



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

UTILIDAD DE LOS PROBIÓTICOS EN EL TRATAMIENTO  
DE LA DERMATITIS ATÓPICA  
REVISIÓN SISTEMATIZADA

TRABAJO DE TESIS QUE PRESENTA EL.  
DR. HUGO ARTURO GALINDO CAMPOS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:  
ALERGIA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA

TUTOR DE TESIS.  
DRA. ÁLVARO PEDROZA MARTÍNEZ

ASESOR METODOLÓGICO  
DR. IGNACIO MORA MAGAÑA




MEXICO DF




2007

**UTILIDAD DE LOS PROBIÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA  
DERMATITIS ATÓPICA  
REVISIÓN SISTEMATIZADA**




---

Dr. José N. Reynés Manzur  
Director de Enseñanza




---

Dra. Mirella Vázquez Rivera  
Jefe del Departamento de pre y postgrado



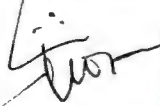
---

Dr. Álvaro Pedroza Meléndez  
Tutor de Tesis



---

Dr. José Huerta G. López  
Titular del Curso de Alergia e Inmunología Pediátrica



---

Dr. Ignacio Mora Magaña  
Asesor Metodológico del Trabajo de Tesis  
División de Investigación

## DEDICATORIA

A mi amada esposa diana, gracias por tu apoyo y comprensión, sin ti no lo hubiera logrado.

A mis hijas Diana y Samantha, sigan creciendo y siendo la alegría de nuestra familia.

A mis padres Lilia y Arturo, por el gran ejemplo que siempre nos han dado, amor y apoyo durante estos años, por fin lo logramos.

Y a mis maestros, compañeros y amigos.

Gracias.

- I. DEFINICIÓN
- II. EPIDEMIOLOGIA
- III. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA
- IV. TRATAMIENTO
- V. LOS PROBIOTICOS
- VI. HISTORIA
- VII. CARACTERÍSTICAS DE LOS PROBIÓTICOS
- VIII. DESARROLLO DE LA FLORA INTESTINAL
- IX. OBJETIVOS  
CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN  
Tipos de estudios  
Tipos de intervención  
Tipos de participantes  
Tipos de medidas de resultado
- X. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS
- XI. MÉTODOS DE LA REVISIÓN
- XII. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS  
Estudios Excluidos  
Estudios Incluidos
- XIII. CALIDAD METODOLOGICA  
Ocultamiento de la asignación  
Cegamiento de la intervención  
Cegamiento de la evaluación del resultado  
Cumplimiento del seguimiento
- XIV. RESULTADOS

XV. MEDIDAS DE RESULTADO PRIMARIAS

Eficacia clínica:

Eficacia Inmunológica:

Efectos adversos

XVI. DISCUSION

XVII. CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

XVIII. REFERENCIAS

XIX. TABLAS



## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La **dermatitis atópica** (DA) es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel altamente pruriginosa, Alteraciones en la composición de la microbiota han sido asociadas con padecimientos alérgicos, recientemente se han realizado algunos estudios que indican que la administración de probióticos puede ser benéfica para el tratamiento y prevención de enfermedades alérgicas.

**OBJETIVO:** Comparar la eficacia clínica y antiinflamatoria de la terapia con probióticos en el manejo de la dermatitis atópica en niños.

**RESULTADOS:** Se identificaron 15 estudios como potencialmente elegibles, seis estudios fueron excluidos.

**CONCLUSIONES:** Los probióticos parecen ser un buen complemento del tratamiento de la dermatitis atópica en niños. Se sugiere que se realicen estudios de mayor valor metodológico.

**Palabras clave:** Dermatitis atópica, probióticos, niños, tratamiento.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The atopic dermatitis (AD) is a skin chronic inflammatory disease intensively pruritic. Perturbations in microbiota compositions are strongly associated with allergies. Some recently papers shows that probiotic therapy could be benefic for treatment and prevention of allergic diseases.

**OBJECTIVE:** Compare the clinic efficiency and antiinflammatory of the therapy could be benefic for treatment and prevention of allergic diseases

**RESULTS:** We identify 15 studies potentiality selectables, 6 were exclude.

**CONCLUSION:** The probiotics could be a good complement in the treatment of atopic dermatitis, but we suggest that are needed better methodological studies

**Key words:** atopic dermatitiss, probiotics, children, treatment.

## **Dermatitis Atópica**

### **I DEFINICIÓN**

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel altamente pruriginosa. Usualmente inicia en edades tempranas de la vida pero puede ocurrir en adultos, frecuentemente asociada a niveles elevados de IgE e historia familiar de asma y rinitis alérgica. (1,2)

### **II EPIDEMIOLOGIA**

Shultz Larsen (3) reportó en 1986 que la prevalencia de DA en el norte de Europa esencialmente triplicó la incidencia en las últimas 4 décadas hasta 10% en los niños. Otro estudio de niños escolares en el norte de Europa demostró una prevalencia de DA de 15.6%. La prevalencia en adultos es aun desconocida. Muto (4) reporta 3% de prevalencia en Japón. En Estados Unidos un estudio reciente encontró una prevalencia en adultos de solo 0.8% (5)

La enfermedad afecta por igual tanto a hombres como mujeres, no se ha establecido diferencia en cuanto a severidad de la enfermedad según la raza. Pueden existir variaciones estacionales, así como exacerbaciones durante el invierno. (6)

En el 45% de los niños con DA ocurre durante los primeros 6 meses de vida, durante el primer año de vida en 60% y antes de los 5 años en al menos el 85%, en aquellos que inician antes de los 2 años de edad, el 20% presentan manifestaciones persistentes de la enfermedad y un 17% tienen síntomas intermitentes a la edad de 7 años. (7)

Las lesiones en DA están orquestadas por la expresión local de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, como TNF- $\alpha$  e IL-1 de las células locales (keratinocitos, mastocitos y células dendríticas) unidas a los receptores en el endotelio vascular, activando la señalización celular, incluyendo la vía de el factor nuclear  $\kappa$ B, y la inducción de expresión de moléculas de adhesión en el endotelio vascular, seguido de extravasación de células inflamatorias, una vez fuera estas células responden a gradientes quimiotácticos establecidos por citocinas quimioatrayentes y quimioquinas, siendo estas moléculas parte importante del rol central en la definición de la naturaleza del infiltrado inflamatorio en la dermatitis atópica.

El inicio de la DA esta fuertemente asociado a la producción de citocinas Th2, notablemente IL-4 e IL-13, niveles que son significativamente elevados en pacientes con DA comparados con sujetos normales, mediando el cambio de isotipo a IgE e incrementando la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, IL-4 e IL-13 están implicadas en la fase inicial de la inflamación, mientras la citocina Th2 IL-5, la cual se encuentra envuelta en desarrollo de eosinófilos y su supervivencia, predominantemente en la fase crónica de la enfermedad.

El mantenimiento de la fase crónica de la DA además involucra la producción de citocinas Th1 como IL-12 e IL18, así como también IL-11 y TGF- $\beta$ 1, que se expresa preferencialmente en las formas crónicas de la enfermedad. Hay incremento en la expresión de quimiocinas C-C (proteína 4 quimioatrayente de monolito, eotaxina y RANTES) contribuyendo al infiltrado de macrófagos, eosinófilos y células T tanto en DA aguda y crónica, Finalmente el reclutamiento selectivo de CCR4 expresado en células Th2 es mediado por la quimioquina derivada del macrófago niveles que están incrementados en pacientes con DA. (7)

Los eosinófilos se encuentran, en los pacientes atópicos, en un estado de preactivación gracias a la exposición a células T activadas productoras de IL-3,



IL-5 Y factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF) que tiene una potente y selectiva acción como factor quimiotáctico sobre los eosinófilos. Los mastocitos y las células de Langerhans pueden también liberar IL-5 e IL-3 y GM-CSF, así como factores quimiotácticos para los eosinófilos, lo que repercute en una mayor atracción sobre el lugar de reacción. (8)

### **III CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA**

Los niños con dermatitis atópica pueden presentar síntomas desde los 2 a 3 meses de vida, además cursar con exacerbaciones periódicas y remitir en el periodo adulto. La localización puede cambiar con el crecimiento y desarrollo. La cara se observa generalmente más afectada en el lactante, las áreas extensoras se afectan en pacientes a la edad de 10 meses y las áreas flexoras se observan mucho más afectadas a partir de esta edad.

Las lesiones generalmente se observan localizadas en áreas flexoras, fosa antecubital, poplítea y el cuello en niños mayores, adolescentes y la diseminación a otras áreas en casos severos.

El European Task Force on Atopic Dermatitis diseñó el SCORAD, para valorar a los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos habituales y es el más utilizado. Fue diseñado en 1993, por consenso. No encontramos publicaciones sobre su validación, ni tampoco sobre utilidad diagnóstica, sin embargo es un criterio que se usa en todo el mundo para evaluar la gravedad de DA.

En el SCORAD se valora la extensión del área afectada por la dermatitis, la intensidad de las diversas lesiones (eritema, edema/pápula, exudado/costra, excoriación, liquenificación, sequedad) y en una escala analógica visual los síntomas subjetivos (prurito y pérdida de sueño).

Se han establecido tres grados:

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

#### **IV TRATAMIENTO**

El tratamiento de la DA incluye cuidados de piel mediante hidratación con emolientes. Los esteroides tópicos han sido la terapia antiinflamatoria primaria para dermatitis atópica tanto aguda como crónica. Además de el efecto antiinflamatorio del tratamiento con esteroides tópicos contribuyen a una reducción de la colonización en piel con *S. aureus*.

El uso de sustancias inmunomoduladoras como los inhibidores de la calcineurina (Tacrolimus y Pimecrolimus) han demostrado su efectividad en DA moderada, así como los inmunosupresores del tipo de ciclosporina y azatioprina en casos de Dermatitis atópica severa.

#### **V PROBIÓTICOS**

Probiótico palabra de origen griego que significa "a favor de la vida" es el término utilizado para estas bacterias amistosas que viven y conviven todos los días de nuestra vida en nuestro tracto gastrointestinal trabajando en simbiosis con nuestro cuerpo.

Los Probióticos son Microorganismos vivos que cuando son ingeridos en cantidades suficientes, tienen efectos beneficiosos sobre la salud, lo que va más allá de los efectos nutricionales convencionales". Afectan beneficiosamente a una o varias funciones del organismo Proporcionan un mejor estado de salud y bienestar y / o reducen el riesgo de enfermedad Pueden ser funcionales para la población en general o para grupos particulares de la misma. (9)

## VI HISTORIA

El uso de microorganismos vivos en productos fermentados no es una práctica moderna, la historia se remonta al primer consumo de leches fermentadas hace más de 6000 años en tablas Sumerias describiendo la habilidad de las bacterias beneficiosas en transformar leche en productos de mayor atractivo dietético.

Hipócrates (460 AC - 377 AC), el médico griego considerado como el creador de la verdadera Medicina, decía: "Haz que tus alimentos sean tus medicinas y que tus medicinas sean tus alimentos"

Sin embargo no es hasta 1907 cuando Metchnikoff inicia los primeros estudios acerca de los Probióticos. Premio Nóbel que trabajaba en el Instituto Pasteur, observó que Bulgaria tenía un número increíble de personas que vivían más de 100 años.

Este país balcánico no era uno de los países avanzados de Europa y simplemente había surgido de ser una región mal administrada del Imperio Turco, intuyendo que la medicina moderna no era motivo de la longevidad avanzada, encontró que los búlgaros se alimentaban de grandes cantidades de verduras cultivadas en forma casera y mucho yogur. Las verduras no parecían ser un factor probable de longevidad, así que se inclinó por el yogur.

Luis Pasteur había descubierto el mecanismo que producía la fermentación láctica y estableció que una manera de impedir la fermentación láctica se logra mediante el calentamiento de la leche lo suficiente para matar las bacterias que producían el fermento.

Dicho proceso que impide el deterioro de la leche y consecuentemente promueve el cuidado de la salud se conoce como pasteurización.

Un discípulo del Instituto Pasteur descubrió cualidades beneficiosas para la salud en la fermentación de la leche según los microorganismos que producen dicho fermento.

El trabajo de Metchnikoff fue la primera prueba de la habilidad de lacto bacilo de transformar lactosa en el ácido láctico, y que dicha acidez mantendría un ambiente hostil para las bacterias patógenas. Esta teoría demostró ser correcta y muchos organismos generadores de enfermedades peligrosos no se desarrollan o mueren en leche que contiene el lacto bacilo.

Metchnikoff se volvió un firme defensor del concepto que la dieta puede proteger el cuerpo de la invasión de patógenos y en consecuencia mejorar y prolongar la calidad de vida.

Siendo la primera persona en desarrollar un preparado terapéutico utilizando lacto bacilo en forma de la cápsula para ingerir oralmente denominado Lactobacillin

En 1965 Lilly y Stillwell utilizaron por primera vez el término de Probiótico, para nombrar a los productos de la fermentación gástrica. Esta palabra se deriva de dos vocablos, del latín -pro- que significa por o en favor de, y del griego -bios- que quiere decir vida. (10,11)

## **VII CARACTERÍSTICAS DE LOS PROBIÓTICOS**

Los criterios para que los microorganismos sean considerados como probióticos, se podrían enunciar como:

- Ser de origen humano.
- No ser patogénicos por naturaleza.
- Ser resistentes a la destrucción por procedimientos tecnológicos.

- Ser resistentes a la destrucción por las secreciones gástricas y por la bilis.
- Poder adherirse al epitelio intestinal.
- Ser capaces de colonizar el tracto gastrointestinal, incluso por cortos períodos.
- Producir sustancias antimicrobianas.
- Modular las respuestas inmunitarias.
- Ejercer una influencia en algunas actividades metabólicas humanas, como la asimilación del colesterol, producción de vitaminas, etc. (12)

## VIII DESARROLLO DE LA FLORA INTESTINAL

Para entender la importancia de los probióticos en la salud debemos de entender las características de la flora normal.

Antes del nacimiento, el feto se encuentra en un ambiente intrauterino libre de gérmenes. Los portales de entrada para microbios son la piel, el aparato gastrointestinal, respiratorio y urinario.

El tracto gastrointestinal del neonato sano se coloniza desde el momento del nacimiento y durante las primeras semanas de vida, La primera fuente de microorganismos es la flora materna vaginal y fecal que generalmente es ingerida en el momento del nacimiento también puede haber adquisición ambiental, sobre todo en neonatos que nacen por cesárea y en estos casos la adquisición de una flora permanente puede ser retardada esta colonización también se da a través de la primera toma de alimento de bacterias intestinales, que van a llegar a constituir la flora intestinal normal, generalmente en un inicio es por organismos aerobios y hacia el final de la segunda semana de vida de predominio anaerobio. (10, 13)

La colonización por microorganismos no es imprescindible para la vida, pero es cierto que la microflora del tracto gastrointestinal del hombre juega un papel clave en la nutrición y en la salud.

Las especies y la concentración de las bacterias van a variar desde el estomago al intestino y en el colon

En ambos el intestino delgado proximal y estomago, la mayoría de las bacterias son aeróbicas, Gram positivas y la concentración es baja, cerca de  $10^3$  a  $10^4$  unidades formadoras de colonias (UFCs)/ml. En contraste la concentración bacteriana del colon incrementa hasta alcanzar  $10^{11}$  a  $10^{12}$  UFCs/ml.

Mas de 400 especies de bacterias residen en el tracto gastrointestinal, siendo las especies anaerobias las predominantes.

Datos epidemiológicos sugieren que cambios en la flora intestinal, como la reducción en las infecciones fecales-orales y microbios en los alimentos han afectado el incremento en las enfermedades alérgicas, evidencia indirecta a esto es el hallazgo de que los niños con alergia tienen mas coliformes y clostridias y menos cantidad de bifidobacterias y lactobacilos en la flora intestinal que los niños no atópicos. (14)

Los probióticos pueden tener un efecto benéfico en el huésped mejorando el balance microbiano, además de mediar efectos antialérgicos estimulando la producción de citocinas Th1. como TGF b y IgAs. (15)

## **IX OBJETIVOS**

Comparar la eficacia clínica y antiinflamatoria de la terapia con probióticos en el manejo de la dermatitis atópica en niños.

## **X CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN**

### **Tipos de estudios**

- Ensayos clínicos aleatorizados placebo controlados

### **Tipos de participantes**

- Niños con diagnóstico de dermatitis atópica, diagnóstico establecido mediante los criterios de Hanifin y Rajka.
- Con evaluación de la severidad clínica mediante SCORAD
- Medición de marcadores inmunológicos y citocinas inflamatorias.
- Con utilización de Probióticos como terapia para el tratamiento de la dermatitis atópica.

### **Tipos de intervención**

- Régimen de probiótico
- Solo o combinado
- En dosis única diaria o múltiples dosis al día.
- No se incluyeron estudios que utilizaron régimen de probiótico comparado con prebiótico
- No se incluyeron estudios realizados en niños sin diagnóstico de dermatitis atópica al inicio del estudio.
- No se incluyeron los estudios realizados en madres de niños con riesgo de desarrollo de dermatitis atópica.
- No se incluyeron estudios en los cuales no se valoraba la mejoría clínica del uso de probióticos en pacientes con dermatitis atópica.

## **Tipos de medidas de resultado**

### Medidas de resultado primarias

- Eficacia clínica: disminución en la calificación del SCORAD, reflejado en mejoría de las condiciones de la piel en términos de extensión, intensidad y apreciación subjetiva.
- Eficacia inmunológica. Mediante la determinaron de citocinas inflamatorias Th1
- Efectos adversos.

## **XI ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS**

Se utilizó la estrategia de búsqueda estándar del Grupo de Revisión Cochrane. La estrategia incluyó búsquedas electrónicas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL, The Cochrane Library, Número 2, 2005), EMBASE (1980 a diciembre de 2006), Pub Med (enero 2007) IMBIOMED (enero 2007), Medigraphic (enero 2007) en revisiones anteriores incluidas las referencias cruzadas. Se hicieron búsquedas de artículos relevantes en MEDLINE y EMBASE, PUBMED utilizando los siguientes términos MeSH o palabras de texto: (probiotics) AND (atopic dermatitis OR atopic eczema) AND (Lactobacillus). No se aplicó ninguna restricción de idioma.



## **XII MÉTODOS DE LA REVISIÓN**

Dos revisores (HAGC y APM) evaluaron de forma independiente la elegibilidad de los estudios para su inclusión. Se utilizaron los criterios y los métodos por la escala de Jadad para evaluar la calidad metodológica de los ensayos incluidos. En caso de desacuerdo, un tercer revisor resolvió la disputa (IMM).

La evaluación de la calidad de los ensayos incluidos se basó en el ocultamiento de la asignación al azar, la adecuada asignación al azar, el cegamiento de los padres o cuidadores y de los evaluadores de la intervención y el cumplimiento del seguimiento (análisis del tipo intención de tratar [intention-to-treat analysis]) en todos los individuos asignados al azar. La calidad se definió como sí, no, o no puede decirse, para cada categoría. Dos revisores (HAGC y APM) decidieron la inclusión o no de cada artículo. Las diferencias sobre la inclusión de los ensayos según su calidad se resolvieron después de consultar con el tercer revisor del estudio (IMM). Se evaluó la heterogeneidad en los resultados de los ensayos mediante la estadística ji cuadrado.

Se utilizó un formulario de obtención de datos para ayudar a la extracción de la información y los datos pertinentes de cada estudio incluido.

## **XII DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS**

Se identificaron 15 estudios como potencialmente elegibles. Seis estudios fueron excluidos.

## **Estudios excluidos**

Vibeke 2004 (16) se excluyo por que revisaba la mejoría en los síntomas gastrointestinales en niños con DA ; Moro 2006 (17) Se excluyo por que valoro el efecto benéfico de prebióticos en el desarrollo de dermatitis atópica en niños con alto riesgo; Kalliomaki 2001 (18) ; Rautava 2002 (19) Se excluyeron por que se realizo en mujeres embarazadas con antecedentes familiares de enfermedad alérgica (atopia, rinitis, asma); Passeron 2006 (20) se excluyo por que revisaba la mejoría de el uso de probiótico en combinación con un prebiótico; Taylor 2007 (21)se excluyo por que se realizo en hijos de mujeres con alergia con riesgo de desarrollo de DA.

## **Estudios Incluidos**

Se incluyeron 9 estudios en esta revisión. Todos eran estudios realizados en un solo centro. Todos los estudios incluidos fueron realizados desde el año 2000 por investigadores que trabajaban en servicios de Pediatría, Alergia y Dermatología en Munich, Noruega, Inglaterra, Australia, Finlandia y Dinamarca.

Se reclutaron 660 niños, en los 9 ensayos incluidos.

Isolauri 2000 (22); Viljanen 2005 (a) (23) ; Viljanen 2005 (b) (24) y Brouwer 2006 (25) Reclutaron niños menores de 1 año, Prescott 2005 (26); Weston 2005 (27); Reclutaron niños de 6 a 18 meses, Rosenfeldt 2003 (28) Folster 2006 (29) Sistek 2006 (30) reclutaron pacientes mayores de 1 año. Todos con diagnostico de Dermatitis atopica.

5 estudios utilizaron Lactobacillus GG, Folster 2006 lo comparó con placebo, Viljanen 2005 (a); Viljanen 2005 (b) Compararon LGG con una mezcla de

Lactobacillus GG, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacteria breve, Propinibacterium fredereichii spp y placebo; Broker 2006, comparo Lactobacillus GG o Lactobacillus rhamnosus contra placebo.

Weston 2005 y Prescott 2005 compararon Lactobacillus fermentum contra placebo. Dos estudios utilizaron diferentes combinaciones de Lactobacillus rhamnosus contra placebo, Rosenfeldt 2003 comparo Lactobacillus rhamnosus mas Lactobacillus reuteri contra placebo y Sistek 2006 comparo Lactobacillus rhamnosus mas Bifidobacteria lactis contra placebo.

Todos los estudios utilizaron SCORAD para valorar la mejoría de la dermatitis atópica.

5 estudios evaluaron citocinas inflamatorias en relación con mejoría clínica de la dermatitis atópica, Isolauri 2000; Rosenfeldt 2003; Prescott 2005; Viljanen 2005 (b); Broker 2006.

Rosenfeldt 2003; Viljanen 2005 (a); Viljanen 2005 (b); Sistek 2006; Brouwer 2006, realizaron subdivisiones en niños con alergia comprobada o no mediante pruebas cutáneas, IgE total e IgE específica.

Ningún estudio reporta la presencia o ausencia de efectos adversos.

Los detalles se describen en la tabla "Características de los estudios incluidos".



### **XIII CALIDAD METODOLÓGICA**

Se evaluó la calidad de los ensayos con el uso de los criterios de Jadad

La evaluación se basó en el ocultamiento de la asignación, el cegamiento de la intervención y de la evaluación del resultado y el cumplimiento del seguimiento.

#### **Ocultamiento de la asignación:**

Se realizó ocultamiento de la asignación en todos los estudios incluidos Isolauri 2000, Rosenfeldt 2003; Prescott 2005; Weston 2005; Viljanen 2005 (a); Viljanen 2005 (b); Sistek 2006; Folster 2006 y Brouwer 2006.

#### **Cegamiento de la intervención:**

Se realizó cegamiento de la intervención en todos los estudios incluidos Isolauri 2000, Rosenfeldt 2003; Prescott 2005; Weston 2005; Viljanen 2005 (a); Viljanen 2005 (b); Sistek 2006; Folster 2006 y Brouwer 2006.

#### **Cegamiento de la evaluación de los resultados:**

Se realizó cegamiento de la evaluación de los resultados en todos los estudios incluidos Isolauri 2000; Rosenfeldt 2003; Prescott 2005; Weston 2005; Viljanen 2005 (a); Viljanen 2005 (b); Sistek 2006; Folster 2006 y Brouwer 2006.

#### **Cumplimiento del seguimiento:**

Isolauri 2000; Prescott 2005; Weston 2005; Viljanen 2005 (a); Viljanen 2005 (b); Sistek 2006; Folster 2006 y Brouwer 2006 informaron seguimiento completo. El seguimiento fue incompleto en el estudio de Rosenfeldt 2003 en los que no se evaluaron las medidas de resultado en más del 10% de los niños incluidos.

Los detalles de la calidad metodológica de los estudios están incluidos en la tabla "Características de los estudios incluidos".

Ninguno de los trabajos incluidos reporta la fórmula o medio utilizado para calcular el tamaño de muestra.

#### **XIV RESULTADOS**

Nueve estudios cumplieron los criterios de selección y se incluyeron en la presente revisión.

Isolauri 2000; Rosenfeldt 2003; Viljanen 2005 (a); Viljanen 2005 (b); Weston 2005; Prescott 2005; Folster 2006; Brouwer 2006, Sistek 2006.

Estos estudios incluyeron un total de 660 niños. No existió desacuerdo con respecto a la inclusión/exclusión de los estudios, la evaluación de la calidad o la extracción de los datos. Los datos disponibles se agruparon y analizaron como se presenta a continuación.

#### **XV MEDIDAS DE RESULTADO PRIMARIAS**

##### **Eficacia clínica:**

La eficacia clínica fue definida como disminución en la calificación del SCORAD, reflejado en mejoría de las condiciones de la piel en términos de extensión, intensidad y apreciación subjetiva.

De los 9 estudios incluidos 6 reportan mejoría clínica estadísticamente significativa. Isolauri 2000, utiliza 2 preparaciones de lactobacilos Formula hidrolizada extensamente + Lactobacillus GG o Formula hidrolizada extensamente + bifidobacterium lactis contra placebo y es el primero en reportar disminución de la severidad de DA con una  $P = 0.002$  en ambos grupo de tratamiento activo. En el estudio de Prescott 2005 se realiza utilizando una preparación de Lactobacillus fermentum 2 veces al día x 8 semanas contra placebo reporta disminución en el SCORAD  $p = 0.026$ . Weston 2005 compara el tratamiento con Lactobacillus fermentum 2 veces al día x 8 semanas presentando disminución significativa del SCORAD con  $P = 0.03$  comparada con placebo. En estos tres estudios no se hicieron subdivisiones en los grupos entre niños alérgicos y no alérgicos.

Rosenfeldt 2003 realiza un estudio doble ciego aleatorizado cruzado formando dos grupos el inicial recibió placebo x 6 semanas seguido de tratamiento activo con una combinación de L rhamnosus y L reuteri y el segundo grupo inicia con la mezcla de probióticos seguido de placebo, con mejoría en el SCORAD durante el tratamiento activo siendo este mas importante en pacientes alérgicos con  $p = 0.02$ .

En el estudio de Sistek 2006 realiza un estudio comparando la combinación de L rhamnosus y Bifidobacteria lactis contra placebo encontrando mejoría SCORAD únicamente en el grupo de tratamiento activo en niños sensibilizados  $p = 0.047$ . Viljanen 2005 (a) en el estudio con mayor numero de participantes  $n = 230$  forma 3 grupos utilizando Lactobacillus GG así como una mezcla de probióticos contra placebo encontrando que el tratamiento con Lactobacillus GG puede mejorar los síntomas con disminución del SCORAD en niños alérgicos  $p = 0.036$ .

### **Eficacia Inmunológica:**

La determinación de citocinas inflamatorias se realizo en 5 estudios de los 9 seleccionados.

De 4 estudios donde se midió relación de INFg solo Prescott 2005 reporto un cremento en la cifra al final del periodo de suplementación  $p = 0.004$  y 8 semanas después de la suplementación  $p = 0.005$ , incremento proporcional con la disminución de la severidad de la DA.

Viljanen 2005 (b) en su estudio reporta en el grupo de tratamiento con Lactobacillus GG niveles mayores de proteína C reactiva (PCR), IL-6 y Selectina E soluble que en el grupo placebo.  $P = 0.021$ .

En el estudio de Isolauri 2000 reporta una disminución paralela de SCORAD y CD4 soluble en suero y Proteína eosinofílica X (EPX) en orina  $P = 0.002$ .

Rosenfeldt 2003 encuentra disminución en la proteína catiónica del eosinófilo (sEPC) en el grupo de tratamiento activo con una  $p = 0.03$ .

#### **Efectos adversos:**

No se reportan presencia ni ausencia de efectos adversos en ningún estudio.

## **XVI DISCUSIÓN**

En esta revisión se informa el resultado de 660 niños de 9 estudios que compararon la administración de probióticos en pacientes con dermatitis atopica para la medida de resultado primaria de disminución en la calificación de severidad de la Dermatitis atopica SCORAD.

La calificación SCORAD combina una estimación de la intensidad y extensión del eccema con una calificación subjetiva de prurito. Durante los tratamientos, se

reportaron una disminución clínicamente relevante en la extensión y severidad de la Dermatitis atópica, siendo en los niños con DA con niveles de IgE total elevada y pruebas cutáneas positivas los que presentaron una respuesta mayor a la terapia con probióticos.

Brouwer 2006 no reporta cambios significativos en el SCORAD con el tratamiento con probióticos, llama la atención el hecho de que solo reporta 4 pacientes con diagnóstico con alergia, que son los pacientes que presentan mayor mejoría en el resto de los estudios.

Además la disminución de los signos clínicos y síntomas de la dermatitis atópica, la disminución de la inflamación alérgica ha sido asociada a la reducción de CD4 soluble en suero y EPX en orina. El CD4 soluble se encuentra elevado en diferentes enfermedades con inflamación crónica. Se ha demostrado que la EPX urinaria refleja la actividad de inflamación alérgica en niños con asma.

El efecto de los probióticos a nivel de TGF  $\beta$ 1 indica que las bacterias probióticas pueden tener efectos antiinflamatorios por diversas vías. La generación de TGF  $\beta$  ha demostrado ser crucial en revertir la inflamación alérgica de las mucosas. TGF  $\beta$  es producida por las células T reguladoras las cuales están implicadas en el establecimiento y mantenimiento de la tolerancia oral, también tienen efectos directos en la supresión de ambos tipos de respuestas tanto Th1 como Th2 y adicionalmente es el disparador inicial para la producción de anticuerpos IgA.

Durante suplementación con Lactobacillus, se reportó una reducción moderada pero significativa de la sEPC; esta es una proteína citotóxica que es liberada por eosinófilos activados y ha sido usada como marcador de actividad de enfermedad en DA.

