

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE MEDICINA**



**PROBIÓTICOS PARA DERMATITIS ATÓPICA EN MENORES DE 18 AÑOS.
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS.**

Presentado Por:

**JENNIFER ROXANA MEJÍA GRACIAS
CLAUDIA MARÍA MEJÍA QUINTANILLA
FÁTIMA ROCÍO MEDRANO VÁSQUEZ**

**Para optar al título de:
DOCTORA EN MEDICINA**

Asesor:

DR. MARIO ERNESTO MORENO RETANA

**Ciudad Universitaria “Dr. Fabio Castillo Figueroa”, El Salvador,
octubre, 2022**

A U T O R I D A D E S D E L A U N I V E R S I D A D

MsC. Roger Armando Arias Alvarado
RECTOR

Dr. Raúl Ernesto Azcúnaga López
VICERECTOR ACADÉMICO

Ing. Juan Rosa Quintanilla
VICERECTOR ADMINISTRATIVO

Ing. Francisco Antonio Alarcón Sandoval
SECRETARIO GENERAL

AUTORIDADES DE LA FACULTAD

MsC. Josefina Sibrián de Rodríguez
DECANA

Dr. Saúl Díaz Peña
VICEDECANO

Licda. Aura Marina Miranda de Arce
SECRETARIA

Dr. Rafael Antonio Monterrosa Rogel
DIRECTOR DE ESCUELA DE MEDICINA

A G R A D E C I M I E N T O S

Agradezco (...)

A Dios por darme la posibilidad de elegir cada uno de los caminos que me han traído hasta aquí.

A la ciencia por brindarme cada una de las herramientas que han hecho posible esta investigación.

A la medicina por abrirme las puertas a un mundo lleno de secretos que ha sido el crisol de mi espíritu científico.

Y a cada uno de los investigadores que me preceden por colocar las bases sobre las que se edifica este trabajo.

Jennifer Roxana M. Gracias

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a Dios por haberme brindado la oportunidad de estudiar Doctorado en medicina, y a toda mi familia por haberme apoyado a lo largo de estos ocho años de carrera.

Agradecer a la Universidad de El Salvador por fomentar el trabajo de investigación, Agradezco profundamente a todos esos docentes que me acompañaron a lo largo de este proceso, quienes me guiaron y forjaron como una profesional integra en mi área. Agradezco a mis compañeros, quienes jamás me trataron como alguien especial debido a mi edad, al contrario, siempre me brindaron el apoyo incondicional frente a cada evaluación de la vida.

Claudia María Mejía Quintanilla

A G R A D E C I M I E N T O S

Este proyecto lo dedico a mi madre por su apoyo incondicional, a mis compañeras de trabajo por su apoyo, motivación en la elaboración de este, persistencia y dedicación en este trabajo de investigación.

Fátima Rocío Medrano Vásquez

CONTENIDO

RESUMEN.....	x
INTRODUCCIÓN.....	xii
OBJETIVOS.....	15
General.....	15
Específicos.....	15
MARCO TEÓRICO.....	16
Descripción de la condición.....	16
Dermatitis atópica.....	16
Descripción de la intervención:.....	22
Probióticos.....	22
Cómo podría funcionar la intervención.....	23
Mecanismo de acción de los probióticos.....	23
Por qué es importante hacer esta revisión.....	25
METODOLOGÍA.....	27
Criterios de inclusión de estudios:.....	27
Tipos de estudios.....	27
Tipos de participantes.....	27
Tipos de intervenciones.....	27
Criterios de exclusión de estudios:.....	27
Tipo de medida de desenlace.....	28
Pregunta de revisión.....	29
Técnicas de obtención de información.....	29
Método de búsqueda para la identificación de estudios.....	29

Búsquedas electrónicas	29
Búsqueda de otros recursos.....	30
Recogida y análisis de dato.....	31
Selección de estudios.....	31
Extracción y gestión de datos	32
RESULTADOS	39
Descripción de los estudios.....	39
Resultados de la búsqueda	39
Estudios incluidos.....	39
Estudios excluidos	40
Riesgo de sesgo en los estudios incluidos	40
Efectos de las intervenciones.....	41
DISCUSIÓN	45
CONCLUSIONES	48
RECOMENDACIONES.....	49
BIBLIOGRAFÍA.....	51
ANEXOS	60
Tabla 1. Fases clínico-evolutivas y manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica	60
Tabla 2. Criterios diagnósticos para Dermatitis Atópica Hanifin y Rajka (1980), modificados en 1997 por The Joint Task Force on Practice Parameters. (AAAAI, ACAAI, JCAAI).....	61
Tabla 3. Resumen de los resultados.....	62
Figura 1. Gráfico riesgo de sesgo.....	65
Figura 2. Resumen "Riesgo de sesgo"	66

Figura 3. Comparación 1.1 Probiótico versus placebo, Resultado 1.1 Puntuación global de la gravedad de la DA (SCORAD total) al final del tratamiento	66
Figura 4. Comparación 1.1 Probiótico versus placebo, Resultado 1.2 Puntuación global de la gravedad de la DA (SCORAD total) al final del tratamiento - Análisis de sensibilidad – Imputación de medias	67
Figura 5. Comparación 1.1 Probiótico versus placebo, Resultado 1.3 Puntuación global de la gravedad de la DA (SCORAD total) al final del tratamiento - estratificado por probiótico - número de probióticos	67
Figura 6. Comparación 1.1 Probiótico versus placebo, Resultado 1.4 Concentraciones plasmáticas de IgE total [Log (IU/mL)].....	68
Figura 7. Comparación 1.1 Probiótico versus placebo, Resultado 1.5 Puntuación global de la gravedad de la DA (SCORAD total) al final del tratamiento - estratificado por tiempo de intervención	68
Figura 8. Comparación 1.1 Probiótico versus placebo, Resultado 1.6 Puntuación global de la gravedad del eccema (SCORAD total) al final del tratamiento, estratificada por la gravedad de DA.)	69
Apéndice 1. Estrategia de búsqueda de CENTRAL (The Cochrane Library).....	69
Apéndice 2. Estrategia de búsqueda de MEDLINE a través de PubMed.....	70
Apéndice 3. Estrategia de búsqueda de EMBASE a través de OVID	71
Apéndice 4. Estrategia de búsqueda de EBSCO CINAHL.....	72
Apéndice 5. Formulario de obtención de datos.....	75
Apéndice 6. Diagrama de flujo PRISMA 2020.....	93
Apéndice 7. Características de los estudios incluidos	94
Apéndice 8. Características de los estudios excluidos	125

R E S U M E N

La dermatitis atópica (DA) es una afección inflamatoria crónica común de la piel. Recientemente los probióticos han mostrado efectos beneficiosos en DA, por lo que se han propuesto como un tratamiento eficaz para la dermatitis atópica, sin embargo, aún existe discrepancia sobre sus verdaderos efectos. Por ello esta revisión pretende evaluar los efectos de los probióticos para el tratamiento de DA en menores de 18 años.

De Julio a septiembre de 2022 se realizaron búsquedas en el Registro Especializado Cochrane de Piel, CENTRAL, MEDLINE, CINAHL EBSCO y LILACS. Para identificar estudios adicionales, también se realizaron búsquedas en registros de ensayos clínicos de estudios en curso y no publicados, y se exploraron listas de referencias de estudios incluidos relevantes, así como revisiones y metaanálisis. No hubo restricciones de idioma o fecha de publicación.

Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados de probióticos (microorganismos vivos o muertos ingeridos por vía oral) comparados con placebo como tratamiento de DA diagnosticado por un médico.

Dos autores evaluaron de forma independiente la calidad de los ensayos y extrajeron los datos. Se obtuvo información adicional a partir de los ensayos y la calidad de la evidencia para los desenlaces clave se evaluó mediante GRADE.

Se incluyeron 10 ensayos con 755 pacientes. Los estudios se llevaron a cabo principalmente en Europa. Reclutaron a pacientes menores de 18 años. En general, los estudios representaban bajo riesgo de sesgo en los procesos de secuencia, cegamiento, seguimiento e informe, pero hubo alguna evidencia de riesgo incierto del ocultamiento de la asignación en la mayoría de los ensayos.

Existe evidencia de calidad moderada de que los probióticos probablemente logran poca o ninguna mejoría en la gravedad de la DA (IC del 95%: -7,07; -1.99; $p = 0,01$). Según 9 estudios la mejoría en la gravedad de la DA es más frecuente con probióticos combinados que solos, con una diferencia de media de -17.35 y de -3.81, respectivamente. Solamente 2 estudios midieron la calidad de vida, 1 estudio midió eventos adversos y 1 estudio midió efectos secundarios. No se evidenció disminución de la concentración plasmática de IgE total en el tratamiento con probióticos, sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo.

Es probable que los probióticos reduzcan la gravedad de la DA en pacientes menores de 18 años, pero tal disminución no sea importante. Existe incertidumbre sobre los efectos de los probióticos en la mejoría de la calidad de vida, las concentraciones de IgE plasmática y los posibles efectos adversos.

INTRODUCCIÓN

La dermatitis o eccema es un grupo de enfermedades que comparten características clínicas, cuya manifestación principal es el prurito, que además se acompaña de lesiones que incluyen eritema, edema, vesiculación, exudación, costras, descamación o liquenificación.

Los eczemas, actualmente suelen clasificarse con fines didácticos, de acuerdo con la etiología y al cuadro clínico individual. Esta clasificación incluye el de dermatitis atópica o eccema tópico. (1)

La dermatitis atópica, posteriormente descrita como DA, es también conocida como neurodermatitis diseminada infantil, prurigo de Besnier, eccema del lactante, eccema atópico o eccema endógeno. Es una enfermedad crónica, inflamatoria y recidivante de la piel, la cual se caracteriza por prurito intenso, piel seca, inflamación y en ocasiones de eccema. La DA afecta a todas las razas y más frecuentemente a las mujeres. (2)

Alrededor del 60% de los casos son diagnosticados en el primer año de vida y está relacionada con alteraciones en la calidad de vida del paciente y su familia. Se estima que el 10 al 15% de los pacientes atendidos en consulta dermatológica tienen menos de 16 años siendo el diagnóstico más frecuente individual la dermatitis atópica. (3)

La DA es una de las patologías dermatológicas más comunes en los niños, con una prevalencia que varía entre el 5 y 20% en la primera década de la vida. (4)

El manejo de la dermatitis atópica incluye: enfoque no farmacológico, junto con modalidades farmacológicas locales y sistémicas; siendo este tratamiento sintomático y de sostén, que incluye corticosteroides, inmunomoduladores, antimicrobianos y antihistamínicos, además del uso de terapias y enfoques

complementarios, como intervenciones ambientales, dietéticas y educativas. (5)
(6) (7)

Sin embargo, en las últimas décadas se ha propuesto como alternativa a la terapia para el manejo y la prevención de dermatitis atópica el uso de probióticos.

Se desconoce estudios publicados en El Salvador que sean de conocimientos a la población general o a la comunidad científica. Sin embargo, según el informe de Causas más frecuentes de Consulta Ambulatoria atendidas en la Red de Establecimientos de Salud del MINSAL según Lista Internacional de Enfermedades de la CIE-10 en El Salvador, las consultas por enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo representan la novena causa de consulta en Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, con un total de 102,729 consultas del periodo de enero a septiembre de 2021, encontrándose entre las primeras 10 causas de consulta para todas las edades en ambos sexos. Este diagnóstico asciende en la lista ubicándose en el tercer lugar en niños menores de un año para ambos sexos con 9,915 consultas, y en cuarto lugar en niños menores de 5 años, según últimos datos publicados por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (8)

A pesar de la diversidad terapéutica disponible en la actualidad ningún medicamento por sí mismo ha demostrado alivio en la mayoría de los síntomas, surgiendo el interés de la población científica por desarrollar terapias naturales que sean seguras y eficaces. Recientemente los probióticos han mostrado efectos beneficiosos en DA, por diversas vías fisiopatológicas de la enfermedad, siendo una opción natural, comparado con terapias convencionales. (9)

Se ha hecho énfasis sobre el rol de los probióticos en la modulación de la microflora intestinal, y en consecuencia en la regulación de la respuesta inmunitaria. Sin embargo, es difícil de comparar el resultado de los estudios acerca del tema, por diferencias en el diseño, dosis de probióticos, tipo de cepa

y duración de la terapia, existiendo discrepancia entre la efectividad del uso de los probióticos en la terapia de DA.

Tradicionalmente se han utilizado los corticosteroides en el tratamiento del DA conociendo sus beneficios en la disminución de las lesiones de DA; sin embargo, recientemente se han sugerido los probióticos como terapia innovadora contra dicha enfermedad proponiendo la modulación de la respuesta inmune, por eso: ¿Será de mayor efectividad el uso de probióticos en la disminución de la gravedad en la dermatitis atópica mediante el puntaje SCORAD en menores de 18 años?

OBJETIVOS

General

Evaluar la eficacia del uso de probióticos para disminuir la gravedad de dermatitis atópica en pacientes menores de 18 años.

Específicos

- Valorar la eficacia del uso de probióticos para disminuir la gravedad de dermatitis atópica mediante la disminución del puntaje SCORAD en pacientes menores de 18 años.
- Valorar las posibles mejoras en la calidad de vida al final del tratamiento activo medidos mediante el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI).
- Determinar qué cepas de probióticos son más efectivas en la disminución de la gravedad de dermatitis atópica en menores de 18 años.
- Comparar los efectos del uso de probióticos en relación con diferentes esquemas de intervención (combinados o solos) en pacientes con DA de 0 a 18 años.
- Comparar los efectos del uso de probióticos en relación con el tiempo de intervención en pacientes diagnosticados con DA de 0 a 18 años.
- Comparar los efectos del uso de probióticos en cada una de las fases de la dermatitis atópica (fase del lactante, del preescolar y del adulto/adolescente), en pacientes diagnosticados con DA de 0 a 18 años.

MARCO TEÓRICO

Descripción de la condición

Dermatitis atópica

Generalidades

La dermatitis atópica (DA) también conocida como eccema atópico, es una enfermedad inflamatoria que presenta una evolución crónica¹ y recidivante, caracterizado por brotes agudos de piel eccematosa y seca, asociada comúnmente con otras manifestaciones atópicas como rinitis alérgica, asma, alergia alimentaria y conjuntivitis alérgica. (10) (11) (12) (13)

Es la enfermedad de la piel más común en niños, puede afectar de 15% hasta 30% de los niños. (10) (12) (14) En cambio en los adultos afecta únicamente del 1 al 10%. (10) (13) Usualmente aparece durante la infancia temprana y la niñez, pero puede persistir o comenzar en la vida adulta (11).

Los patrones característicos de distribución y morfología de las lesiones varían con la edad del paciente (11). La DA afecta típicamente la cara, el cuello y las zonas de flexión. La afectación de las zonas de flexión es más común en pacientes con DA de inicio temprano y un curso crónico persistente, mientras que la afectación extensora parece ser más común en bebés. La afectación facial es frecuente no solo en niños y lactantes, sino también en adolescentes y adultos. (15)

Los síntomas de la dermatitis atópica, así como las exigencias del tratamiento, a menudo contribuyen a un impacto significativo en la calidad de vida (CdV) del paciente. Este deterioro de la calidad de vida también puede extenderse a los cuidadores, parejas y familiares cercanos de los pacientes con dermatitis atópica. (16)

Factores de riesgo

La alteración de los mecanismos inmunes, que deriva en aumento de la colonización por *Staphylococcus aureus* de la piel de los pacientes con DA, la presencia de sensibilidad alimentaria y alergias, factores genéticos como pérdida de la función del gen que codifica la proteína filagrina, crucial en la integridad de la barrera de la piel, el deterioro de la función de barrera de la piel, factores ambientales tales como el clima, el entorno urbano versus rural, la dieta, la lactancia y el momento del destete, la obesidad y el ejercicio físico o el humo del tabaco y la contaminación, se consideran factores de riesgo para la aparición de DA. (17) (18) (19)

Epidemiología

La incidencia de la DA ha aumentado de 2 a 3 veces en los países industrializados desde la década de 1970, estudios basados en la población de los Estados Unidos sugieren que la prevalencia es de alrededor del 10,7 % para los niños y del 7,2 % para los adultos. Puede ocurrir a cualquier edad. Aproximadamente el 60 % de los pacientes desarrollan la enfermedad en el primer año de vida y el 90 % dentro de los primeros 5 años de vida. (4) (10) La DA se puede presentar en sujetos de todas las edades, pero es mucho más frecuente en niños, comúnmente se resuelve cuando el niño llega a la edad adulta; sin embargo, aproximadamente entre el 10 % y el 30 % de los pacientes seguirán teniendo síntomas de la enfermedad. (10)

Se estima que entre el 5 y el 30% de las consultas efectuadas en Pediatría de Atención Primaria se deben a problemas dermatológicos y que alrededor del 10-15% de los pacientes atendidos en las consultas de Dermatología es menor de 16 años, siendo la DA el diagnóstico individual más frecuente, con una prevalencia de entre un 6 y un 15% en España. (20)

Etiopatogenia

Predisposición genética

El principal factor genético conocido es la mutación del gen de la filagrina (FLG), la cual se encarga de la agregación y compactación de los filamentos intermedios de queratina. (21) La historia familiar de enfermedad predispone de tal manera que, si está afectado un progenitor, la prevalencia se estima en un 60%, y con ambos progenitores la prevalencia alcanza un 80%. Hay mayor asociación si la afectada es la madre, sobre todo si presenta manifestaciones graves de atopía. (17)

Disfunción de la barrera cutánea

La piel especialmente seca y permeable de los atópicos facilita la penetración de múltiples alérgenos, irritantes y patógenos del medio ambiente. Se estima que la piel dañada por el eccema tiene un 30% menos de ceramidas y estas son de cadena más corta. (22) La disfunción de la barrera cutánea se reconoce como fundamental para el inicio y la progresión de la dermatitis atópica. (23) (24)

Inflamación persistente de la dermis

Existen estudios que sugieren que la activación de los linfocitos T en la DA es bifásica, con infiltrado inflamatorio inicialmente de predominio TH2 y de forma tardía TH1. (24)

