. Paunio M, Heinonen OP, Virtanen M, Leinikki P, Patja A, Peltola H. Measles history and atopic diseases: a population-based cross-sectional study. *JAMA* 2000; 283: 343–46.

Dra. Carolina Lizama Delucchi

Hospital Roberto del Río
Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil
Campus Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile