

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

Artículos Valorados Críticamente

***Lactobacillus reuterii* podría reducir las agudizaciones pulmonares en la fibrosis quística**

Molina Arias M¹, Ortega Páez E²

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

²CS Maracena. Distrito metropolitano. Granada (España).

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

Palabras clave en inglés: therapy; probiotics; cystic fibrosis.

Palabras clave en español: tratamiento; probióticos; fibrosis quística.

Fecha de recepción: 2 de febrero de 2014 • **Fecha de aceptación:** 28 de abril de 2014

Fecha de publicación del artículo: 18 de junio de 2014

Evid Pediatr.2014;10:42.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ortega Páez E, Molina Arias M. *Lactobacillus reuterii* podría reducir las agudizaciones pulmonares en la fibrosis quística. Evid Pediatr. 2014;10:42.

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=2014;10:42>

©2005-14 • ISSN: 1885-7388

Lactobacillus reuterii podría reducir las agudizaciones pulmonares en la fibrosis quística

Molina Arias M¹, Ortega Páez E²

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

²CS Maracena. Distrito metropolitano. Granada (España).

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

Referencia bibliográfica: Di Nardo G, Oliva S, Menichella A, Pistelli R, De Biase RV, Patriarchi F, et al. *Lactobacillus reuteri* ATCC55730 in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:81-6.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: *Lactobacillus reuterii* reduce el número de agudizaciones respiratorias y de episodios de infecciones respiratorias de vías altas en pacientes con fibrosis quística con afectación pulmonar leve-moderada.

Comentario de los revisores: aunque el *Lactobacillus reuterii* parece reducir las agudizaciones respiratorias en los pacientes con fibrosis quística, queda por determinar el tiempo del efecto, la cepa y la eficacia sobre la función pulmonar a largo plazo.

Palabras clave: tratamiento; probióticos; fibrosis quística.

Lactobacillus reuterii could reduce pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis

Abstract

Authors' conclusions: *Lactobacillus reuterii* reduces pulmonary exacerbations and episodes of otitis in patients with cystic fibrosis with mild-to-moderate lung disease.

Reviewers' commentary: although *Lactobacillus reuterii* seems to reduce respiratory exacerbations in patients with cystic fibrosis, it remains to be determined how long the effect last, which the most adequate strain is, and what its effectiveness on lung function over time is.

Keywords: therapy; probiotics; cystic fibrosis

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar el efecto de *Lactobacillus reuterii* (LR) sobre las tasas de reagudizaciones pulmonares, y de infecciones respiratorias y digestivas en pacientes con fibrosis quística (FQ).

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

Emplazamiento: Centro Regional de Fibrosis Quística de la Universidad de Roma.

Población de estudio: se incluyen 61 pacientes ambulatorios con FQ con una media de edad de 17,5 años (intervalo de 6 a 29 años) durante un periodo de

24 meses. Todos presentaban FQ con afectación leve-moderada, con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) superior al 70% del predeterminado del basal para su talla y en ausencia de tratamiento con corticoides, antiinflamatorios, antileucotrienos y estabilizadores de membrana. Se excluyeron aquellos con historia en los dos meses previos de agudización o infección pulmonar, cambios en el tratamiento o hemoptisis, al igual que los colonizados por *Burkholderia cepacia* o micobacterias.

Intervención: los participantes fueron aleatorizados mediante asignación de bloques permutados a un grupo de intervención (GI), que recibió cinco gotas al día (10^{10} unidades formadoras de colonias) de LR, o a un grupo control (GC), al que se administró un placebo.

bo indistinguible de la formulación de probiótico empleada en el GI. La duración de la intervención fue de seis meses.

Medición del resultado: las variables principales de resultado fueron el número de agudizaciones pulmonares y de ingresos por esta causa, el número de infecciones respiratorias altas y gastrointestinales. Se consideró agudización pulmonar el aumento de síntomas y secreciones respiratorias que precisó antibioterapia oral o intravenosa. Se consideró infección gastrointestinal la presencia de más de tres deposiciones líquidas durante 24 horas. Para el estudio de asociación de las variables se utilizaron las pruebas de t-Student y chi-cuadrado.

Como variables secundarias, se determinaron los cambios cualitativos y cuantitativos de la bacteriología en esputo inducido con suero salino hipertónico, el valor del VEFI tras broncodilatador, la calprotectina fecal medida por ELISA y los valores de interleucina 8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en esputo inducido.

Resultados principales: treinta pacientes recibieron probiótico y 31 placebo, interrumpiéndose el estudio por falta de pacientes que cumplieren los criterios de inclusión. Ambos grupos fueron comparables al inicio del estudio. Se observó una disminución en el número de agudizaciones pulmonares en el GI frente al GC, con una *Odds ratio* (OR) de 0,06 (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 0 a 0,40), así como en el número de infecciones respiratorias altas (solo se observaron otitis) (OR: 0,14; IC 95: 0 a 0,96).

No hubo diferencias en el número y la duración de los ingresos por agudización entre los dos grupos. Tampoco hubo diferencias significativas en el número de infecciones gastrointestinales, en el análisis bacteriológico del esputo, en los parámetros de función respiratoria ni en los niveles de calprotectina fecal, IL-8 y TNF.

Conclusión: LR reduce el número de agudizaciones respiratorias y de infecciones respiratorias altas en pacientes con FQ con afectación pulmonar leve-moderada.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: no consta.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la FQ es una enfermedad de transmisión autosómica recesiva causada por una anomalía de la proteína CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductan-*

ce regulator), cuya consecuencia es el espesamiento de las secreciones pancreáticas, pulmonares, biliares e intestinales¹. Esto produce, por medio de infecciones recurrentes pulmonares, un daño irreversible del parénquima que limita la supervivencia. Se ha descrito inflamación intestinal permanente en estos pacientes y que esta se podría disminuir por el uso de probióticos², que junto con el uso repetido de antibióticos aumentarían la permeabilidad intestinal¹. Existen antecedentes de un estudio piloto previo donde el uso de probióticos (*Lactobacillus GG*) disminuyó las agudizaciones pulmonares³. El estudio que comentamos intenta aportar más evidencia a este respecto.

Validez o rigor científico: el estudio es de buena calidad. Se define claramente la población de estudio (pacientes con FQ) mediante criterios claros de inclusión y exclusión. La intervención (uso de LR) está claramente detallada, así como las variables de resultado primarias y secundarias. Existe una adecuada aleatorización con ocultación de la secuencia tanto en los investigadores como en los pacientes. El seguimiento de los sujetos participantes es completo en los dos grupos de tratamiento y el análisis de los datos es correcto, expresado por medidas de impacto; sin embargo, los autores no especifican ningún método de control del seguimiento, lo cual podría sesgar los resultados. Aunque los autores no reclutaron el tamaño muestral *a priori* calculado (35 pacientes por grupo), esto no compromete la validez del estudio, puesto que la diferencia de riesgo encontrada (33,6%) es similar a la fijada *a priori* (35%). Existen dudas del número exacto de pacientes analizados respecto a las variables secundarias, podría ser que las diferencias significativas no encontradas se debieran a la escasa potencia de las pruebas estadísticas realizadas.

Importancia clínica: según los autores, en el GI hubo un 33,6% (reducción del riesgo absoluto*) menos de agudizaciones pulmonares respecto al GC y se necesitó tratar a tres pacientes con FQ para que uno no presentara agudización respiratoria (número necesario a tratar [NNT]: 3). La magnitud del efecto parece importante, pero desde el punto de vista clínico es moderada, ya que habría sido deseable un resultado más crítico, como la mejoría en la función respiratoria o en los parámetros de inflamación, datos que no mostraron significación estadística. Un ensayo clínico cruzado de escaso tamaño muestral con otro probiótico (*Lactobacillus GG*) frente a solución de rehidratación oral mostró una disminución muy modesta de las agudizaciones pulmonares en FQ (diferencias de medianas de 1) y mejoría de la función pulmonar (3,6 frente a

* Datos calculados por los revisores a partir de los datos originales.

0,9%)³. Otro estudio realizado en adultos, observacional, longitudinal con varios probióticos, encontró una disminución de las agudizaciones respiratorias comparado con los dos años previos, sin cambios en la función pulmonar⁴. En ninguno de estos trabajos parecen existir riesgos añadidos para los pacientes.

Aplicabilidad en la práctica clínica: según los resultados de este ECA, existe una disminución de las agudizaciones respiratorias en pacientes con FQ y aunque nuestros pacientes no difieren de los descritos en este trabajo, no queda claro durante cuánto tiempo permanece el efecto, si la cepa elegida (LR) es la mejor y, lo más importante, si dado precozmente podría retrasar el deterioro de la función pulmonar inherentes a estos pacientes. Se necesitan estudios de alta calidad metodológica (ECA) con un tamaño muestral adecuado para resolver estas dudas.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Infante Pina D, Redecillas Ferreiro S, Torrent Vernetta A, Segarra Cantón O, Maldonado Smith M, Gartner Tizziano L, et al. Optimización de la función intestinal en pacientes con fibrosis quística mediante la administración de probióticos. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:501-5.
2. Bruzzese E, Raia V, Gaudiello G, Polito G, Buccigrossi V, Formicola V, et al. Intestinal inflammation is a frequent feature of cystic fibrosis and is reduced by probiotic administration. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:813-9.
3. Bruzzese E, Raia V, Spagnuolo MI, Volpicelli M, De Marco G, Maiuri L, et al. Effect of Lactobacillus GG supplementation on pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Clin Nutr*. 2007;26:322-8.
4. Weiss B, Bujanover Y, Yahav Y, Vilozni D, Fireman E, Efrati O. Probiotic supplementation affects pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:536-40.