En los pacientes atópicos existe una predisposición a mantener respuestas Th2, con desarrollo de respuestas frente a antígenos inadecuados, como alérgenos ambientales, superantígenos bacterianos y autoantígenos epidérmicos. (25) Presentan un defecto específico cutáneo de las respuestas inmunes (respuestas defectuosas de inmunidad celular retardada, defectos en la respuesta de linfocitos T citotóxicos, etc.) no asociado a inmunosupresión sistémica. Las células de Langerhans también presentan un incremento en su número y

actividad como células presentadoras de antígeno en las zonas de piel afectada, activando las células T y liberando IgE. (24) (25)

La patogenia de la DA es complicada y multifactorial. Aunque la etiología de la DA sigue sin entenderse por completo, estudios recientes han proporcionado una mayor comprensión de la fisiopatología de la DA, demostrando que la interacción entre la predisposición genética, la disfunción inmunitaria y los factores de provocación ambientales contribuyen a su desarrollo. Los antígenos derivados del microbiota cutáneo se presentan a las células T por medio de células de Langerhans o células dendríticas, desencadenando cascadas inflamatorias mediadas por células T. Las citocinas Th2 elevadas alteran la expresión de péptidos antimicrobianos, lo que agrava las infecciones cutáneas. Las citocinas producidas por los queratinocitos activan los mastocitos, las células Th1 y las células Th2, lo que contribuye a la secreción de sustancias pruriginosas y citocinas inflamatorias, que inducen picor e inflamación. Además, los factores de virulencia derivados de patógenos, como la toxina α , dañan la barrera cutánea al promover la citotoxicidad en los queratinocitos, que junto con las respuestas inflamatorias mediadas por células Th1 y Th2 inducen la ruptura de la barrera. Esto exacerba aún más la disbiosis del microbiota y eventualmente empeora la infección cutánea. (14)

Diagnóstico clínico

El diagnóstico se basa exclusivamente en las características clínicas. Las características esenciales son el prurito, muchos pacientes muestran sequedad generalizada de la piel (xerosis) y lesiones eccematosas que pueden ser agudas, subagudas o crónicas. Las lesiones agudas se caracterizan por placas eritematosas difusas y papulovesículas supurantes. Las lesiones subagudas aparecen rojas, secas y escamosas. Las lesiones crónicas están mal delimitadas y tienen parches y placas descamativas con excoiación y liquenificación. (26)

La principal lesión en la dermatitis atópica es el eccema mal delimitado, acompañado de prurito intenso. Según el tiempo de evolución, las lesiones se clasifican en:

- Agudas: caracterizado por eritema, vesiculación, exudado, excoriación.
- Subagudas: que incluyen pápulas eritematosas, descamación, excoriación.
- Crónicas: en la cual se observa liquenificación, engrosamiento de la piel, pápulas fibróticas, aumento de pliegues. (24)

En la dermatitis atópica la distribución se caracteriza y varía según la edad. Se suele distinguir tres fases evolutivas (Ver Tabla 1):

Fase del lactante

Inicia entre los 2-6 meses, se caracteriza por lesiones agudas, papulovesiculosas, exudativas y formación de costras que se localizan a nivel del cuero cabelludo y región facial, de distribución predominantemente centrífuga. Puede extenderse hasta los 18 a 24 meses de edad. Puede continuar con la fase infantil.

Fase infantil

Se desarrolla entre los dos años y la pubertad. Esta fase presenta lesiones crónicas de predominio de flexión de las extremidades, cuello, muñecas y tobillos.

Fase del adulto

Incluye la adolescencia y adultez. Incluye nuca, caras laterales del cuello, dorso del pie y manos. Son menos frecuentes las lesiones papulovesiculosas. Habitualmente las lesiones no suelen perdurar en adultos mayores de 40 o 50 años. (4) (24) (27)

En la dermatitis atópica el diagnóstico se basa en una adecuada anamnesis y en las manifestaciones clínicas. En raras ocasiones se necesita de la realización de otros estudios complementarios como biopsia cutánea. Cuando estos sean

necesarios se utilizan generalmente en pacientes que no responden de forma adecuada al tratamiento.

El diagnóstico de dermatitis atópica es complejo, debido a que no existe un consenso estandarizado. En 1980 se crearon los criterios de Hanifin y Rajka, los cuales fueron modificados en 1997 por The Joint Task Force on Practice Parameters, estos se explican en la Tabla 2. Para realizar el diagnóstico se requiere al menos 3 criterios mayores y 3 criterios menores.

Existen escalas creadas con el fin de evaluar la gravedad de las lesiones. La más valiosa es el SCORAD que evalúa 3 aspectos:

1. Extensión, expresada como porcentaje de superficie corporal, afectada por la inflamación. Empleando la regla de 9. Incluye hasta 20%.
 2. Clínica y gravedad de las lesiones, se valoran 6 tipos de lesiones: eritema, edema/pápula, exudado/costra, excoriación, liquenificación y sequedad, puntuando de 0 a 3 cada una. Supone hasta el 60% del total.
 3. Síntomas subjetivos en los últimos 3 días: prurito y pérdida de sueño, utilizando una escala visual análoga del 0 al 10. Representa un 20% del total.
- (28)

$$\text{SCORAD} = \frac{A}{5} + \frac{7B}{2} + C$$

Se establecen tres grados:

- Leve: puntuación de 0 a 25.
- Moderado: puntuación de 25 a 50.
- Grave: puntuación mayor de 50. (29)

Tratamiento

El manejo y tratamiento para la DA incluye enfoques no farmacológicos (como humectantes, prácticas de baño, envolturas húmedas y fototerapia), junto con modalidades tópicas farmacológicas locales y sistémicas, que incluyen corticosteroides, inmunomoduladores, antimicrobianos y antihistamínicos, además del uso de terapias y enfoques complementarios, como intervenciones ambientales, dietéticas y educativas. (5) (6) (7)

Descripción de la intervención:

Probióticos

El término “microbiota microbiana normal” hace referencia a la población de microorganismos que habitan la piel y las membranas mucosas de personas normales y sanas. Las investigaciones han demostrado que la “microbiota normal” proporciona una primera línea de defensa contra los patógenos microbianos, ayuda a la digestión, desempeña un papel en la degradación de las toxinas y contribuye a la maduración del sistema inmunológico. (30)

Se evidenciado que la microbiota intestinal es importante en la protección contra la invasión de gérmenes patógenos, en el desarrollo del sistema inmune y en el mantenimiento de la integridad anatómica de la mucosa intestinal. Asimismo, se han establecido asociaciones entre una microbiota alterada o disbiosis y padecimientos como enfermedades autoinmunes y alergias, asma y dermatitis atópica. Las modificaciones en la dieta, el uso de antibióticos y probióticos, son las modalidades terapéuticas que permiten modificar, restaurar o corregir los estados de disbiosis. (31)

El término probiótico hace referencia a un preparado o a un producto que contiene cepas de microorganismos viables en cantidad suficiente como para alterar la microflora en algún compartimiento del huésped) por implantación o

colonización) y que produce efectos beneficiosos en dicho huésped. Según la OMS se define como microorganismos vivos, principalmente bacterias, no patógenas, utilizados en forma de suplemento alimenticio cuando son administrados en cantidad adecuada confieren un efecto beneficioso sobre la salud del huésped. (32) Generalmente un producto probiótico debería contener $>10^6$ - 10^8 CFU/g o $>10^8$ - 10^{10} UFC/dosis de células viables o cien a mil millones de unidades formadoras de colonias (UFC) por dosis. Estos microorganismos han sido reconocidos como organismos GRAS (Generally Recognized As Safe) y QPS (Qualified Presumption of Safety) por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Food Safety Authority (EFSA). (33)

Según la Asociación Científica Internacional para los Probióticos y Prebióticos, el espectro de los productos y preparaciones que pueden considerarse como probióticos es muy amplio y abarca desde fármacos probióticos, alimentos de usos médicos especiales con probióticos, alimentos probióticos, fórmulas infantiles a probióticos de administración no oral. (34)

Existen evidencias de que ciertas cepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* pueden influir en la regulación del sistema inmune a través de diferentes caminos. Dichos mecanismos están relacionados con la estabilización de la barrera intestinal, aumento del moco intestinal, aumento de TGF- β (Th3) e incremento de la diferenciación Th1, (35) todo lo cual puede resultar beneficioso en el manejo de la dermatitis atópica. Las cepas probióticas comúnmente usadas pertenecen a los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *E. coli* Nissle 1917 y *Saccharomyces boulardii*. (33)

Cómo podría funcionar la intervención

Mecanismo de acción de los probióticos

Los probióticos afectan el ecosistema intestinal al modular los mecanismos inmunológicos de la mucosa; (30) (31) interactúan con microorganismos

comensales o potencialmente patógenos; generan productos metabólicos finales, como ácidos grasos de cadena corta, y se comunican con las células del huésped utilizando señales químicas. (36)

Los mecanismos de acción implicados en el tratamiento de la dermatitis atópica incluyen: inducción a pH inferior a 4, inhibición del crecimiento de bacterias patógenas, producción de ácido láctico, disminución de la permeabilidad intestinal, aumento en la actividad de la lactasa, efecto competitivo en otras bacterias patógenas, e incremento en la producción de los linfocitos T helper con aumento de la inmunoglobulina A secretora. (37) (38)

La inmunoglobulina A es la clase predominante de anticuerpos en las secreciones de las mucosas del organismo como saliva, lágrimas, calostro, leche y secreciones respiratorias, gastrointestinales y genitourinarias. Esta evita que los patógenos invasores (virus y bacterias) penetren en el plasma, actuando como una barrera protectora; se une a los antígenos patógenos e impide que se instalen en las mucosas, previniendo a su vez proliferación de alérgenos y por consecuencia, dermatitis atópica. (39)

Durante los últimos años, muchos autores han sugerido una asociación entre la alteración de la función de barrera intestinal y el origen de la DA, (16) lo que sugiere una estrecha relación entre la alteración de la microbiota intestinal como la escasez de bacterias beneficiosas (*Bifidobacterium* y *Lactobacillus*) con el inicio y desarrollo de DA, datos que apoyan el consumo de probióticos como una alternativa eficaz para suplir estas bacterias y restaurar la disfunción intestinal. (17)

Los probióticos pueden estimular el sistema inmunológico incluyendo las células de respuesta innata presentes en la barrera celular. Por lo tanto, el uso de probióticos mejora las defensas del organismo al desencadenar una respuesta inmunitaria, según el estado patológico, y promover un equilibrio entre las

citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias que son secretadas por las células inmunitarias activadas. Por consiguiente, los probióticos actúan como un adyuvante no específico de la respuesta inmune innata. Hay evidencia de que los probióticos promueven la producción de algunas citoquinas, incluyendo IL-10, factor de crecimiento transformante (TGF)- β , IL-12 e INF- γ , que regulan la respuesta inmune y reducen la inflamación alérgica. (18) Lo cual contrarresta los mecanismos inmunológicos por medio de los cuales la respuesta inflamatoria mediada daña la barrera cutánea.

Por qué es importante hacer esta revisión

En los últimos años algunos autores han mencionado los efectos beneficiosos del uso de probióticos en diferentes patologías como la dermatitis atópica, el efecto de estos en el microbiota de los recién nacidos prematuros, en enfermedades alérgicas tanto en niños como adolescentes.

Es una terapia no invasiva, cuyos efectos adversos aún están en investigación, sus propiedades varían, a pesar del número creciente de estudios en los que se ha demostrado el efecto benéfico y seguro de los probióticos, es fundamental destacar que pueden tener efectos adversos graves, e incluso letales, en algunas poblaciones vulnerables, como las mujeres embarazadas, los pacientes inmunosuprimidos, con trasplantes o con alteraciones vasculares. (40) La terapia con probióticos es una opción que está empezando a implementarse, sin embargo no existe revisión sistemática que compruebe sus efectos beneficiosos y evalúe sus efectos y seguridad.

Por lo que, el uso de probióticos se considera importante como alternativa o coadyuvante en el manejo de la dermatitis atópica, siendo esta una patología de prevalencia e incidencia en la infancia que tiene repercusiones en la calidad de vida y afecta la edad adulta.

Por lo anterior, esta revisión sistemática permitirá esclarecer los efectos del uso de probióticos en la dermatitis atópica. Esto es relevante debido a que la dermatitis atópica es uno de los principales motivos de consulta, siendo el 50% de los casos diagnosticados durante los primeros dos años de vida. Lo que plantea la posibilidad de inicio de terapia con probióticos en los primeros años de vida.

Esta revisión sistemática busca aportar conocimiento acerca de la implementación de nuevas estrategias para disminuir la prevalencia e incidencia de dermatitis atópica, además evidencia acerca del uso o no de probióticos para mejorar y disminuir las lesiones atópicas y mejorar la calidad de vida del paciente y disminución de brotes, por lo que se investigan nuevos tratamientos cada día para el manejo de esta condición.

M E T O D O L O G Í A

Criterios de inclusión de estudios:

Tipos de estudios

Se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) que comparen la terapia con probióticos administrados por vía oral versus placebo, para disminuir la gravedad de la dermatitis atópica. Se incluyeron estudios independientemente de su idioma, fecha y estado de publicación. También se incluyeron ensayos con asignación al azar por bloques, cuando estuvieron disponibles.

Tipos de participantes

Se incluyeron todos los ensayos realizados en menores de 18 años, de cualquier sexo o etnia, con dermatitis atópica leve, moderada y severa, que fueron sido diagnosticados por un médico. El diagnóstico de DA se basó en los Criterios diagnósticos para Dermatitis Atópica de Hanifin y Rajka.

Tipos de intervenciones

Se incluyeron estudios en los que se utilizó la ingesta de probióticos solos o combinados por vía oral, sin combinar otro tipo de intervención, en dosis superior a 10^6 CFU/g o 10^8 UFC/dosis, con duración de la intervención de un mínimo de 4 semanas, sin restricciones de la prolongación de la intervención, en comparación con placebo.

Criterios de exclusión de estudios:

Se excluyeron:

Ensayos cruzados, ensayos que no incluían un grupo de comparación y aquellos que no eran ensayos controlados aleatorios de probióticos ingeridos por vía oral para el tratamiento de la dermatitis atópica.

Ensayos realizados en mayores de 18 años, o aun si incluían el grupo objetivo de esta revisión se excluyeron aquellos en los que los datos no se proporcionaron por separado y no haya una división precisa de los datos.

Ensayos que incluyeron sujetos diagnosticados con otras comorbilidades dermatológicas o sistémicas, y en quienes haya sido administrado tratamiento tópico o sistémico previo al inicio del estudio.

Ensayos que administraron probióticos combinados con otra intervención.

Tipo de medida de desenlace

Fue parte de los criterios de elegibilidad la medición del SCORAD en pacientes con DA. El resto de los resultados enumerados a continuación no fue parte de los criterios de elegibilidad para la inclusión.

Desenlaces principales

- Disminución en la gravedad de las lesiones dermatológicas medidas por el médico y/o investigadores, tomando como análisis clínico el puntaje final de SCORAD y cuando no esté disponible la diferencia entre los puntajes de SCORAD basal y final de seguimiento.
- Cambios en la calidad de vida al final del tratamiento activo medidos mediante el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI) o el Infant Dermatitis Quality Of Life (IDQOL).

Desenlaces secundarios

- Efectos secundarios y eventos adversos presentados durante el periodo de tratamiento activo.
- Disminución en las concentraciones plasmáticas de IgE total.
- Proporción de personas que experimentaron eventos adversos específicos relacionados con el tratamiento.
- Proporción de personas que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos.

Pregunta de revisión

El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la efectividad de los probióticos en el tratamiento de la dermatitis atópica en menores de 18 años. Para ello, la revisión sistemática propuesta responderá a las siguientes preguntas:

¿Será de mayor efectividad el uso de probióticos en la disminución de la gravedad en la dermatitis atópica en comparación con placebo mediante el puntaje SCORAD en menores de 18 años?

Técnicas de obtención de información

Método de búsqueda para la identificación de estudios

El objetivo fue identificar todos los ECA relevantes independientemente del idioma y estado de publicación (publicado, no publicado, en prensa o en curso).

Búsquedas electrónicas

Se realizaron búsquedas en el Registro Especializado del Grupo Cochrane de Piel (Cochrane Skin Group) (hasta septiembre de 2022) mediante los siguientes términos de búsqueda: ((atopic and (dermatitis or eczema)) or neurodermatitis or (eczema and (child* or infant*)) or (besnier* and prurigo)) AND (probiotic* or lactobacill* or bifidobacter* or lactococc* or saccharomyc* or (streptococcus and thermophilus) or (bacillus and subtilis) or (enterococcus and faec*) or (intestin* and (microflora or microbiotica))).

Se realizaron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) en la Biblioteca Cochrane mediante la estrategia del Apéndice 1.

Se realizaron búsquedas en MEDLINE (PubMed) (desde 1996 hasta septiembre de 2022) mediante la estrategia del Apéndice 2 y no se realizaron búsquedas en EMBASE debido a la dificultad de acceso.

Se realizaron búsquedas en CINAHL vía EBSCO host (desde el inicio hasta septiembre de 2022) (Apéndice 4)

Se realizaron búsquedas en LILACS (base de datos de información sobre ciencias de la salud de América Latina y el Caribe) (desde el inicio hasta septiembre de 2022).

Se combinó la estrategia de búsqueda de MEDLINE con la estrategia de búsqueda Cochrane altamente sensible, como la que contiene el *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, para identificar ensayos controlados aleatorios (ECA). (41)

Ensayos en curso

Se realizaron búsquedas de ensayos en curso en el metaRegistro de Ensayos Controlados en www.clinicaltrials.gov el 15 de septiembre de 2008, utilizando los términos " eccema", 'probiótico' y 'probióticos'.

Búsqueda de otros recursos

Listas de referencias

Se revisaron las bibliografías de los estudios incluidos y excluidos y las revisiones en busca de posibles referencias a ECA.

Literatura inédita

Se intentó establecer contacto con los investigadores designados para obtener más información sobre la naturaleza y el estado de los estudios identificados, sin embargo, no fue posible obtener información por este medio, ya que no se obtuvo respuesta.

Idioma

No impusimos ninguna restricción de idioma; sin embargo, fue necesario buscar traducciones durante esta revisión.

Recogida y análisis de dato

Selección de estudios

Después de fusionar los resultados de la búsqueda y eliminar los registros duplicados, se examinaron los títulos y resúmenes para seleccionar los informes relevantes. Dos autores (JG y CM) evaluaron los estudios identificados por la búsqueda bibliográfica de forma independiente, se excluyeron los estudios que no se refirieron a un ensayo controlado aleatorio de probióticos para el tratamiento de DA. Se recuperaron y examinaron el texto completo de los estudios seleccionados para verificar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad. Los mismos dos autores (JG y CM) evaluaron de forma independiente cada estudio para determinar si cumplía con los criterios de selección predefinidos. No se identificaron diferencias de opinión importantes entre los autores. Además, se utilizó la herramienta EPPI-Reviewer como apoyo para realizar la búsqueda, screening y extracción de datos.

Se incluyó el diagrama de flujo PRISMA en la revisión para documentar el proceso de selección. (42) (43) Además, se chequeó la lista de cotejo para verificar la validez de la revisión.

Extracción y gestión de datos

Dos autores (JG y FM) extrajeron los datos de forma independiente. No se identificaron diferencias de opinión importantes entre los autores. Utilizamos un formulario de recopilación de datos y lo usamos para resumir los ensayos (Ver Apéndice 5). Dos autores (JG y FM) verificaron e ingresaron los datos. Cuando los conjuntos de datos completos estaban disponibles de los autores del ensayo, se usaron dichos datos para calcular estadísticas de resumen como la media y la desviación estándar antes del ingreso de datos. No se recibió respuesta a las solicitudes de información de los autores de los estudios. Cuando los estudios presentaron figuras o gráficos sin incluir los datos numéricos adjuntos, se utilizó Plot Digitizer versión gratuita para obtener los resultados del gráfico escaneado. En los casos, en los que no estaba claro qué estadístico representaba, por ejemplo, cuando se informaba un valor medio con un número entre paréntesis, podría ser una DE o un error estándar (EE), se utilizó la calculadora de RevMan para verificar tal dato. Cuando los datos se informaron utilizando otros estadísticos en lugar de la media o la DE, se calcularon los estadísticos que se necesitaban. Se realizó imputación de los datos.

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Dos revisores (CM y FM) evaluaron de forma independiente cada estudio incluido mediante la herramienta RoB 2 Excel (disponible en riskofbiasinfo.org) de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos aleatorios. (44) Esta herramienta aborda seis dominios específicos, los cuales son: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos de resultados incompletos, informe selectivo y otros sesgos, idealmente pre especificada. Se completó una tabla de "Riesgo de sesgo" para cada estudio

elegible, los cuales se calificaron como riesgo "bajo", "incierto" o "alto" de sesgo. No se identificaron diferencias de opinión importantes entre los autores. No surgieron diferencias importantes de opinión, y no fue necesario que un tercer autor de la revisión arbitrara sobre la evaluación del riesgo de sesgo.

La evaluación del riesgo de sesgo incluyó lo siguiente.

- Método de generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección): se considera de bajo riesgo de sesgo si la secuencia de aleatorización resultó en una asignación imparcial a cualquiera de los grupos de estudio por parte de los investigadores ya grupos de estudio comparables.
- Método de ocultamiento de la asignación (sesgo de selección): considerado de "bajo riesgo" si estaba claro a partir de las publicaciones o la correspondencia con los autores del ensayo que los investigadores no podían anticipar la asignación al tratamiento de cada participante consecutivo del estudio. Por ejemplo, si la asignación del tratamiento la realizó un tercero, como un departamento de farmacia, se consideró que la ocultación de la asignación tuvo un bajo riesgo de sesgo.
- Cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de realización): se consideró de bajo riesgo si se encontró información adecuada para asegurar que el personal del estudio y los participantes no pudieran tener conocimiento de la intervención asignada.
- Cegamiento del evaluador de resultados (sesgo de detección): se consideró de bajo riesgo si se encontró información adecuada para excluir el conocimiento de la intervención asignada por parte de los evaluadores de resultados.
- Datos de resultado incompletos (sesgo de deserción): tasas consideradas de pérdidas durante el seguimiento en total y en cada grupo de estudio, junto con las razones de estas, y si los participantes se analizaron en los grupos a los que fueron asignados al azar originalmente (análisis de casos disponibles), si

se excluyó a algún participante de la asignación al azar y si se imputaron los datos de los participantes perdidos durante el seguimiento. Se consideró que el riesgo de sesgo era bajo cuando faltaban datos y los motivos de la falta de datos no podían tener una repercusión clínicamente relevante en el tamaño del efecto.

- Informe selectivo: se considera de bajo riesgo cuando se han informado todos los resultados predefinidos del estudio.
- Otro sesgo: considerado de bajo riesgo si no pudimos detectar otras fuentes de sesgo.

Los estudios con bajo riesgo general de sesgo se definieron como estudios en los que el proceso de asignación al azar estaba claro; el ocultamiento de la asignación fue claro y se realizó; los participantes, los médicos o los evaluadores de resultado estaban cegados; y no detectamos sesgo de deserción.

Medidas del efecto del tratamiento

Se calculó un efecto de tratamiento agrupado ponderado entre los estudios mediante un modelo de efectos aleatorios. Los resultados se expresaron como odds ratio (OR) e intervalos de confianza (IC) del 95% para los resultados dicotómicos y diferencia de medias (DM e IC del 95%) para los resultados continuos.

Se calculó un efecto de tratamiento agrupado ponderado entre los estudios mediante un modelo de efectos aleatorios. Los resultados se expresaron como odds ratio (OR) e intervalos de confianza (IC) del 95% para los resultados dicotómicos y diferencia de medias (DM e IC del 95%) para los resultados continuos.

Problemas de la unidad de análisis

Se considerará que el participante individual es nuestra unidad de análisis (unidad que se asignará al azar para comparar las intervenciones), es decir, el número de observaciones en un análisis debe coincidir con el número de

individuos asignados al azar. Se evaluará los estudios con múltiples grupos de tratamiento relevantes para la revisión mediante la combinación de los grupos del estudio para crear una sola comparación por pares. (44)

Tratar con datos faltantes

Los datos agrupados se evaluaron mediante el análisis por intención de tratar con imputación con valores de reemplazo. Todos los participantes se analizaron de acuerdo con su asignación aleatoria. Para los resultados dicotómicos, se supuso que los datos que faltan eran fracasos del tratamiento, y para los resultados continuos se imputó la media observada. Se realizó análisis de sensibilidad, excluyendo a los participantes con datos faltantes, para evaluar la solidez de los resultados. (44) Se informan las tasas de abandono en las tablas de "Características de los estudios incluidos" de la revisión.

Evaluación de la heterogeneidad

La heterogeneidad de los estudios se evaluó mediante I^2 calculada por el software Review Manager. (46) Cuando encontramos una heterogeneidad significativa entre los estudios ($I^2 > 50\%$), exploramos las posibles razones de esta heterogeneidad, incluidos los factores de los participantes, como la gravedad de la enfermedad, los factores del tratamiento, como la cepa o la dosis del probiótico, y los factores del estudio, como los criterios de calidad metodológica descritos anteriormente. Se utilizó un modelo de efectos fijos en ausencia de heterogeneidad apreciable (es decir, donde I^2 es inferior al 50%), de lo contrario, se utilizó un modelo de efectos aleatorios (es decir, donde I^2 es superior al 50% (45)). Cuando detectamos niveles extremos de heterogeneidad entre los ensayos ($I^2 > 85\%$), no realizamos el metaanálisis.

Evaluación de los sesgos de notificación

No se evaluó el sesgo de informe o los efectos de los estudios pequeños mediante un gráfico en embudo (efecto del ensayo versus tamaño del ensayo) debido a que la cantidad de estudios incluidos en cada desenlace eran muy pocos.

Síntesis de datos

Cuando los estudios emplearon diferentes herramientas para medir el mismo resultado, se calculó una estimación agrupada del efecto entre los estudios mediante la diferencia de medias estandarizada (DME e IC del 95%). Cuando no fue posible realizar un metaanálisis, los resultados se describieron de forma narrativa.

Tablas de 'Resumen de hallazgos'

Los principales resultados de la revisión se presentan en las tablas "Resumen de los resultados". Estas tablas presentan información clave sobre la calidad de la evidencia, la magnitud de los efectos de las intervenciones examinadas y la suma de los datos disponibles para los resultados principales. (45) Las cuales se realizan mediante la herramienta GradePro en línea, se importaron los datos procesados en RevMan. (46) (47)

Se presentarán los siguientes resultados en las tablas de "Resumen de hallazgos":

- Gravedad de dermatitis atópica mediante el puntaje SCORAD.
- Concentraciones plasmáticas de IgE total.
- Calidad de vida al final del tratamiento activo medidos mediante el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI) o The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)

- Efectos secundarios y eventos adversos presentados durante el periodo de tratamiento activo, para lo cual se realiza un análisis narrativo por no encontrarse suficientes datos.

Análisis de subgrupos e investigación de la heterogeneidad

Los análisis de subgrupos planificados para esta revisión fueron:

1. análisis por edad (menores de 2 años versus de 2 a 12 años versus mayores de 12 años);
2. participantes con eccema leve (SCORAD menor de 15) versus eccema moderado (SCORAD de 15 a 40) versus eccema grave (SCORAD mayor de 40) al inicio.
3. tipos de probióticos;
4. diferentes esquemas (probióticos combinados o solos);
5. duración del tratamiento (largo plazo mayor o igual a 12 semanas, mediano plazo 8 a 12 semanas y corto plazo 4 a 8 semanas).

Cuando se encontró una heterogeneidad significativa y suficientes datos, se investigó las causas posibles mediante la exploración del impacto de la condición de los individuos y las intervenciones mediante análisis de subgrupos.

Análisis de sensibilidad

Se realizaron análisis de sensibilidad para examinar los efectos de la exclusión de los estudios de calidad deficiente, definidos como aquellos estudios en los que el proceso de asignación al azar no está claro, en los que los participantes, los médicos o los evaluadores de resultados no estaban cegados o en los que no había un análisis por intención de tratar.

Modificación de protocolo

En caso de modificación del protocolo, la fecha de cada enmienda irá acompañada de una descripción del cambio y la justificación.

RESULTADOS

Descripción de los estudios

Resultados de la búsqueda

La búsqueda identificó 446 citas y resúmenes. El cribado realizado por dos autores independientes (JG y CM) identificó los estudios que se describen a continuación. La búsqueda en los registros de ensayos en curso arrojó cuatro resultados: un estudio se completó recientemente pero aún no se ha publicado, y tres estudios aún están en curso (Ver apéndice 6)

Estudios incluidos

En esta revisión se incluyeron diez estudios (48) (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57) con 755 participantes en total, que se describen en **Características de los estudios incluidos**. Todos los estudios fueron ensayos controlados aleatorios, 10 ensayos de grupos paralelos de dos brazos y 2 ensayos de grupos paralelos de tres brazos. Los estudios incluyeron tamaños de muestra de 22 a 137 participantes cada uno, y se realizaron en contextos de atención secundaria en centros principalmente europeos. Todos los estudios evaluaron los probióticos en niños y la mayoría (5 de 10) evaluaron sus efectos en niños menores de 36 meses. Diez estudios utilizaron una especie de *Lactobacillus* como intervención probiótica, más comúnmente cepas de *Lactobacillus rhamnosus* (n = 4), administradas solas. La mayoría de los ensayos tuvo un tiempo de intervención de 12 semanas (n=8) y el resto de 8 semanas.

Diez estudios informaron la puntuación global de la gravedad de la DA (SCORAD total) al final del tratamiento. Dos estudios informaron medidas de calidad de vida. Tres estudios informaron sobre los niveles de IgE al final del tratamiento. Un solo estudio incluyó administración de probióticos combinados. Y un solo estudio midió los resultados según la gravedad de los sujetos, otros dos estudios evaluaron únicamente a sujetos con DA moderada.

Estudios excluidos

Se excluyeron 11 publicaciones (58) (59) (60) (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) que informaron ECA de la revisión y se describen en Características de los estudios excluidos. En dos casos no se pudo determinar si todos los participantes del estudio tenían DA. En siete casos, las publicaciones no informaron resultados relevantes para este estudio. En dos casos la intervención del estudio no fue un probiótico.

Riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Se presentó el juicio de los revisores para cada ítem de riesgo de sesgo en todos los estudios en el gráfico "Riesgo de sesgo" (Figura 1), y para cada estudio en el resumen "Riesgo de sesgo" (Figura 2). En la Tabla 3 se presentó la evaluación de la calidad de los autores de la revisión de otros parámetros de los estudios incluidos (claridad de la declaración de objetivos, intervenciones y resultados, evaluación del cumplimiento, exclusión de probióticos que no pertenecen al estudio).

Asignación

En diez estudios no se describió el ocultamiento de la asignación al tratamiento ya que no hay dato que respalde dicha información en ningún artículo y en ocho de estos el método para generar la asignación al azar no se describió, por lo que no se describió la secuencia.

En los diez estudios incluidos el tratamiento fue asignado por los padres, recibiendo instrucciones para la administración de probiótico (sea en suspensión o en cápsula).

Cegador

En los diez estudios se describieron como "doble ciego", por lo que los participantes, los médicos y los evaluadores estaban cegados; sin embargo, dos de estos especificaron que el evaluador estaba cegado

Datos de resultados incompletos

Seguimiento y exclusiones

En un estudio no hubo información disponible con respecto a las pérdidas durante el seguimiento o acerca de cómo se trataron los datos faltantes en los análisis. Diez de los estudios, trabajaron con la intención de tratar.

En los nueve estudios, se explican las pérdidas de participantes, teniendo diferentes causas el abandono; sin embargo, teniendo como principal razón de abandono la violación de protocolo de estudio y uso de medicamentos restringidos para el estudio como la antibioticoterapia). En general, en los nueve estudios las pérdidas generales durante el seguimiento cuando se informaron fueron mínimas.

Informes selectivos

No hubo pruebas de informes selectivos u otras posibles fuentes de sesgo interno en los estudios, y el sesgo de publicación no se evaluó formalmente debido al pequeño número de estudios incluidos en los análisis de las medidas de resultado primarias.

Solo un estudio presenta datos con una sola medida (media aritmética), presentando un intervalo de confianza de 95%; el resto de los estudios, poseen como mínimo dos medidas para la interpretación de resultados, sin embargo, no muestran una diferencia estadística significativa, por lo que se evalúa como riesgo bajo.

Efectos de las intervenciones

Medidas de resultado primarias

(1) Puntuación global de la gravedad de la DA (SCORAD total) al final del tratamiento.

Todos los estudios informaron evaluaciones relevantes a este resultado. Cinco estudios con 322 participantes informaron puntuaciones Total SCORAD medias

al final del tratamiento, el resto de medias fueron calculadas a través de la herramienta RevMan Calculator. (69) Análisis agrupado de los datos de estos estudios (Comparación 1.1 Probiótico versus placebo, Resultado 1.1 Puntuación global de la gravedad de la DA (SCORAD total) al final del tratamiento) mostró diferencias significativas entre el tratamiento de control y con probióticos, con una diferencia de medias de -4,48 puntos (IC del 95%: -7,06; -1,90; $p = 0,01$) tomando como diferencia mínimamente importante un valor de 8.7 unidades para el índice SCORAD que es superior a la diferencia de 4,51 puntos que se muestra en nuestro análisis, por lo que esto puede significar que el efecto no es lo suficientemente grande como para ser clínicamente relevante. Se detectaron niveles moderados de heterogeneidad entre los ensayos ($I^2 = 58\%$), que parecían estar relacionados con la administración de probióticos solos o combinados ($I^2 = 43\%$) (Comparación 1 Probiótico versus placebo, Resultado 1.3 Puntuación global de la gravedad de la DA (SCORAD total) al final del tratamiento - estratificado por probiótico - número de probióticos), en particular el ensayo de Navarro-López 2018. Los motivos de esta heterogeneidad fueron inciertos, pero las posibilidades incluyen una mejor calidad metodológica de ambos estudios o la combinación de diferentes cepas del ensayo. Para explorar la heterogeneidad, se realizó un análisis de sensibilidad con mediante imputación de los datos, es decir, de la media en la puntuación SCORAD, obteniéndose mayor heterogeneidad en el análisis por intención de tratar. Estos datos se presentan en (Comparación 1 Probiótico versus placebo, Resultado 1.2 Puntuación global de la gravedad de la DA (SCORAD total) al final del tratamiento - Análisis de sensibilidad – Imputación de medias). Los datos muestran una diferencia de media en el cambio de SCORAD de) -4,53 puntos (IC del 95%: -7,07; -1,99; $p = 0,01$) a favor del tratamiento probiótico, con heterogeneidad moderada entre los ensayos ($I^2 = 60\%$).

No pudieron agruparse los datos del estudio de Gore 2012 para esta medida de resultado por presentarse en medias geométricas estándar.

(2) Puntuación de calidad de vida al final del tratamiento

Solamente 2 estudios incluyeron datos sobre calidad de vida (Carucci 2022 y Wu 2017), aunque no se pudieron comparar debido a que Carucci 2022 presentaba datos en forma de media, y Wu 2017 los presentó en forma de diferencia de medias. Sin embargo, Wu 2017 resalta que los puntajes de los cuestionarios sobre calidad de vida mejoraron significativamente en la Semana 4 y la Semana 8, pero no alcanzaron significación estadística. Mientras que Carucci 2022 encontró que el valor mediano de IDQOL (IQR) resultó significativamente menor en el grupo de probióticos en comparación con el grupo placebo al finalizar el estudio manteniéndose tal resultado aun 4 semanas después de la última intervención.

Medidas de resultado secundarias

(3) Efectos secundarios y eventos adversos presentados durante el periodo de tratamiento activo.

Únicamente 2 estudios mencionaron los efectos adversos de los probióticos (Rather 2021 y Wu 2017). Rather 2021 establece que los datos evaluados por ellos no mostraron una relación de los efectos adversos con los productos del estudio, lo que indica la seguridad de las células vivas y muertas de *L. sakei* proBio65. Wu 2017 indica que los eventos adversos se documentaron en 14/33 pacientes en el grupo de *L. rhamnosus* (42,42 %, 35 eventos) y en 15/33 pacientes con placebo (45,45 %, 37 eventos).

(4) Disminución en las concentraciones plasmáticas de IgE total.

Tres estudios informaron sobre la disminución de las concentraciones plasmáticas de IgE total. El análisis agrupado de los datos de estos estudios (Comparación 1.1 Probiótico versus placebo, Resultado 1.4 Concentraciones plasmáticas de IgE total [Log (IU/mL)]) no mostró diferencias significativas en la disminución de IgE total entre el tratamiento de control y con probióticos, con una

diferencia de medias de 0,17 puntos (IC del 95%: -0,33; 0,68), con una heterogeneidad no significativa ($I^2=0\%$).

(5) SCORAD total al final del tratamiento, estratificada por tiempo de intervención

Ocho estudios tuvieron lugar con una intervención a largo plazo (12 semanas) de los cuales solo 7 pudieron ser incluidos en el análisis cualitativo, y 2 estudios tuvieron lugar con una intervención a corto plazo (8 semanas). El análisis agrupado de los datos de estos estudios (Comparación 1.1 Probiótico versus placebo, Resultado 1.5 Puntuación global de la gravedad de la DA (SCORAD total) al final del tratamiento - estratificado por tiempo de intervención) mostró diferencias significativas entre el tratamiento de control y con probióticos, con una diferencia de medias de los estudios a corto plazo de -5,32 puntos (IC del 95%: -9,76; -0,88; $p = 0,02$) y para los estudios a largo plazo de -4,34 puntos (IC del 95%: -7,65; -1,02; $p=0,01$), lo que podría estar relacionado con una mayor calidad metodológica de estos dos estudios, o sus pequeños tamaños de muestra.

(6) SCORAD total al final del tratamiento, estratificada por la gravedad de DA.

Un solo estudio midió los resultados según la gravedad de los sujetos, otros dos estudios evaluaron únicamente a sujetos con DA moderada. El análisis agrupado de los datos de estos estudios (Comparación 1.1 Probiótico versus placebo, Resultado 1.6 Puntuación global de la gravedad del eccema (SCORAD total) al final del tratamiento, estratificada por la gravedad de DA.) no mostró diferencias significativas entre el tratamiento de control y con probióticos, con una diferencia de medias para DA leve -0,10 puntos (IC del 95%: -4,14; 3,94; $p = 0,96$) y para DA moderada -6,78 puntos (IC del 95%: -14,06; 0,46; $p=0,07$), y una heterogeneidad significativa ($I^2=74\%$).

DISCUSIÓN

Se incluyeron 10 ensayos controlados aleatorios (ECA) con 755 participantes en esta revisión. Los participantes incluyeron tanto niñas, niños y adolescentes. Los probióticos utilizados en estos estudios fueron *Lactobacillus* y especies de bifidobacterias; los diez estudios utilizaron una especie de *Lactobacillus* como intervención probiótica, más comúnmente cepas de *Lactobacillus rhamnosus* ($n = 4$), administradas como una sola cepa. La evidencia muestra importante heterogeneidad entre los estudios para la mayoría de los resultados de la revisión. Aparte de la gran variedad de probióticos usados, la variedad de dosis, la combinación y concentraciones de probióticos en las preparaciones usadas puede haber contribuido a la heterogeneidad.

Los datos de nueve estudios con 622 participantes contribuyeron al resultado primario (Puntuación global de la gravedad de la dermatitis atópica (SCORAD total) al final del tratamiento) y sugieren que los probióticos probablemente logran poca o ninguna diferencia en la gravedad de la dermatitis atópica (evidencia de calidad moderada).

Cuando se realizó análisis general se evidencia una heterogeneidad moderada a significativa en cuanto a los estudios incluidos, con un I^2 del 60%, lo que obliga a explorar las causas de tal heterogeneidad. Por lo que al realizar el análisis por subgrupos y comparar la puntuación global de la gravedad de la DA (SCORAD total) al final del tratamiento, estratificado por número de probióticos administrados subclasificándolo en probióticos solos o combinados, en donde se evidencia un nivel de heterogeneidad mucho menor en los subgrupos ($I^2=43\%$) que en el conjunto completo de estudios, con un valor de P inferior a 0.05, esto sugiere una diferencia verdadera en el efecto entre los subgrupos, identificando el número de probióticos administrados como una de las causas de la heterogeneidad general. Además, al analizar a profundidad la figura 5, esta

podría llegar a sugerir que la mejoría en la gravedad de la DA es más frecuente con probióticos combinados que solos, con una diferencia de media de -17.35 y de -3.81, respectivamente.

Además se analizó otros subgrupos como la puntuación global de la gravedad de la DA (SCORAD total) al final del tratamiento, estratificado por tiempo de intervención, subclasificándolo en Dermatitis atópica leve y Dermatitis atópica moderada (ya que no se encontraron ensayos que mostraran los datos para Dermatitis atópica severa de forma separada) Evidenciando una heterogeneidad moderada o significativa en el análisis de subgrupo ($I^2=59.6\%$), lo que sugiere una variación superior a la esperada, sin mejoría significativa de la heterogeneidad general, permitiendo inferir que el la gravedad de la DA no se encuentra relacionada con dicha variación, al analizar la gráfica se puede observar que tales resultados no son estadísticamente significativo, pudiendo estar relacionado con la cantidad de estudios limitada en dicho análisis por subgrupos.

Los datos de dos estudios con 166 participantes informaron medidas de calidad de vida, sin embargo, al presentar los datos se realizó con diferentes medidas estadísticas en cada estudio, por lo que no se pudo realizar análisis estadístico de tales datos. A pesar de ello no se encontró evidencia de que los probióticos marquen una diferencia en la calidad de vida de los pacientes con dermatitis atópica.

No se encontraron datos numéricos para el resultado secundario: Efectos secundarios y adversos en el uso de probióticos en dermatitis atópica, en el desenlace Proporción de sujetos que sufrieron efectos adversos solo se identificó 1 ensayo por lo que no fue posible analizar dichos datos, ya que se podría caer en un sesgo de interpretación.

Para el desenlace secundario: Concentraciones plasmáticas de IgE total [Log (IU/mL)]. Los datos de tres ensayos con 167 participantes sugieren que los probióticos no tienen cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de IgE total, con una heterogeneidad no importante ($I^2=0\%$) (evidencia de moderada calidad).

Debido al número de estudios y participantes sumamente limitados incluidos en esta revisión, varias incertidumbres pendientes aún rodean el uso de probióticos para el tratamiento de la DA. Éstos incluyen los siguientes: motivos de la heterogeneidad entre los ensayos; escasez de datos sobre la calidad de vida y otros resultados, como el impacto de los probióticos en los días perdidos de escuela/trabajo o en el uso de otros tratamientos para la dermatitis atópica, identificación de la dosis/concentración óptima o cepa de probióticos; y efectos adversos de los probióticos.

Los datos indican que los probióticos en la actualidad probablemente reduzcan la gravedad de la DA, sin embargo, logran poca o ninguna diferencia en la puntuación de gravedad de la DA (SCORAD) (evidencia de calidad moderada) y pueden no lograr ninguna diferencia en la disminución de las concentraciones plasmáticas de IgE de las personas con dermatitis atópica (evidencia de calidad moderada). Lo que sugiere que cualquier reducción en la gravedad de la dermatitis atópica a partir del tratamiento con las cepas de probióticos disponibles en la actualidad probablemente sea modesta (<5,86 puntos en la puntuación total de SCORAD) y, por lo tanto, de significado clínico incierto. Por lo que el uso actual de probióticos para el tratamiento de la dermatitis atópica no está basado en evidencia.

No se encontró evidencia que sugiera que el tratamiento con probióticos no es seguro; sin embargo, los informes de ensayos controlados no aleatorios indican que puede provocar eventos adversos, como sepsis e isquemia intestinal.

CONCLUSIONES

En este estudio se encontró que los probióticos no proporcionan mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes con dermatitis atópica; al igual que no generan una diferencia relevante con respecto a la intensidad o gravedad de esta enfermedad; sin embargo, si podemos encontrar en los estudios una leve diferencia si se compara el uso de los diferentes tipos de probióticos con respecto al placebo utilizado en cada estudio.

Es importante recalcar que este metaanálisis la cantidad de estudios fue sumamente limitada debido que la investigación que se relaciona con el uso de probióticos para tratar dermatitis atópica no es amplia, por ende, muchos estudios no cumplen con los criterios de inclusión del trabajo y de cierta forma no ser una investigación con relevancia estadística. No obstante, se debe tener en cuenta que la evidencia muestra importante heterogeneidad entre los estudios para la mayoría de los resultados de la revisión y por lo tanto se concluye que los probióticos no son prescindibles como tratamiento de esta enfermedad.

RECOMENDACIONES

- Implementar el diseño y metodología de los estudios de Metaanálisis y Revisión Sistemática dentro de La Metodología de la Investigación en el Pensum de la carrera de Doctorado en Medicina.
- Incentivar a futuros investigadores a realizar este tipo de investigaciones que contribuyen al conocimiento de evidencia y estudios actualizados respecto de un tema en específico.
- Contribuir mediante el acceso a revistas electrónicas y artículos publicados para la búsqueda y selección de la información.
- Contribuir a la selección, análisis y síntesis de información, mediante el uso de programas como RevMan y Grade Pro, instruyendo a los estudiantes en el adecuado uso de ellas.
- Motivar a futuros investigadores en el estudio de uso de probióticos, tomando en consideración el tiempo de intervención, se recomienda tiempos de intervención más largos para observar un efecto mayor.
- Realizar ensayos que sean más homogéneos en cuanto al tipo de cepas administradas, la combinación o no de ellas. Para posteriormente realizar comparaciones más significativas.
- Realizar ensayos que incluyan principalmente combinaciones de cepas de probióticos.
- Los futuros estudios deben informar datos a largo plazo la gravedad de la DA y la calidad de vida, utilizando puntajes de calidad de vida validados.
- Los futuros estudios deben asegurarse de informar los detalles metodológicos con respecto a los procedimientos de asignación al azar, el cegamiento y las pérdidas durante el seguimiento, para garantizar que se pueda realizar una evaluación minuciosa del riesgo de sesgo.
- Los futuros estudios deberían probar nuevas cepas de probióticos que aún no se han evaluado en ensayos controlados aleatorios versus ningún

probiótico, en dosis y concentraciones estandarizadas. Además, los investigadores de futuros estudios clínicos deben tener una comprensión más clara de las especies y la dosificación (concentración de bacterias) utilizadas.

- Los futuros estudios de probióticos deben proporcionar un informe completo de los eventos adversos.
- Para futuras revisiones sistemáticas y metaanálisis, los investigadores deben considerar análisis estratificados basados en la dosis/concentración de probióticos utilizados porque actualmente falta la estandarización de la dosificación de probióticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garavís González JL, Ledesma Martín MC, de Unamuno Pérez P. Eccemas. Medicina de Familia. SEMERGEN. 2005 Febrero; 31(2): p. 67-85.
2. Arenas Guzmán R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. In Pérez MB, editor.. México: Mc Graw-Hill; 2015. p. 134.
3. Olga Nieto AZ. Dermatitis atópica. Anales de Pediatría Continuada. 2003 Enero; 1(1).
4. Pérez Cotapos S ML, Zegpi Trueba M, Saenz de Santamaría ML. Dermatitis atópica. Revista Médica Clínica Las Condes. 2011; 2(22): p. 197-203.
5. Eichenfield , Tom , Berger G, Krol , Paller AS, Schwarzenberger , et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014 Mayo 9; 71(1): p. 1-2.
6. Sidbury , Davis M, Cohen , Cordoro , Berger , Bergman N, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014 Mayo 9; 71(2): p. 1-2.
7. Sidbury , Tom W, Bergman , Cooper , Silverman , Berger , et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014 Diciembre; 71(6): p. 1-2.
8. Salud. Md. Causa más frecuente de Consulta Ambulatoria atendidas en la Red Establecimiento de Salud del MINSAL Septiembre 2021. San Salvador: MINSAL; 2021.
9. Tan-Lim SC, Esteban-Ipac AR, Mantaring 3rd JB, Chan Shih Yen , Recto MST, Sison OT, et al. Comparative effectiveness of probiotic strains for the

- treatment of pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2021 Enero; 32(1).
10. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *American Journal of Managed Care*. 2017 Junio; 23(8 Suppl): p. S115-S123.
 11. Kim J, Chao X, Simpson , Silverberg J. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016 Octubre; 75(4): p. 681.
 12. Bieber. Atopic Dermatitis. *Annals of Dermatology*. 2010 Mayo; 22(2).
 13. Tsakok , Woolf , Smith , Weidinger , Flohr. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *British Journal of Dermatology*. 2019 Marzo; 180(3): p. 464-465.
 14. Yue H, Umehara , Trujillo-Paez JV, Peng , Nguyen HLT, Chieosilapatham , et al. Exogenous factors in the pathogenesis of atopic dermatitis: Irritants and cutaneous infections. *Clinical & Experimental Allergy*. 2021 Marzo; 51(3): p. 382-392.
 15. Girolomoni , de Bruin-Weller , Aoki , Kabashima , Deleuran , Puig , et al. Nomenclature and clinical phenotypes of atopic dermatitis. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2021 Marzo 26; 20(1): p. 1-13.
 16. Ali F, Vyas J, Finlay AY. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Dermato-Venereologica*. 2020 Junio 9; 100(12): p. 2,3.
 17. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015; 66(1): p. 8-16.
 18. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017 Enero; 13(1): p. 15-26.
 19. Fuxench ZCC. Atopic Dermatitis: Disease Background and Risk Factors. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017; 1027: p. 11-19.

20. Torrelo Fernández A, Zambrano Zambramo A. Frecuencia de las enfermedades cutáneas en una consulta monográfica de Dermatología Pediátrica (1990-1999). Actas Dermo-Sifiliográficas. 2002 Junio; 93(6): p. 369-378.
21. Armengot-Carbo M, Hernández-Martín Á, Torrelo A. The role of filaggrin in the skin barrier and disease development. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2015 Marzo; 106(2): p. 86-95.
22. Leyva Montero MdlÁ, Rodríguez Moldón Y, Rodríguez Duque R, Mejía Alcivar SM, Luyo Joza LL. Dermatitis atópica: fisiopatología y sus implicaciones clínicas. Correo Científico Médico. 2020; 24(1): p. 4, 9, 14.
23. Busi FM. Barrera Epidermica en Dermatitis Atópica. Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. 2008 Diciembre; 16(4): p. 298.
24. Escarrer Jaume M, Guerra Pérez M. Dermatitis atópica. Protocolo diagnósticos y terapéuticos en alergología e inmunología clínica. 2019; 2: p. 164-166.
25. Querol NI. Dermatitis atópica. Pediatría Atención Primaria. 2009 Diciembre; 11(Suppl 17): p. 319.
26. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. The Lancet. 2016 Marzo 12; 387(10023): p. 1109-1122.
27. Peramiquel L, Pimentel L, Dalmau J, Puig L. Dermatitis atópica. Novedades terapéuticas. Farmacia profesiona. 2004 Mayo; 18(5): p. 79.
28. López Vargas S, Núñez Picado E, Chaverri Padilla G. Actualización en dermatitis atópica: líneas de tratamiento. Revista medica sinergia. 2020 Noviembre; 5(11).
29. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD

- index, objective SCORAD and the three-item severity score. *British Journal of Dermatology*. 2007 Octubre; 157(4): p. 645-648.
30. Riedel S, Hobden JA, Miller S, Morse SA, Mietzner TA, Detrick B, et al. *Microbiología médica. Capítulo 10: Microbiota normal del cuerpo humano*. 27th ed. Ciudad de México: McGraw-Hill; 2020.
 31. Valdovinos-Díaz MÁ. Microbiota intestinal en los trastornos digestivos. Probióticos, prebióticos y simbióticos. *Revista de Gastroenterología de México*. 2013 Agosto; 78(S1): p. 1.
 32. Olveira Fuster G, González-Molero I. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. *Nutrición Hospitalaria*. 2007 Mayo; 22(Suppl 2): p. 27.
 33. Sánchez MT, Ruiz MA, Morales ME. Microorganismos probióticos y salud. *Ars Pharmaceutica*. 2014 Nov; 56(1): p. 45-59.
 34. Olveira G, González-Molero I. Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. *Endocrinología y Nutrición*. 2016 Noviembre; 63(9): p. 482-494.
 35. Piñero Sánchez Y, Gil Aguilar AV, Maján Sesmero CT. Beneficios neonatales del uso de probióticos durante el embarazo. *Rev Paraninfo Digital*. 2017; 27.
 36. Chiesa Fuxench ZC. Atopic Dermatitis: Disease Background and Risk Factors. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 1027: p. 11-19.
 37. Carnicé RT. Probióticos. Concepto y mecanismos de acción. *Anales de pediatría*. 2006 Agosto; 4(S1): p. 30-41.
 38. Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D, Ruzafa-Costas B, Genovés-Martínez S, Chenoll-Cuadros E, et al. Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2018 Enero 1; 154(1).

39. Fang Z, Li L, Zhang H, Zhao J, Lu W, Chen W. Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review. *Front Immunol*. 2021 Julio; 12.
40. Lopez-Santamarina A, Gonzalez Gonzalez E, Lamas A, Mondragon ADC, Regal P, Manuel Miranda J. Probiotics as a Possible Strategy for the Prevention and Treatment of Allergies. A Narrative Review. *Foods*. 2021 Marzo 25; 10(4): p. 3-7.
41. The Cochrane Collaboration and John Wiley & Sons Ltd. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Second Edition*. 2nd ed.; 2019.
42. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. *J Clin Epidemiol*. 2021 Junio; 134.
43. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Plos Medicine*. 2021 Marzo; 18(3).
44. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2011 Octubre; 18(343).
45. Balshema H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011 Abril 1; 64(4): p. 401-406.
46. HJ S, AD O, JPT H, GE V, P G, GH G. Chapter 11: Presenting results and 'Summary of findings' tables. In JPT H, S G, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0.: The Cochrane Collaboration*; 2011.
47. Schünemann HJ, Oxman AD, Vist GE, Higgins JP, Deeks JJ, Glasziou P, et al. Chapter 12: Interpreting results and drawing conclusions. In JPT H, S G,

- editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0.: The Cochrane Collaboration; 2011.
48. Ahn SH, Yoon W, Lee SY, Shin HS, Lim MY, Nam YD, et al. Effects of *Lactobacillus pentosus* in Children with Allergen-Sensitized Atopic Dermatitis. *J Korean Med Sci.* 2020 May 11; 35(18).
 49. Carucci L, Nocerino R, Paparo L, Filippis FD, Coppola S, Giglio V, et al. Therapeutic effects elicited by the probiotic *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG in children with atopic dermatitis. The results of the ProPAD trial. *Wiley.* 2022 Julio; 33.
 50. Gore C, Custovic A, Tannock GW, Munro K, Kerry G, Johnson K, et al. Treatment and secondary prevention effects of the probiotics *Lactobacillus paracasei* or *Bifidobacterium lactis* on early infant eczema: randomized controlled trial with follow-up until age 3 years. *Clinical & Experimental Allergy.* 2011; 42.
 51. Jeong K, Kim M, Jeon SA, Kim YH, Lee S. A randomized trial of *Lactobacillus rhamnosus* IDCC 3201 tyndallizate (RHT3201) for treating atopic dermatitis. *Wiley.* 2019 Noviembre; 00.
 52. Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D, Ruzafa-Costas B, Genovés-Martínez S, Chenoll-Cuadros E, et al. Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology.* 2018; 154(1).
 53. Nermes M, Kantele JM, Atosuo TJ, Salminen S, Isolauri E. Interaction of orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis. *Clinical & Experimental Allergy.* 2011; 41.

54. Prakoeswa CRS, Herwanto N, Prameswari R, Astari L, Sawitri S, Hidayati AN, et al. Lactobacillus plantarum IS-10506 supplementation reduced SCORAD in children with atopic dermatitis. *Beneficial Microbes*. 2017; 8(5).
55. Rather IA, Kim BC, Lew LC, Cha SK, Lee JH, Nam GJ, et al. Oral Administration of Live and Dead Cells of Lactobacillus sakei proBio65 Alleviated Atopic Dermatitis in Children and Adolescents: a Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study. *Probiotics & Antimicro. Prot.* 2020 Septiembre.
56. Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2005; 90.
57. Wu YJ, Wu WF, Hung CW, Ku MS, Liao PF, Sun HL, et al. Evaluation of efficacy and safety of Lactobacillus rhamnosus in children aged 4e48 months with atopic dermatitis: An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2017; 50.
58. Arvola T, Ruuska T, Keranen J, Hyoty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and. *Pediatrics*. 2006; 117(4).
59. Ikezawa Z, Kondo M, Okajima M, Nishimura Y, Kono M. Clinical usefulness of oral itraconazole, an antimycotic drug, for refractory atopic dermatitis. *European Journal of Dermatology*. 2014; 14(6).
60. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri , E.. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2003; 361(9372).
61. Laitinen K, Kalliomaki M, Poussa T, Lagstrom H, Isolauri E. Evaluation of diet and growth in children with and without atopic eczema: follow-up study from birth to 4 years. *British Journal of Nutrition*. 2005; 94(4).
62. Leung T, Ma K, Cheung L, Lam C, Wong E, Wan H, et al. A randomized, single-blind and crossover study of an aminoacid-based milk formula in

- treating young children with atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2004; 15(6).
63. Ogawa T, Hashikawa S, Asai Y, Sakamoto H, Yasuda K, Makimura Y. A new synbiotic, *Lactobacillus casei* subsp. *casei* together with dextran, reduces murine and human allergic reaction. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2006; 46(3).
 64. Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tiittanen M, Vaarala O, et al. *Lactobacillus GG* eJect in increasing IFN gamma production in infants with cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. ; 114(1).
 65. Prescott S, Dunstan J, Hale J, Breckler L, Lehmann H, Weston S, et al. Clinical eJects of probiotics are associated with increased interferon-gamma responses in very young children with atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Allergy*. 2005; 35(12).
 66. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius N, Paerregaard A, Michaelsen K. Efect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *Journal of Pediatrics*. 2004; 145(5).
 67. Viljanen M, Kuitunen M, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Savilahti E. Probiotic efects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2005; 16(1).
 68. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy*. 2005; 60(4).
 69. Drahota A, Elaine B. Cochrane training. [Online].; 2022 [cited 2022 Septiembre 25. Available from: <https://training.cochrane.org/resource/revman-calculator>.
 70. Awad R. P. Actualización en Dermatítis Atópica. Elsevier. ; 13(3): p. 2.

71. McMaster University and Evidence Prime. [GRADEpro Guideline Development Tool [Software].]; 2022. Available from: gradepro.org.
72. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan) [Computer program] Version 5.3. [Online].; 2014 [cited 2022. Available from: <https://revman.cochrane.org/#/myReviews>.
73. Sambunjak D CMWC. Module 4: Selecting studies and collecting data. In: Cochrane Interactive Learning: Conducting an intervention review. [Online].: Cochrane; Cochrane, 2017. Available from: <https://training.cochrane.org/interactivelearning/modulo-4-seleccion-de-estudios-y-obtencion-de-datos>.
74. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372(71).
75. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Marzo; 372(160).
76. Higgins JPT, Thomas , Chandler , Cumpston , Li T, Page M, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd ed.

A N E X O S

Tabla 1. Fases clínico-evolutivas y manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica

	Edad	Lesiones	Localización
Lactante	0-2 años	Eccema exudativo	Mejillas, cuero cabelludo, zonas de extensión de extremidades
Infantil	2-12 años	Eccema subagudo	Flexura cubital y poplítea, zona periorbitaria y peribucal, dorso de manos
Adolescente	Mayor de 12 años	Eccema crónico Liquenificación	Flexuras, cuello, dorso de manos y pies.

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia. (24)

Tabla 2. Criterios diagnósticos para Dermatitis Atópica Hanifin y Rajka (1980), modificados en 1997 por The Joint Task Force on Practice Parameters. (AAAAI, ACAAI, JCAAI)

Criterios mayores	
1.	Prurito con o sin excoriación
2.	Liquenificación y linealidad de flexuras en adultos. Dermatitis de cara y superficie extensora en los niños.
3.	Dermatitis crónica o recurrente.
4.	Historia familiar o personal de atopia (asma, rinoconjuntivitis, urticaria contacto, dermatitis atópica) respiratoria o cutánea.
Criterios menores:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Xerosis • Ictiosis/palmas hiperlineales/queratosis pilar • Edad de comienzo temprano. Susceptibilidad a infecciones cutáneas bacterianas y virales. • Dermatitis de manos y pies • Eccema de pezón • Queilitis • Conjuntivitis recurrente • Pliegue infraorbitario • Oscurecimiento periorbital • Palidez facial/eritema facial • Eritrodermia • Pitiriasis alba • Pliegue anterior del cuello • Acentuación perifolicular • Dermografismo blanco/blanqueamiento retardado • Daño a la inmunidad celular • Queratocono • Catarata subcapsular anterior

Fuente: *Elaboración propia con base en la referencia (70)*

Tabla 3. Resumen de los resultados

Probióticos comparado con placebo para Dermatitis Atópica				
Población: Niños menores de 18 años diagnosticados con dermatitis atópica.				
Intervención: Probióticos ingeridos por vía oral solos o combinados con otros probióticos.				
Comparación: Placebo				
Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI) Riesgo con Probióticos	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
Puntuación global de la gravedad de la DA (SCORAD total) al final del tratamiento.	MD -4.53 (-7.07 a -1.99)	618 (9 ECA)	⊕⊕⊕○ Moderada	El uso de probióticos probablemente resulte en una pequeña a ninguna diferencia en la puntuación global de la gravedad de la DA (SCORAD total) al final del tratamiento

Concentraciones plasmáticas de IgE total [Log (IU/mL)]	MD 0.17 (0.33 menor a 0.68 más alto.)	167 (3 ECA)	⊕⊕⊕⊕ Alta	El uso de probióticos no tiene cambios significativo en las concentraciones plasmáticas de IgE total [Log (IU/mL)].
Puntuación de la calidad de vida al final del tratamiento	-	166 (2 ECA)	⊕⊕⊕○ Moderado	No se encontró evidencia de que los probióticos marquen una diferencia en la calidad de vida de los pacientes con dermatitis atópica.
Proporción de personas que experimentaron eventos adversos específicos relacionados con el tratamiento.	-	156 (2 ECA)	⊕⊕⊕○ Moderado	Los probióticos probablemente no estén relacionados con la presencia de efectos adversos en pacientes con

DA durante el
tratamiento.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).
CI: Intervalo de confianza; **MD:** Diferencia media

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

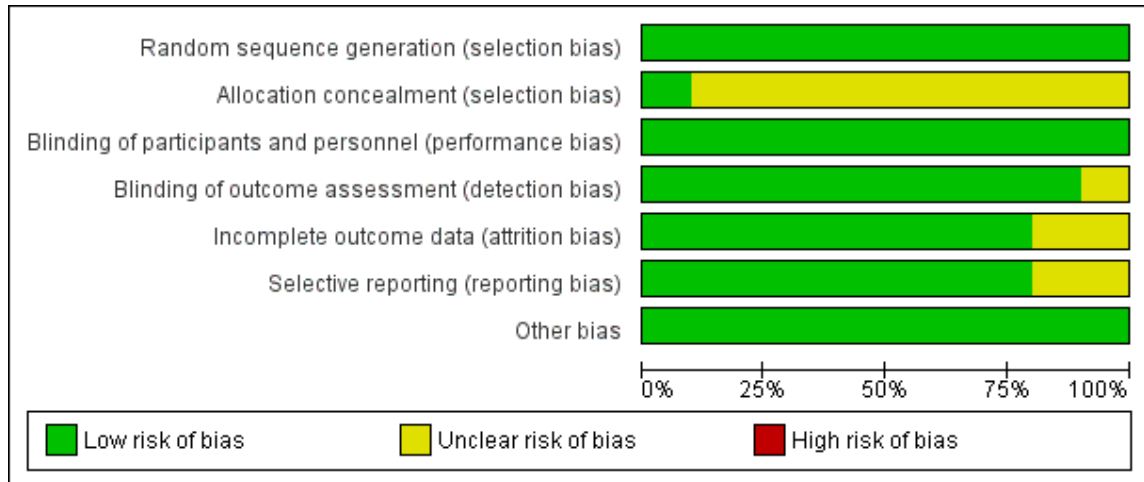
Fuente: Elaboración propia con base en la referencia (71)

Figura 1. Gráfico riesgo de sesgo

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Anh 2020	+	?	+	+	+	+	+
Carucci 2022	+	?	+	+	+	+	+
Gore 2012	+	?	+	+	?	+	+
Jeong 2020	+	?	+	+	+	+	+
Navarro-López 2018	+	+	+	+	+	?	+
Nermes 2011	+	?	+	+	+	?	+
Prakoeswa 2017	+	?	+	+	?	+	+
Rather 2021	+	?	+	+	+	+	+
Weston 2005	+	?	+	+	+	+	+
Wu 2017	+	?	+	?	+	+	+

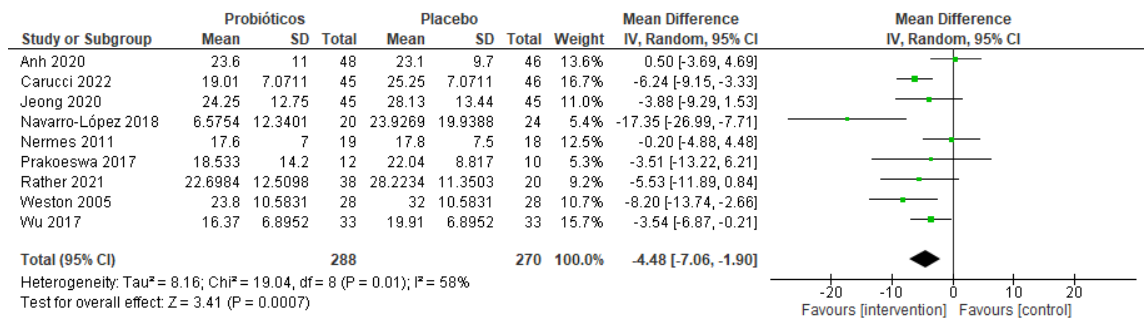
Fuente: Elaboración propia con base en la referencia (72)

Figura 2. Resumen "Riesgo de sesgo"



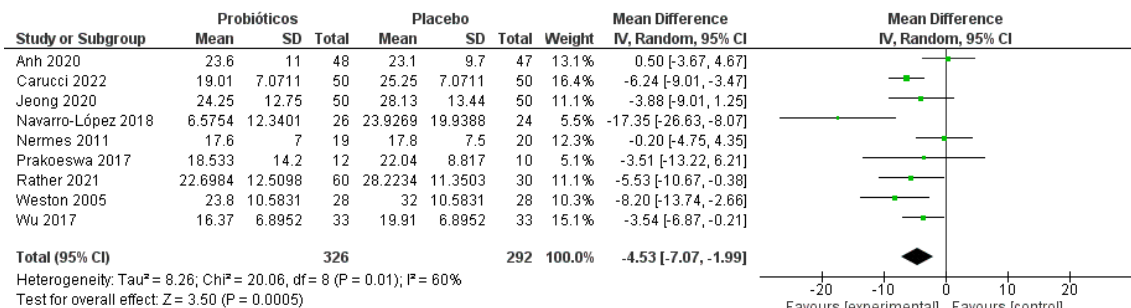
Fuente: Elaboración propia con base en la referencia (72)

Figura 3. Comparación 1.1 Probiótico versus placebo, Resultado 1.1 Puntuación global de la gravedad de la DA (SCORAD total) al final del tratamiento



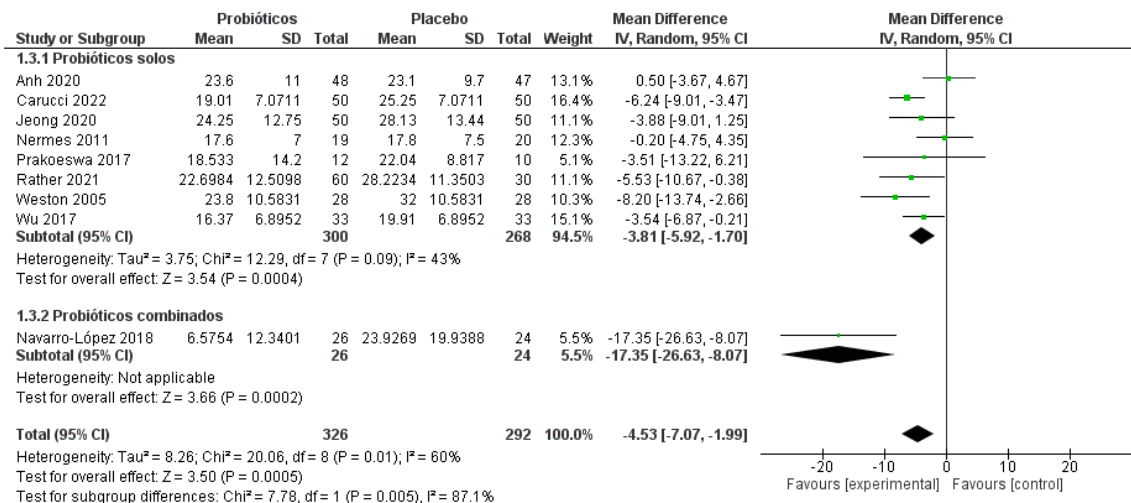
Fuente: Elaboración propia con base en la referencia (72)

Figura 4. Comparación 1.1 Probiótico versus placebo, Resultado 1.2 Puntuación global de la gravedad de la DA (SCORAD total) al final del tratamiento - Análisis de sensibilidad – Imputación de medias



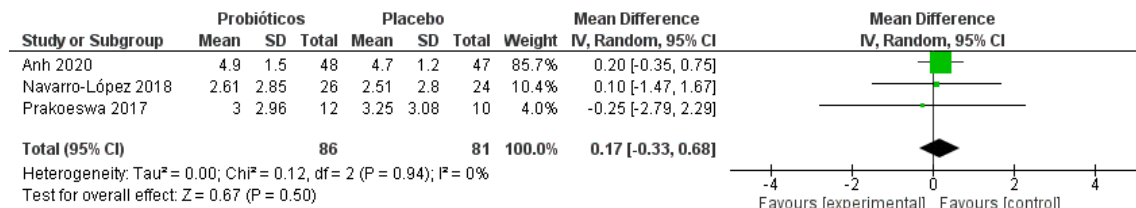
Fuente: Elaboración propia con base en la referencia (72)

Figura 5. Comparación 1.1 Probiótico versus placebo, Resultado 1.3 Puntuación global de la gravedad de la DA (SCORAD total) al final del tratamiento - estratificado por probiótico - número de probióticos



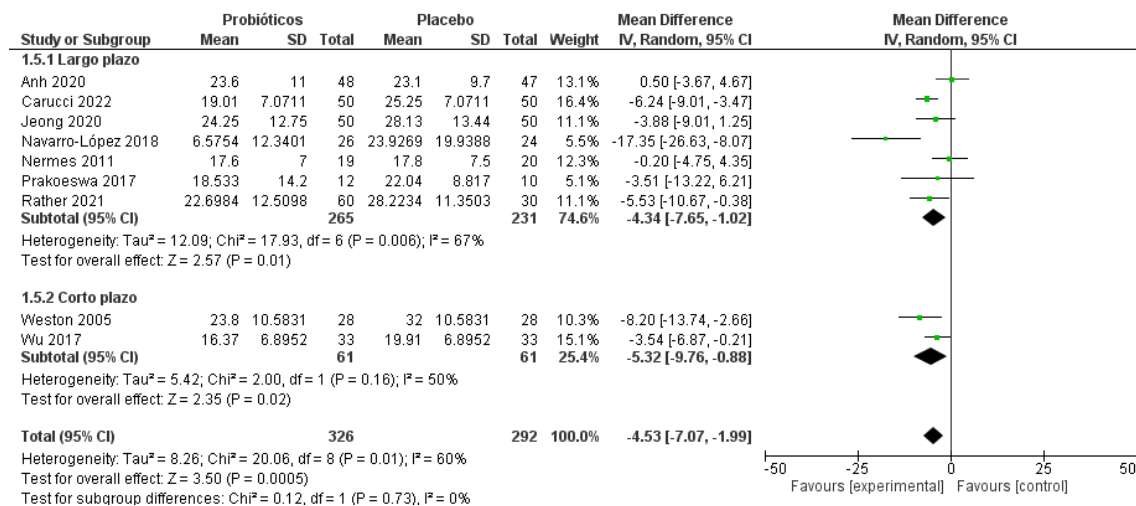
Fuente: Elaboración propia con base en la referencia (72)

Figura 6. Comparación 1.1 Probiótico versus placebo, Resultado 1.4 Concentraciones plasmáticas de IgE total [Log (IU/mL)]



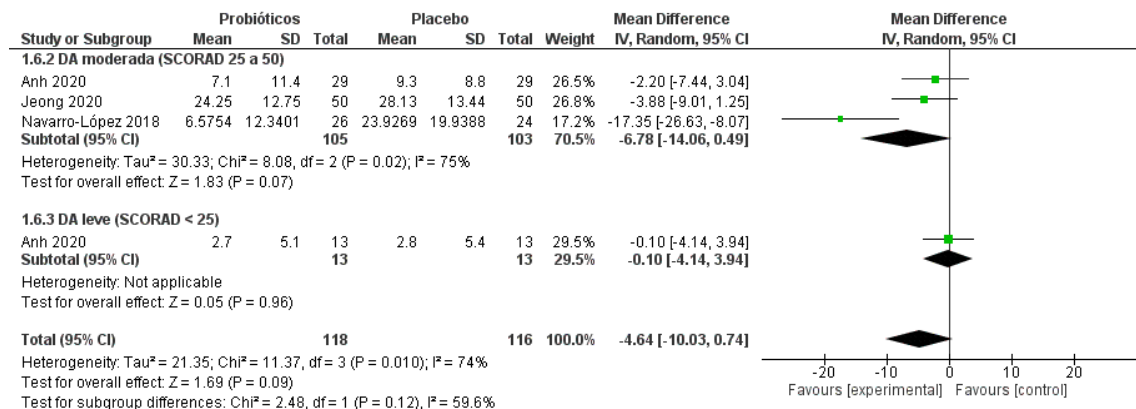
Fuente: Elaboración propia con base en la referencia (72)

Figura 7. Comparación 1.1 Probiótico versus placebo, Resultado 1.5 Puntuación global de la gravedad de la DA (SCORAD total) al final del tratamiento - estratificado por tiempo de intervención



Fuente: Elaboración propia con base en la referencia (72)

Figura 8. Comparación 1.1 Probiótico versus placebo, Resultado 1.6 Puntuación global de la gravedad del eccema (SCORAD total) al final del tratamiento, estratificada por la gravedad de DA.)



Fuente: *Elaboración propia con base en la referencia (72)*

Apéndice 1. Estrategia de búsqueda de CENTRAL (The Cochrane Library)

1. probiotic*:ti,ab,kw OR lactobacill*:ti,ab,kw OR bifidobacteri*:ti,ab,kw OR intestin* near/6 microflora:ti,ab,kw OR intestin* near/6 microbiotica:ti,ab,kw
2. lactic acid bacteri*
3. ((gut or intestinal) and (flora or microbiota or microflora))
4. MeSH descriptor: [Probiotics] explode all trees
5. microbiome* or microbiotica
6. MeSH descriptor: [Lactobacillus] explode all trees
7. MeSH descriptor: [Lactococcus] explode all trees
8. MeSH descriptor: [Bifidobacterium] explode all trees
9. MeSH descriptor: [Saccharomyces] explode all trees
10. MeSH descriptor: [Streptococcus thermophilus] explode all trees
11. MeSH descriptor: [Bacillus subtilis] explode all trees
12. MeSH descriptor: [Enterococcus faecalis] explode all trees
13. (yoghurt or yoghurt or yogourt).mp.
14. MeSH descriptor: [Yogurt] explode all trees
15. or/1-14

16. MeSH descriptor: [Atopic eczema] explode all trees
17. MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees
18. MeSH descriptor: [Atopic Neurodermatitis] explode all trees
19. MeSH descriptor: [disseminated neurodermatitis] explode all trees
20. atopic*:ti,ab,kw
21. or/14-20
22. MeSH descriptor: [Infant] explode all trees
23. MeSH descriptor: [Child] explode all trees
24. MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees
25. or/22-24
26. #10 and #21 and #25

Apéndice 2. Estrategia de búsqueda de MEDLINE a través de PubMed

1. randomized Controlled Trial [pt]
2. controlled Clinical Trial [pt]
3. clinical Trial [pt]
4. random*
5. placebo [tiab]
6. or/1-5
7. atopic dermatitis
8. atopic neurodermatitis
9. disseminated neurodermatitis
10. atopic eczema
11. or/7-10
12. probiotic
13. bifidobacterium
14. lactobacillus
15. Lactococcus
16. Saccharomyces

17. Streptococcus thermophilus
18. Bacillus subtilis
19. Enterococcus faecalis
20. yogurt
21. ((gut or intestinal) and (flora or microbiota or microflora or microbiome or microbiotica))
22. or/12-21
23. child
24. infant
25. Preescolar
26. Adolescent
27. or/23-26
28. #6 and #11 and #22 and #27

Apéndice 3. Estrategia de búsqueda de EMBASE a través de OVID

1. randomized Controlled Trial.mp.
2. controlled clinical trial.mp.
3. clinical trial.mp.
4. random*.mp.
5. therapeutics.mp.
6. placebo.ab.
7. trial.ti.
8. or/1-7
9. atopic dermatitis.ti.
10. atopic dermatitis.ab.
11. atopic neurodermatitis.ti.
12. atopic eczema.ti.
13. atopic eczema.ab.
14. or/9-13

15. probiotic.ti.
16. probiotic.ab.
17. yogurt.mp.
18. microbiota.mp.
19. microflora.mp.
20. lactobacill\$.mp.
21. bifidobacteri\$.mp.
22. Lactococ\$.mp.
23. Saccharomyce\$.mp.
24. Streptococcus thermophilus.mp.
25. Bacillus subtilis.mp.
26. Enterococcus faecalis.mp.
27. microbiotica.mp.
28. (yoghurt or yoghurt or yogourt).mp.
29. or/15-28
30. child.mp.
31. infant.mp.
32. preschoolar.mp.
33. adolescent.mp.
34. or/30-33
35. 8 and 14 and 29 and 34

Apéndice 4. Estrategia de búsqueda de EBSCO CINAHL

1. exp atopic dermatitis/
2. exp atopic eczema/
3. exp atopic neurodermatitis/
4. exp disseminated neurodermatitis/
5. atopic dermatitis.tw.
6. atopic eczema.tw.

7. atopic neurodermatitis.tw.
8. disseminated neurodermatitis.tw.
9. or/1-8
- 10.exp probiotic.tw.
- 11.probiotics.tw.
- 12.yogurt.tw.
- 13.microbiota.tw.
- 14.microflora.tw.
- 15.lactobacill\$.tw.
- 16.bifidobacteri\$.tw.
- 17.Lactococ\$.tw.
- 18.Saccharomyce\$.tw.
- 19.Streptococcus thermophilus.tw.
- 20.Bacillus subtilis.tw.
- 21.Enterococcus faecalis.tw.
- 22.microbiotica.tw.
- 23.yoghurt.tw.
- 24.yoghourt.tw.
- 25.yogourt.tw.
- 26.or/10-25
- 27.child.mp.
- 28.infant.mp.
- 29.preescolar.mp.
- 30.adolescent.mp.
- 31.or/27-30
- 32.randomized Controlled Trial.pt.
- 33.controlled clinical trial.pt.
- 34.clinical trial.pt.
- 35.ramdom*.mp.

36.therapeutics.tw.

37.placebo.tw.

38.trial.tw.

39.or/32-38

40.9 and 21 and 31 and 39

Apéndice 5. Formulario de obtención de datos

Revisión de intervención – ECA solamente

Información general

ID del estudio <i>(Nombre del autor, año)</i>	
Formulario completado por	
Información de contacto del autor del estudio	
Tipo de publicación <i>(p.ej. informe completo, resumen, carta)</i>	
Listado de publicaciones incluidas	
Notas:	

Características de los estudios incluidos

Métodos

	Descripciones como se indican en el informe/documento	Ubicación en el texto o la fuente
--	--	---

		(pág./ fig./tabla/otra)
Objetivo del estudio		
Diseño (<i>p.ej. paralelo, cruzado, grupal</i>)		
Unidad de asignación (<i>por individuos, grupos o partes del cuerpo</i>)		
Fechas de comienzo y final		
Duración total del estudio		
Fuentes de financiación del estudio (<i>con la inclusión del papel de los patrocinadores</i>)		

Posibles conflictos de intereses (<i>de los autores del estudio</i>)		
Notas:		

Participantes

	Descripción <i>Incluye información comparativa de cada grupo de intervención o comparación en caso de estar disponible</i>	Ubicación en el texto o la fuente <i>(pág./fig./tabla/otra)</i>
Descripción de la población <i>(compañía/compañías; ocupación)</i>		
Ámbito <i>(incluye la ubicación [ciudad, estado, país] y el contexto social</i>		
Criterios de inclusión		

Criterios de exclusión		
Métodos de reclutamiento de los participantes (<i>p.ej., teléfono, correo electrónico, pacientes de consultorios, voluntarios</i>)		
Nº total asignado al azar		
Grupos (<i>en caso de ser aplicable, n°, tipo, n° de personas por grupos</i>)		
Nº asignado al azar por grupo (<i>especifica si es el n° de personas o grupos</i>)	<i>Grupo 1 nombre</i>	<i>Grupo 2 nombre</i>
Nº de participantes perdidos (<i>si es general, p.ej. exclusiones o retiros, falten o no en el análisis</i>)		
Motivos de las pérdidas		

N° de participantes perdidos <i>(si es general, p.ej. exclusiones o retiros, falten o no en el análisis)</i>			
Motivos de las pérdidas			
N° de participantes cambiados de un grupo a otro			
Motivos del cambio			
Desequilibrios iniciales			
Edad			
Sexo <i>(proporción de hombres)</i>			
Raza/grupo étnico			
Otros factores sociodemográficos relevantes			
Subgrupos medidos <i>(p. ej., dividido por edad o sexo)</i>			
Subgrupos informados			

Notas:

Evaluación de riesgo de sesgo

Dominio	Riesgo de sesgo Bajo Alto Incierto	Motivos para la evaluación <i>(en caso de estar disponibles incluir citas directas con comentarios explicativos)</i>	Ubicación en el texto o la fuente <i>(pág./fig./tabla/otra)</i>
Generación aleatoria de la secuencia <i>(sesgo de selección)</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Ocultación de la asignación <i>(sesgo de selección)</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Cegamiento de los participantes y el personal <i>(sesgo de realización)</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Grupo de desenlaces: Todos/	
<i>(si se requiere una evaluación)</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Grupo de desenlaces:	

<i>separada por desenlace/s)</i>			
Cegamiento de la evaluación de los desenlaces (sesgo de detección)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Grupo de desenlaces: Todos/	
<i>(si se requiere una evaluación separada por desenlace/s)</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Grupo de desenlaces:	
Datos incompletos de los desenlaces (sesgo de desgaste)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Grupo de desenlaces: Todos/	
<i>(si se requiere una evaluación separada por desenlace/s)</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Grupo de desenlaces:	
¿Informe selectivo de los desenlaces? (sesgo de informe)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Otros sesgos	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Notas:			

--

Grupos de intervención

Probióticos

	Descripción como se indica en el informe/documento	Ubicación en el texto o la fuente <i>(pág./ fig./tabla/otra)</i>
Nombre del grupo <i>(como aparece en el documento o abreviado)</i>		
Base teórica <i>(incluye las referencias clave)</i>		
Descripción <i>(incluye detalles suficientes para la replicación, p.ej., componentes)</i>		
Duración del período de tratamiento		
Tiempo <i>(p.ej., frecuencia, duración de cada episodio)</i>		
Administración <i>(p.ej., tipo de podómetro, medio, intensidad, fidelidad)</i>		

Proveedor del tratamiento (<i>p.ej., n°</i> , <i>profesión, formación, grupo étnico, etc., en caso de ser relevante</i>)		
Cointervenciones		
Información económica (<i>coste del podómetro, cambios en otros costes como resultado de la intervención</i>)		
Necesidad de recursos (<i>p.ej., cantidad de personal, equipamiento</i>)		
Integridad de la administración		
Cumplimiento		
Notas		

Placebo

	Descripción como se indica en el informe/documento	Ubicación en el texto o la fuente
--	--	-----------------------------------

		(pág./ fig./tabla/otra)
Nombre del grupo (como aparece en el documento o abreviado)		
Base teórica (incluye las referencias clave)		
Descripción (incluye detalles suficientes para la replicación, p.ej., componentes)		
Duración del período de tratamiento		
Tiempo (p.ej., frecuencia, duración de cada episodio)		
Administración (p.ej., tipo de podómetro, medio, intensidad, fidelidad)		
Proveedor del tratamiento (p.ej., n°, profesión, formación, grupo étnico, etc., en caso de ser relevante)		
Cointervenciones		

Información económica (<i>coste del podómetro, cambios en otros costes como resultado de la intervención</i>)		
Necesidad de recursos (<i>p.ej., cantidad de personal, equipamiento</i>)		
Integridad de la administración		
Cumplimiento		
Notas		

Datos y análisis

Desenlace dicotómico

	Descripción como se indica en el informe/documento	Ubicación en el texto o la fuente (<i>pág./fig./tabla/otra</i>)
Definición del desenlace (<i>con los criterios diagnósticos en caso de ser relevante</i>)		

Persona que mide/informe					
Unidad de medida (<i>en caso de ser relevante</i>)					
Escalas: límites superiores e inferiores (<i>indica si la puntuación alta o baja es buena</i>)					
¿Es un desenlace/herramienta validada?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Si No Incierto				
imputación de los datos faltantes (<i>p.ej., ejemplo suposiciones hechas para el análisis por intención de tratar</i>)					
poder estadístico (<i>p.ej., poder estadístico & cálculo del tamaño de la muestra, nivel de poder estadístico alcanzado</i>)					
Resultados	Intervención		Comparación		
	N° con evento	N° medido	N° con evento	N° medido	

<i>(punto temporal o subgrupo, copia las filas según sea necesario)</i>					
Puntos temporales medidos, pero no informados					
Cualquier otro resultado informado <i>(p.ej., odds ratio, diferencia de riesgo, IC o valor de P)</i>					
Unidad de análisis <i>(por individuos, grupos o partes del cuerpo)</i>					
Métodos estadísticos utilizados y adecuación <i>(p. ej., ajuste por correlación)</i>					
¿Se necesita un reanálisis? <i>(especificar)</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Si	No	Incierto	
¿Es posible un reanálisis?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Si	No	Incierto	
Resultados reanalizados					
Notas:					

--

Desenlace continuos

	Descripción como se indica en el informe/documento	Ubicación en el texto o la fuente <i>(pág./fig./tabla/otra)</i>
Definición del desenlace <i>(con los criterios diagnósticos en caso de ser relevante)</i>		
Persona que mide/informe		
Unidad de medida <i>(en caso de ser relevante)</i>		
Escalas: límites superiores e inferiores <i>(indica si la</i>		

<i>puntuación alta o baja es buena)</i>			
¿Es un desenlace/heramienta validada?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Si No Incierto		
imputación de los datos faltantes (p.ej., ejemplo suposiciones hechas para el análisis por intención de tratar)			
poder estadístico (p.ej., poder estadístico & cálculo del tamaño de la muestra, nivel de poder estadístico alcanzado)			
Resultados	Intervención	Comparación	

	Me dia	DE (<i>u otra varianz a, especif icar</i>) *	N° de participa ntes	Me dia	DE (<i>u otra varianz a, especif icar</i>) *	N° de particip antes	
<i>(punto temporal o subgrupo, copia las filas según sea necesario)</i>							
Puntos temporales medidos, pero no informados							
Cualquier otro resultado informado <i>(p.ej., odds ratio, diferencia de riesgo, IC o valor de P)</i>							
Unidad de análisis <i>(por individuos, grupos o</i>							

<i>partes del cuerpo)</i>		
Métodos estadísticos utilizados y adecuación (<i>p. ej., ajuste por correlación</i>)		
¿Se necesita un reanálisis? (<i>especificar</i>)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Si No Incierto	-
¿Es posible un reanálisis?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Si No Incierto	-
Resultados reanalizados	-	
Notas:		

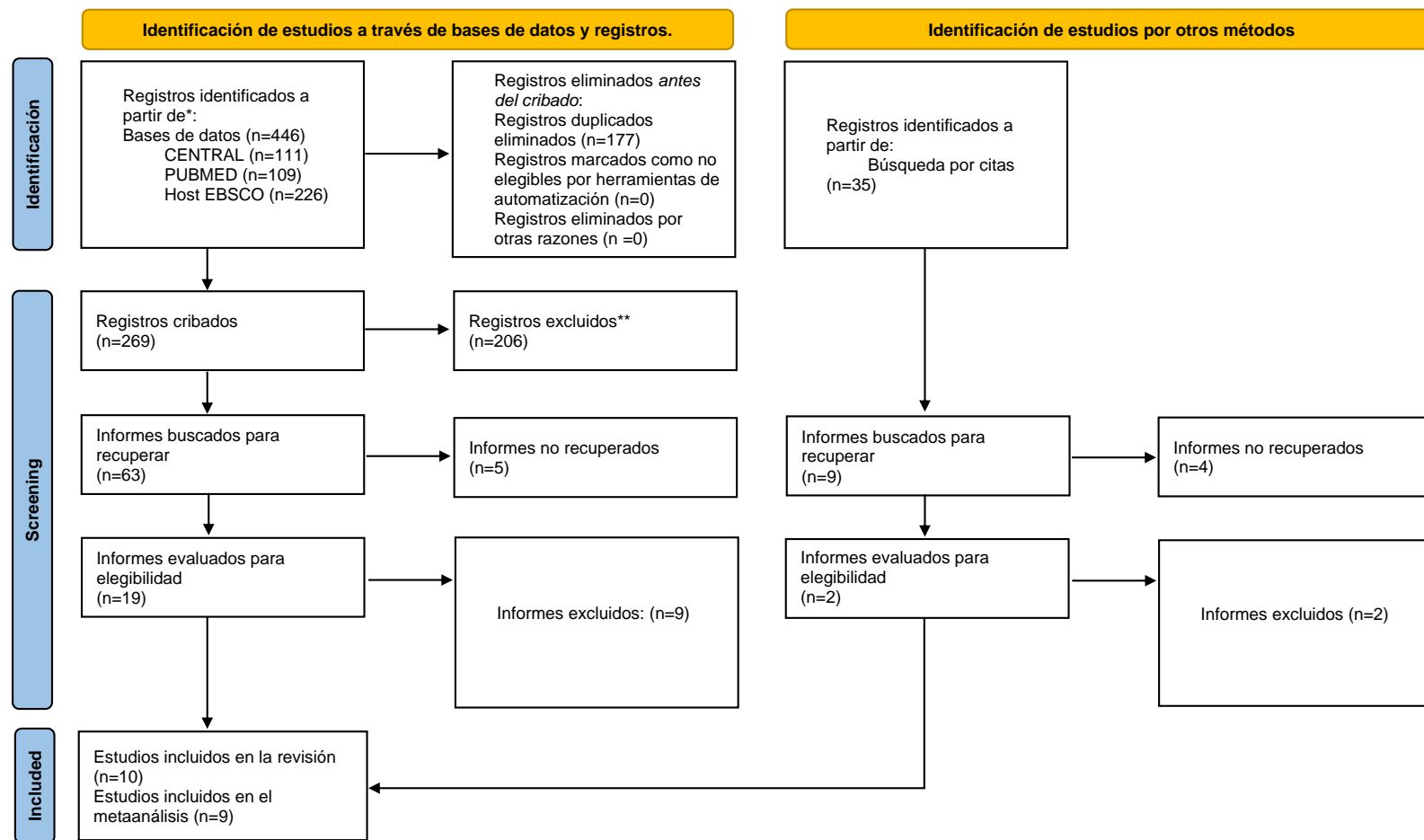
Otra información

	Descripción como se indica en el informe/documento	Ubicación en el texto o la fuente (<i>pág./ fig./tabla/otra</i>)
Conclusiones clave de los autores del estudio		

Referencias a otros estudios relevantes		
Correspondencia requerida para obtener información adicional del estudio <i>(de quien, que y cuando)</i>		
Notas:		

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia (73)

Apéndice 6. Diagrama de flujo PRISMA 2020



Fuente: Elaboración propia con base en la referencia (74) (75)

Apéndice 7. Características de los estudios incluidos

Anh 2020

Métodos	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 8 semanas.
Participantes	Ciento veinticuatro sujetos con EA de leve a moderada (de 2 a 13 años) fueron reclutados del Departamento de Pediatría del Hospital Anam de la Universidad de Corea entre enero y septiembre de 2017. De los cuales 95 fueron aleatorizados, en una proporción 1:1, se incluyeron 48 sujetos en grupo Probióticos y 47 en grupo Placebo. Todos los sujetos fueron diagnosticados con EA por un alergista pediátrico, según los criterios diagnósticos desarrollados por Hanifin y Rajka ¹¹ , y la gravedad clínica se determinó mediante el índice de puntuación de dermatitis atópica (SCORAD) ¹² . Se incluyeron sujetos con EA de leve a moderada (SCORAD 20-50).
Intervenciones	Los sujetos fueron aleatorizados para recibir probióticos vivos, específicamente <i>L. pentosus</i> ($1,0 \times 10^{10}$ unidades formadoras de colonias), o placebo dos veces al día durante 12 semanas (Fig. 1). Los probióticos y los placebos eran idénticos en color, sabor, olor, empaque y forma de administración.
Desenlaces	SCORAD 0, 6, 12 y 14 semanas. Pérdida transepidérmica de agua 0, 6 y 12 semanas. Niveles de inmunoglobulina E (IgE) en suero 0 y 12 semanas. Recuentos de eosinófilos en sangre al inicio suero 0 y 12 semanas.

Niveles de citoquinas al suero 0 y 12 semanas.

Análisis del microbioma intestinal 0, 12 y 14 semanas.

Notas	Este estudio fue apoyado por el Programa de Investigación Principal del Korea Food Research Institute (KFRI) financiado por el Ministry of Science and ICT, por el Environmental Health Center for Childhood Asthma financiado por el Ministry of Environment, Korea, por Basic Science Research Program a través de la National Research Foundation of Korea financiado por el Ministry of Science, Korea.
-------	---

Riesgo de sesgo		Apoyo para la evaluación	
Riesgo	Juicio de los autores	Respaldo del juicio	Evaluación
Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Probablemente realizada, ya que en el trabajo se textualiza la aleatorización sin embargo no se describe la metodología que se utilizó para dicha aleatorización	“Los pacientes se asignaron de forma aleatoria”	Riesgo bajo
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Probablemente realizada	No hay dato que lo respalde en el artículo	Riesgo incierto
Cegamiento de los participantes y el personal	Realizado	“Este estudio fue diseñado con <i>doble ciego</i> ,	Riesgo bajo

(sesgo de realización)		placebo controlado”	
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Probablemente realizado	“estudio doble ciego” por lo que se puede asumir que los	Riesgo bajo
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	13 pacientes a lo largo del estudio fueron excluidos	“13 pacientes fueron excluido debido a que 8 violaron el protocolo y 1 paciente por uso de ATB”	Riesgo bajo
Informe selectivo (sesgo de notificación)	No diferencia estadística significativa	“SCORAD sin diferencia significativa entre todas las medidas”	Riesgo bajo
Otro sesgo	No presencia de otros sesgos		

Carucci 2022

Métodos	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 12 semanas.
Participantes	Cien pacientes de 6 a 36 meses de edad, de ambos sexos, con DA, observados consecutivamente en un Centro de Alergia Pediátrica de tercer nivel ya diagnosticados con DA, fueron evaluados para el estudio. Solo los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión fueron invitados a participar en el ensayo. La aleatorización realizada por el equipo de investigación se basó en una lista de números consecutivos con una proporción de asignación de 1:1 a uno de los dos grupos de intervención, asignando 50 participantes a cada grupo. Al inicio del estudio (T0), el diagnóstico de EA fue confirmado en todos los sujetos del estudio según criterios validados por un equipo clínico multidisciplinario compuesto por pediatras, alergólogos y dermatólogos, y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres/tutores de cada sujeto.
Intervenciones	Grupo A, recibió cápsula de placebo una vez al día. Grupo B, recibió cápsulas de isocolor e isosmell que contenían 1×10^{10} CFU del probiótico <i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> GG (LGG) una vez al día. En caso de deterioro de la DA, se permitió a los padres utilizar pomada tópica de butirato de hidrocortisona al 0,1% como medicación de rescate, de acuerdo con las guías internacionales.

Desenlaces	<p>SCORAD 0, 4, 8 12 y 16 semanas</p> <p>Cantidad de días sin medicamento de rescate 8, 12 y 16 semanas.</p> <p>Cambios en el cuestionario de calidad de vida de la dermatitis infantil (IDQOL) 0, 4, 8 12 y 16 semanas</p> <p>Nivel de IgE sérica específica a los alimentos y alérgenos ambientales 0 y 12 semanas.</p> <p>Estructura y función del microbioma intestinal (producción de butirato) 0 y 12 semanas.</p> <p>Estructura del microbioma de la piel 0 y 12 semanas.</p>
------------	--

Notas	<p>El estudio fue apoyado por una subvención sin restricciones otorgada por DSM I-Health Inc. Cromwell, CT, EE. UU. al Translational Medical Science University of Naples Federico II, Nápoles, Italia. Sin embargo, DSM iHealth Inc. no influyó en el diseño del estudio, la realización del estudio, la recopilación de datos, el análisis y la interpretación, la redacción del manuscrito o la decisión de enviar el manuscrito para su publicación.</p>
-------	--

<i>Riesgo de sesgo</i>		<i>Apoyo para la evaluación</i>	
Riesgo	Juicio de los autores	Respaldo del juicio	Evaluación
Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Realizada	“La aleatorización fue realizada a partir de la búsqueda de dos equipos a través de una lista de números consecutivos, con	Riesgo bajo

		una relación de asignación de 1:1 a uno de los dos grupos de intervención de 12 semanas”	
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Probablemente realizada	No hay dato que lo respalde en el artículo	Riesgo incierto
Cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de realización)	Realizado	“Este estudio fue aleatorizado doble ciego, con placebo controlado”	Riesgo bajo
Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Realizado	“Un monitor clínico independiente, ciego a la asignación del tratamiento, participó en la investigación”	Riesgo bajo
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Probablemente realizado	“9 pacientes perdidos debido a violaciones de protocolo y consumo de menos 80) del tratamiento asignado”	Riesgo bajo
Informe selectivo (sesgo de informe)	Probablemente realizado	“se observaron de forma regular los resultados sin presentar diferencias estadísticas comparadas en cada uno de los grupos de estudios”	Riesgo bajo

Otro Sesgo	No presencia de otros sesgos
------------	------------------------------

Gore 2012

Métodos	Ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo 12 semanas.
---------	--

Participantes	<p>Reclutamos bebés con eccema diagnosticado por un médico de clínicas comunitarias (de 3 a 6 meses de edad, buena salud general, crecimiento normal) En la visita inicial, se confirmó el diagnóstico de eccema. Después de esto, 137 bebés se aleatorizaron y se asignaron en los siguientes grupos de intervención L. paracasei (n=45), B. lactis (n=45) y placebo (n=47) si el índice SCORAD era 10 y consumían 200 ml de fórmula estándar por día.</p> <p>Los bebés amamantados exclusivamente se unieron al grupo de observación abierto sobre lactancia. Algunos padres se negaron a usar una fórmula hidrolizada; estos lactantes fueron seguidos en un grupo observacional abierto alimentado con fórmula estándar.</p>
---------------	--

Intervenciones	<p>Los lactantes aleatorizados comenzaron con una dieta de eliminación de lácteos (fórmula estándar cambiada a fórmula de suero ampliamente hidrolizada, de acuerdo con la práctica clínica común) y recibieron un sobre de suplemento diario que contenía 10^{10} unidades formadoras de colonias de L. paracasei en polvo liofilizado CNCM I-2116 o B. lactis CNCM I-3446 o un sobre que contiene placebo (maltodextrina) durante un período de 3 meses. Durante este período se</p>
----------------	---

evitaron otros productos fermentados o que contuvieran probióticos.

Desenlaces	<p>SCORAD 0, 4 y 12 semanas, luego seguimiento a los 12, 18 y 36 meses.</p> <p>IDQOL, permeabilidad gastrointestinal, proteína X eosinofílica urinaria (U-EPX), presencia/ausencia de cepas de estudio en heces, prevalencia de sensibilización; síntomas de enfermedad alérgica 0 y 12 semanas, luego seguimiento a los 12, 18 y 36 meses.</p>
Notas	<p>Este estudio fue patrocinado por Nestec Ltd, Lausanne, Suiza, quien suministró la fórmula del estudio, los probióticos del estudio y la mayor parte de la financiación. Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Suecia, proporcionó generosamente las mediciones de U-EPX y de IgE específica en suero. El análisis de las muestras para la proporción de lactulosa/manitol se realizó en cooperación con el Departamento de Bioquímica Clínica, Royal Manchester Children's Hospital, Manchester, Reino Unido y financiado por el North West Lung Research Centre Endowment Fund.</p>

<i>Riesgo de sesgo</i>		<i>Apoyo para la evaluación</i>	
Riesgo	Juicio de los autores	Respaldo de juicio	Evaluación
Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Realizado	“Se aplicó el método de minimización para asignar sujetos a grupos de estudio aplicando lactancia materna, familia	Riesgo bajo

historia e índice SCORAD
 inicial como estratificación
 factores (programa de
 aleatorización
 TrialBalance®; Nestec,
 Lausana, Suiza)"

Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Probablemente realizado	No hay dato en estudio que sustente el ocultamiento de selección	Riesgo incierto
Cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de realización)	Realizado	“Es un estudio aleatorizado, doble ciego placebo controlado”	Riesgo bajo
Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Probablemente realizado	Al ser un estudio doble ciego, los evaluadores estaban cegados	Riesgo bajo
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Probablemente realizado	Hay 4 participantes faltantes en estudio sin embargo no hay información del motivo por el cual esos participantes se excluyeron a lo largo de la investigación	Riesgo incierto

Informe selectivo (sesgo de informe)	Realizado	“Los datos se normalizaron, cuando fue posible, y son Presentados solo como media aritmética con intervalos de confianza del 95%”	Riesgo bajo
Otro sesgo	No presencia de otros sesgos		

Jeong 2020

Métodos	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo paralelo de 12 semanas.
Participantes	<p>En total, se seleccionaron 104 sujetos elegibles para el estudio: 100 (50 en el grupo RHT3201 y 50 en el grupo placebo) fueron asignados al azar; de estos, 90 sujetos (45 en el grupo RHT3201 y 45 en el grupo placebo) completaron el estudio (Figura 1). En total, 66 sujetos (33 en el grupo RHT3201 y 33 en el grupo placebo) que completaron el ensayo sin violar ningún criterio de selección finalmente se incluyeron en el análisis del conjunto del PP. Al inicio de este estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.</p> <p>Se incluyeron en el estudio 100 niños de 1 a 12 años que fueron diagnosticados con EA moderada, definida como un SCORAD entre 25 y 50. La evaluación clínica fue realizada por el mismo médico durante todo el estudio.</p>

Se excluyeron los siguientes sujetos: (a) sujetos con otras enfermedades de la piel, (b) sujetos con inmunosupresión, enfermedades autoinmunes, neoplasias malignas y otras enfermedades sistémicas; (c) sujetos que toman antibióticos sistémicos, corticosteroides e inmunosupresores para la EA dentro de las 4 semanas previas a la selección; (d) sujetos que toman medicamentos como antihistamínicos, medicina oriental y otros suplementos para la EA dentro de las 2 semanas previas a la selección; y (e) sujetos que recibieron fototerapia dentro de las 4 semanas previas a la selección.

Intervenciones	Los sujetos aleatorizados recibieron un tratamiento experimental, RHT3201 (Lactobacillus rhamnosus IDCC 3201 tindalizado, las bacterias muertas y su condensado sobrenadante de cultivo), preparado por ILDONG Pharmaceutical Co. Ltd. en forma de bacterias muertas por calor ($1,0 \times 10^{10}$ CFU/d) o el placebo.
Desenlaces	SCORAD total 0, 6 y 12 semana. Parámetros subjetivos y objetivos del SCORAD 0, 6 y 12 semana. Uso de corticosteroides tópicos, el recuento de eosinófilos, proteína catiónica de eosinófilos (ECP), interleucina (IL)-4, IL-10, IL-31, proteína C reactiva (CRP), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y niveles de quimiocinas en sangre 0, 6 Y 12 semanas.
Notas	Este trabajo fue financiado por ILDONG Pharmaceutical Co., Ltd, Seúl, Corea.

Riesgo de sesgo		Apoyo para la evaluación	
Riesgo	Juicio de los autores	Respaldo de juicio	Evaluación
Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Realizado	“Este estudio es aleatorizado” No hay descripción de cómo se hizo proceso de aleatorización	Riesgo bajo
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Probablemente realizada	No hay información en el estudio que respalde subdominio	Riesgo incierto
Cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de realización)	Realizado	“Este estudio fue diseñado con <i>doble ciego</i> , placebo controlado”	Riesgo bajo
Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Realizado	Al ser un estudio doble ciego, investigadores no conocían intervención	Riesgo bajo
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Realizado	“10 participantes faltantes, 90 completaron el estudio, en total 66 sujetos completaron el ensayo sin violar algún criterio de	Riesgo bajo

		selección” “No hay diferencias significativas con respecto a intensidad de la enfermedad en ningún grupo”	
Informe selectivo (sesgo de informe)	Realizado	“El análisis de eficacia se realizó utilizando un conjunto por protocolo (PP) y el análisis completo (FA), respectivamente, y el análisis de seguridad fue principalmente realizado utilizando el conjunto de seguridad. En caso de que falten datos, la mayoría de los datos obtenidos recientemente de las fechas faltantes se analizaron utilizando el método de la última observación llevada adelante (LOCF).”	Riesgo bajo
Otro sesgo		No presencia de otros sesgos	

Navarro-López 2018

Métodos	Ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo de 2 brazos de 12 semanas.
Participantes	Niños entre 4 y 17 años, con diagnóstico de DA que cumpla con los criterios de Hanifin y Rajka e índice SCORAD

moderado (de 20 a 40). También se requirió que los participantes estuvieran consumiendo actualmente una dieta mediterránea de alta calidad con un Índice de Calidad de la Dieta Mediterránea (KIDMED) con una puntuación superior a 7. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres o un representante legal (y del niño si era mayor de 12 años). Entre los criterios de exclusión, los pacientes no eran elegibles para el estudio si habían usado corticosteroides sistémicos, metotrexato, ciclosporina o medicamentos antifactor de necrosis tumoral en los 3 meses anteriores, antibióticos en las 2 semanas anteriores o tenían un diagnóstico concomitante de intolerancia al gluten y/o lactosa o signos de infección bacteriana. Se aleatorizaron 50 sujetos asignándose a 2 grupos: probióticos (n=24) y placebo (n=26).

Intervenciones Los participantes en el grupo de probióticos recibieron diariamente una píldora que contenía 10⁹ unidades (UFC) de una mezcla de las 3 cepas probióticas en una proporción de 1:1:1, polvo liofilizado con maltodextrina como vehículo, y los participantes del grupo placebo recibieron una pastilla que contenía solo maltodextrina. Las píldoras de probiótico y placebo se equipararon en tamaño, forma y volumen de contenido (cápsulas de gelatina de 9,85 x 16,4 mm) y fueron dispensadas por el personal del departamento de farmacia.

La mezcla estaba compuesta por Bifidobacterium lactisCECT 8145, B longumCECT 7347 y Lactobacillus casei CECT 9104.

Desenlaces SCORAD 0, 4, 8 y 12 semanas.

Proporción de días de uso de esteroides tópicos durante los brotes registro quincenal hasta la semana 12.

Valores de laboratorio bioquímicos de rutina y los niveles de interleucina 4 (IL-4), IL-5, IL-10 e IL-13, 0 y 12 semanas.

Notas	<p>Este estudio fue apoyado por Biopolis y Korott. Los patrocinadores no tuvieron ningún papel en el diseño y la realización del estudio; recopilación, gestión, análisis e interpretación de los datos; preparación, revisión o aprobación del manuscrito; y decisión de enviar el manuscrito para su publicación.</p> <p>Conflictos de intereses: el Dr. Ramón-Vidal, el Sr. Genovés-Martínez y el Dr. Chenoll-Cuadros son empleados de Biopolis. No se reportan otras revelaciones.</p>
-------	--

Riesgo de sesgo		Apoyo para la evaluación	
Riesgo	Juicio de los autores	Respaldo del juicio	Evaluación
Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Realizado	“Los grupos fueron estratificados y aleatorizados”	Riesgo bajo
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Realizado	“Estudio aleatorizados por bloque según sexo, edad y edad de inicio de la enfermedad”	Riesgo bajo
Cegamiento de los participantes y el personal	Realizado	“Un estudio aleatorizado de 12 semanas, <i>doble ciego</i> ,	Riesgo bajo

(sesgo de realización)		Ensayo de intervención controlado con placebo”	
Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Realizado	“Los observadores fueron cegados a agrupaciones de pacientes.”	Riesgo bajo
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Realizado	“3 participantes se catalogaron como faltantes por incumplimiento del protocolo y por enfermedad concurrente”	Riesgo bajo
Informe selectivo (sesgo de informe)	Probablemente realizado	“La unidad de medida en el índice SCORAD fue con desviación estándar” Hay diferencias significativas con respecto a las características de la enfermedad, pero no para otros parámetros.	Riesgo incierto
Otro sesgo		No presencia de otros sesgos	

Nermes 2011

Métodos	Ensayo aleatorizado doble ciego de 3 meses
Participantes	Treinta y nueve lactantes con EA, definida según los criterios de Hanifin y Rajka [11], fueron aleatorizados durante un

período de 3 meses en un diseño doble ciego. Los bebés fueron reclutados de las clínicas pediátricas ambulatorias en el área de captación del Hospital Central de la Universidad de Turku. Todos los bebés nacieron a término y todos habían sido amamantados al menos parcialmente antes de la primera visita del estudio. Los alimentos sólidos se introdujeron en la dieta de los lactantes de acuerdo con las recomendaciones nacionales desde los 4–6 meses de edad. Los bebés del estudio estaban sanos excepto por AD; Se excluyeron las infecciones cutáneas y las infecciones graves. Treinta y nueve sujetos fueron aleatorizados asignándose a los siguientes grupos: L. rhamnosus GG (n=19) y placebo (n=20) Treinta y siete lactantes completaron el ensayo.

Intervenciones	Fórmula de caseína extensamente hidrolizada (NutramigenR, Mead Johnson, Evansville, IN, EE. UU.) suplementado con (n = 19) o sin (n = 20) L. rhamnosus GG (ATCC 53103) 5,0 10 ⁷ CFU/g para lograr una ingesta diaria de 3,4 10 ⁹ CFU.
Desenlaces	<p>Los números totales de células secretoras de IgA, IgG e IgM entre 106 células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) 0, 1 y 3 meses.</p> <p>Impacto de L. rhamnosus GG en la microbiota intestinal y cutánea 0, 1 y 3 meses.</p> <p>SCORAD 0, 1 y 3 meses.</p> <p>Numero de infecciones 0, 1 y 3 meses.</p> <p>Cuantificación de células B CD19+ CD27+ por citometría de flujo 0, 1 y 3 meses.</p>

Notas Este estudio fue financiado parcialmente la Mead Johnson Company. El análisis de microbiota fue financiado por una subvención de la Academia de Finlandia.

Riesgo de sesgo		Apoyo para la evaluación	
Riesgo	Juicio de los autores	Respaldo de juicio	Evaluación
Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Realizado	“Treinta y nueve bebés con EA fueron aleatorizados”	Riesgo bajo
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Probablemente realizado	No hay información que sustente si se oculto	Riesgo incierto
Cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de realización)	Realizado	“Treinta y nueve bebés con EA fueron aleatorizados durante un período de 3 meses en un diseño <i>doble ciego</i> para recibir fórmula de caseína”	Riesgo bajo
Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Probablemente realizado	Al ser un estudio doble ciego probablemente se realizó	Riesgo bajo
Datos de resultado	Realizado	“2 lactantes han abandonado el estudio	Riesgo bajo

incompletos (sesgo de desgaste)		debido a que hubo exacerbación de la enfermedad”	
Informe selectivo (sesgo de informe)	Probablemente realizado	<p>“En resumen, este estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la disminución de las células secretoras de IgA e IgM 1 mes después iniciar una intervención con fórmula de caseína ampliamente hidrolizada suplementada con LGG. Esto podría indicar que LGG mejora la función de barrera intestinal y acelera la maduración inmunológica en lactantes con EA”.</p> <p><i>Estudio solo describe media a pesar de utilizar también valor P.</i></p>	Riesgo incierto
Otro sesgo	No presencia de otros sesgos		

Prakoewa 2017

Métodos	Ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo de 12 semanas.
---------	--

Participantes La población del estudio comprendió nuevos pacientes ambulatorios con AD de la clínica de la División de Inmunología de Alergias del Departamento de Dermatología y Venereología de la Facultad de Medicina, Universitas Airlangga / Hospital Docente Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia. Los 22 sujetos con AD que cumplieron con los criterios de inclusión se aleatorizaron para dividieron en grupos de probióticos (n=12) y de control (n=10).

Los criterios de exclusión fueron: uso de corticoides sistémicos o fototerapia en el mes anterior y fármacos inmunosupresores sistémicos en los tres meses previos, uso de probióticos en las cuatro semanas previas, uso de medicamentos tópicos como corticoides o anticalcineurínicos en la semana previa, inmunosupresores afecciones u otras enfermedades graves, enfermedades clínicas de la piel y otras enfermedades sistémicas. Los criterios de inclusión fueron: pacientes pediátricos de 0 a 14 años, pacientes con DA que cumplieran los criterios diagnósticos de Hanifin-Rajka, niveles séricos totales de IgE relacionados con la edad de: 10 a 15 años, >200 UI/ml; 6-9 años, >90 UI/ml; 1-5 años, >60 UI/ml; < 1 año, > 1,5 UI/ml, pacientes en aparente buen estado de salud y deseosos de participar en el estudio y firmar el consentimiento informado.

Intervenciones Se administró probiótico microencapsulado *L. plantarum* IS-10506 a 10^{10} ufc/día o placebo (leche descremada-Avicel) durante 12 semanas.

Desenlaces SCORAD 0, 2, 8 y 14 semanas.

IgE total de sangre 0, 2, 8 y 14 semanas.

Citoquinas de células T IL-4, IFN- γ , proporción de Foxp3+ e IL-10 (Foxp3+/IL-10) e IL-17 0, 2, 8 y 14 semanas.

Notas	Conflictos de interés y financiación no declarada; probiótico proporcionado por los investigadores.
-------	---

<i>Riesgo de sesgo</i>	<i>Apoyo para la evaluación</i>		
Riesgo	Juicio de los autores	Respaldo de los autores	Evaluación
Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Realizado	“Un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo”	Riesgo bajo
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Probablemente realizado	No hay información que sustente	Riesgo incierto
Cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de realización)	Realizado	“Estudio doble ciego, placebo controlado”	Riesgo bajo
Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Probablemente realizado	“Estudio doble ciego”	Riesgo bajo
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Probablemente no realizado	No hay información al respecto	Riesgo incierto

Todos los desenlaces			
Informe selectivo (sesgo de informe)	Probablemente realizado	“No se encontraron diferencias estadísticas entre los dos grupos por edad, sexo, inicio y duración de la enfermedad, SCORAD y nivel de IgE al inicio del estudio” Se utilizó desviación estándar y media aritmética	Riesgo bajo
Otro sesgo	No presencia de otros sesgos		

Rather 2021

Métodos	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas.
Participantes	Niños (de 3 a 9 años) y adolescentes (de 10 a 18 años) con EA de leve a moderada fueron reclutados y examinados en el Hospital Universitario Nacional de Chungnam. Cada diagnóstico de EA se realizó de acuerdo con los criterios estándar realizados por un dermatólogo. Se reclutaron sujetos con síntomas intermitentes o persistentes de EA durante más de 6 meses y con puntajes SCORAD entre 20 y 50 (leve-moderado). Los pacientes con enfermedades cutáneas y sistémicas graves fueron excluidos del ensayo.

Otros criterios de exclusión incluidos son la administración de antibióticos, corticosteroides, antihistamínicos, inmunosupresores, hierbas medicinales y alimentos funcionales saludables para mejorar la DA dentro de las 4 semanas previas al reclutamiento, haber recibido fototerapia dentro de las 4 semanas previas al reclutamiento, haber tomado probióticos dentro de las 2 semanas previas al reclutamiento, o plan existente para participar en otras pruebas durante el período de este ensayo clínico. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres o tutores de los sujetos.

Se reclutaron un total de 90 sujetos. Los sujetos fueron asignados al azar al grupo I (grupo de células vivas n = 30), grupo II (grupo de células muertas n = 30) y grupo III (grupo de placebo n = 30). En el grupo de células vivas, nueve retiraron el consentimiento, uno falló en el seguimiento y cuatro fueron excluidos del análisis. En el grupo de células muertas, cuatro retiraron el consentimiento, uno falló en el seguimiento y tres fueron excluidos del análisis (Fig. 1). En el grupo de placebo, tres retiraron el consentimiento, tres fallaron en el seguimiento y cuatro sujetos fueron excluidos del análisis. En total, se analizaron 16 sujetos del grupo de células vivas, 22 del grupo de células muertas y 20 del grupo placebo.

Intervenciones La preparación bacteriana consistió en células vivas o muertas de *L. sakei* proBio65 liofilizadas (destruidas por calor en autoclave a 121 °C durante 30 min) con celulosa microcristalina como excipiente. La preparación de placebo

consistía únicamente en celulosa microcristalina. El tratamiento se preparó en sobres y se estandarizó para que contuviera 1×10^{10} células por sobre (400 mg). Se les indicó a los sujetos que tomaran un sobre por día, 30 minutos después de la comida. El cumplimiento se controló y registró contando el sobre restante durante la visita en la semana 6 y la semana 12.

Desenlaces	<p>SCORAD (parámetros objetivos y subjetivos) 0, 6 y 12 semanas.</p> <p>Efectos adversos 0, 6 y 12 semanas.</p> <p>Evaluación global del investigador (IGA) 0, 6 y 12 semanas.</p> <p>Proteína catiónica de eosinófilos (ECP), CCL17 (timo y quimiocina regulada por activación [TARC]) y CCL27 (quimiocina atrayente de células T cutáneas [CTACK]) 0, 6 y 12 semanas.</p> <p>Niveles de IgE 0, 6 y 12 semanas.</p> <p>Cambios en el estado de la piel (humedad y sebo) 0, 6 y 12 semanas.</p>
Notas	<p>Este trabajo fue financiado por la Beca de Investigación de la Universidad de Yeungnam 2015. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.</p>

<i>Riesgo de sesgo</i>		<i>Apoyo para la evaluación</i>	
Riesgo	Juicio de los autores	Respaldo de autores	Evaluación
Generación de secuencia	Realizado	“En este estudio aleatorizado, doble ciego,	Riesgo bajo

aleatoria (sesgo de selección)		controlado con placebo, noventa pacientes fueron reclutados y asignados aleatoriamente”	
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Probablemente realizado	No hay información al respecto	Riesgo incierto
Cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de realización)	Realizado	“Estudio doble ciego”	Riesgo bajo
Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Probablemente realizado	“Estudio doble ciego”; por lo que se infiere que evaluadores estaban cegados	Riesgo bajo
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Probablemente realizado	“Total de faltantes 22 pacientes combinando ambos grupos, debido a retiro de consentimiento y fallo en seguimiento”	Riesgo bajo
Informe selectivo (sesgo de informe)	Probablemente realizado	“Todos los datos se presentaron como media \pm error estándar de la media (SEM)” “Sin presentar diferencias relevantes”	Riesgo bajo
Otro sesgo		No presencia de otros sesgos	

Weston 2005

Métodos	Ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo de 8 semanas
Participantes	Cincuenta y seis niños de 6 a 18 meses de edad con DA moderada o grave fueron reclutados entre abril y noviembre de 2003 de la comunidad general y de clínicas ambulatorias y asignados al azar a 2 grupos de intervención: probióticos (n=28) y placebo (n=28). Todos los niños cumplieron con los criterios de Hanafin y Raijka para AD y tenían una puntuación SCORAD modificada >25. Los niños no eran elegibles para el estudio si habían estado expuestos previamente a probióticos, estaban tomando antibióticos en ese momento o tenían otros problemas médicos importantes.
Intervenciones	Los participantes en el grupo de probióticos recibieron 10^9 UFC de <i>L fermentum</i> VRI-003 PCC (Probiomix, Eveleigh, NSW, Australia) polvo liofilizado dos veces al día durante 8 semanas. El grupo de control recibió maltodextrano sin probióticos dos veces al día durante la misma duración. Ambos suplementos se dispensaron como un polvo estable en sobres individuales idénticos de 1 g, reconstituidos por los padres con 5-10 ml de agua y administrados por vía oral en forma de suspensión. El cumplimiento se controló mediante el uso de un gráfico de bolsitas (completado por los padres) y recuentos de bolsitas.
Desenlaces	SCORAD 0, 2, 4, 8 y 16 semanas.

Cambio en la calidad de vida familiar según Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) 0, 2, 4, 8 y 16 semanas.

Impresión de los padres sobre la intervención 0, 2, 4, 8 y 16 semanas.

Niveles de IgE total 0 y 8 semanas.

Niveles de IgE específica 0 y 8 semanas.

Notas	<p>El investigador principal fue financiado por Channel Seven Telethon</p> <p>Beca de investigación. VRI BioMedical proporcionó fondos para el análisis de inmunoglobulina E (IgE).</p> <p>Conflicto de intereses: ninguno declarado</p>
-------	--

<i>Riesgo de sesgo</i>		<i>Apoyo para la evaluación</i>	
Riesgo	Juicio de los autores	Respaldo de juicio	Evaluación
Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Realizado	“Ensayo aleatorizado controlado con placebo para determinar los efectos clínicos de Lactobacillus fermentums”	Riesgo bajo
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Probablemente realizado	No se cuenta con información que sustente ocultación	Riesgo incierto

Cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de realización)	Realizado	“estudio doble ciego”	Riesgo bajo
Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Realizado	“También se realizó una evaluación SCORAD en cada visita por un médico que desconocía la intervención”	Riesgo bajo
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Probablemente realizado	“Un total de 3 participantes perdidos, debido a presencia de vómitos persistentes por lo que tuvieron que iniciar ATB”	Riesgo bajo
Informe selectivo (sesgo de informe)	Probablemente realizado	“Las diferencias entre los grupos de probióticos y placebo se evaluaron utilizando el X2 prueba para datos nominales. Las diferencias en las puntuaciones del índice SCORAD desde el inicio no fueron paramétricas y se analizaron mediante desviación estándar y media, sin reportar diferencias”	Riesgo bajo

Otro sesgo

No presencia de otros sesgos

Wu 2017

Métodos	Ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de 8 semanas.
---------	--

Participantes	Niños de 4 a 48 meses de edad con AD diagnosticada utilizando los criterios de Hanifin y Rajka y con una puntuación de dermatitis atópica (SCORAD) 15 en el momento de la inscripción. Los pacientes incluidos se asignaron a un grupo de tratamiento o un grupo de control en una proporción de 1:1 de la siguiente manera L. rhamnosus (n=33) y placebo (n=33). Los pacientes con infección clínicamente evidente en las lesiones de la piel, asma grave o ataque de asma agudo dentro de los 3 meses, enfermedad autoinmune, inmunodeficiencia, exposición a fototerapia o haber usado corticosteroides sistémicos dentro de 1 mes, antihistamínico dentro de 7 días o inhibidor de calcineurina tópico dentro de 1 mes. todos fueron excluidos
---------------	--

Intervenciones	Para los pacientes incluidos en el grupo de tratamiento se administró una cápsula de ComProbi que contenía 5×10^9 UFC (350 mg) de L. rhamnosus (MP108) y maltodextrina al día; (CY Biotech, Taipei, Taiwán) mientras que al grupo de control se administró una cápsula de maltodextrina solo al día. Para los pacientes que no podían tragar las cápsulas, se indicó a
----------------	---

los padres que mezclaran el polvo en agua, leche, leche materna o alimentos calentados a <40 C.

Desenlaces	<p>SCORAD 0, 2, 4, 6 y 8 semanas.</p> <p>Frecuencia de DA y periodo sin síntomas, sin mención de frecuencia de medidas.</p> <p>Cambios medios en el Cuestionario de calidad de vida de la dermatitis infantil (IDQOL) 0, 4 y 8 semanas.</p> <p>Cambios medios en el Cuestionario de impacto familiar (DFI) de la dermatitis 0, 4 y 8 semanas.</p>
Notas	"Sin conflictos de interés" declarado, pero financiación no declarada.

<i>Riesgo de sesgo</i>		<i>Apoyo para la evaluación</i>	
Riesgo	Juicio de los autores	Respaldo del juicio	Evaluación
Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Realizado	"El estudio fue aleatorizado y controlado con placebo Lactobacillus rhamnosus"	Riesgo bajo
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Probablemente realizado	Se desconoce información al respecto	Riesgo incierto

Cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de realización)	Realizado	“El diseño de este estudio fue de dos centros, doble ciego”	Riesgo bajo
Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Probablemente realizado	Al ser un estudio doble ciego, probablemente se cumplió	Riesgo incierto
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Realizado	“5 participantes faltaron debido a uso de fármacos prohibidos en el estudio”	Riesgo bajo
Informe selectivo (sesgo de informe)	Realizado	“En comparación con la línea de base, los cambios medidos en desviación estándar y media aritmética en la semana 4 y semana 8 para la población de intento de tratar, Estas medidas, no mostraron una diferencia significativa”	Riesgo bajo
Otro sesgo	No presencia de otros sesgos		

Apéndice 8. Características de los estudios excluidos

Estudio	Razones de exclusión
Arvola 2006	Los participantes no tenían DA.
Ikezawa 2004	La intervención no era un probiótico.
Kalliomaki 2003	Los participantes no tenían DA.
Laitinen 2005	El estudio no informó la gravedad del eccema (SCORAD)
Leung 2004	La intervención no era un probiótico.
Ogawa 2006	El estudio no informó la gravedad del eccema (SCORAD)
Pohjavuori 2004	El estudio no informó la gravedad del eccema (SCORAD)
Prescott 2005	El estudio no informó la gravedad del eccema (SCORAD)
Rosenfeldt 2004	El estudio no informó la gravedad del eccema (SCORAD)
Viljanen 2005b	El estudio no informó la gravedad del eccema (SCORAD)
Viljanen 2005c	El estudio no informó la gravedad del eccema (SCORAD)