La PCR es un marcador de inflamación. La IL-6 induce la activación de esta y estimula su secreción, en los niños en tratamiento con LGG se demostró un



incremento concomitante tanto de los niveles de PCR e IL-6 en pacientes con DA IgE asociada, en los que correlaciona la disminución del SCORAD con los niveles de estos.

Los niveles de selectina E soluble fueron superiores en pacientes tratados con LGG y correlacionaron con la severidad de la dermatitis atópica. La mejoría en la severidad de la DA en pacientes tratados con *Lactobacillus fermentum* se asoció a su vez con incremento significativo en la capacidad de respuesta para INFg.

Todos estos cambios en citocinas inflamatorias demuestran que la inmunomodulación sistémica puede ser alcanzada mediante terapia de suplementación con probióticos.

## **XVII CONCLUSION DE LOS AUTORES**

De todos los estudios analizados solamente 1 estudio reporta los intervalos de confianza, el resto no cuenta con esta apreciación de la suficiencia del tamaño de muestra, lo cual limita la confianza de estas publicaciones.

Se sugiere que se realicen estudios de mayor valor metodológico.

Los probióticos parecen ser un buen complemento de tratamiento de la dermatitis atópica en niños.

## XVIII REFERENCIAS



### Referencias complementarias

1. Eric L. Simpson, MD, Jon M. Hanifin, MD. Atopic dermatitis *Med Clin N Am* 90; 2006:149–167
2. M. Hanifin, MD, Chair Work Group, Kevin D. Cooper, MD, Guidelines of care for atopic dermatitis *J Am Acad Dermatol* 2004;50:391-404.
3. Schultz Larsen F, Holm NV, Henningsen K. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:487–94.
4. Muto T, Hsieh SD, Sakurai Y, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Japanese adults. *Br J Dermatol* 2003;148:117–21.
5. Naleway AL, Belongia EA, Greenlee RT, et al. Eczematous skin disease and recall of past diagnoses: implications for smallpox vaccination. *Ann Intern Med* 2003; 139(1):1–7.
6. Almendarez C, Jiménez I, Orozco S. Perfil clínico de los pacientes con dermatitis atópica Alergia, Asma e inmunología pediátricas 2000;9:6-15.
7. Cezmi A. Akdis, MD, a Muñicé Akdis, MD, PhD, a Thomas Bieber, MD, PhD, Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/ American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:152-69.
8. Moreno JC. Dermatitis atópica *Alergol Inmunol Clin* 2000;15:279-295
9. FAO/WHO, 2001. Joint FAO/WHO Expert Consultation on evaluation of Health and Nutritional Properties of probiotics in Food, Cordoba, Argentina 1–4 October, 2001 <http://www.fao.org/esn/Probio/report.pdf>
10. Argüelles M, Borboy J, Toussaint G. Uso de probióticos en niños. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 2000;8: 454-462
11. Ballabriga A, Carrascosa A. Probióticos y prebióticos. En: Nutrición en la infancia y adolescencia. 2.ª ed. Madrid: Ediciones Ergon SA; 2001: 625-50.

12. Teitelbaum JE, Walker WA. Nutritional impact of probiotics as protective gastrointestinal organisms. *International Seminars in Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2002;11:1-7.
13. Weng M, Walker A. Bacterial colonization, probiotics, and clinical disease *J pediatr* 2006;149:s107-s114
14. Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:516–520.
15. Fukushima Y, Kawata Y, Mizumachi K, Kurisaki J, Mitsuoka T. Effect of bifidobacteria feeding on fecal flora and production of immunoglobulins in lactating mouse. *Int J Food Microbiol* 1999; 46:193–197.

#### **Referencia de Articulos NO incluidos**

##### **16. Vikebe 2004**

Vibeke R. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis *J Pediatr* 2004;145:612-6

##### **17. Moro 2006**

Moro. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Archives of Disease in Childhood*. 2006. 91(10):814-819,

##### **18. Kalliomaki 2001**

Kalliomaki M, Salminen S, Kero P, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076-9.

##### **19. Rautava 2002**

Rautava S. MD, Probiotics during pregnancy and breastfeeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:119-21.

**20. Passeron 2006**

Passeron, Probiotics during pregnancy and breastfeeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant *Allergy*. 2006 61(4):431-437,

**21. Taylor 2007**

Taylor Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Jan;119(1):184-91.

**Referencia de Articulos Incluidos**

**22. Isolauri 2000**

Isolauri E, Arvola T, Suètas Y, Moilanen E. Probiotics in the management of atopic eczema *Clinical and Experimental Allergy*, 2000 ;30:1604 -1610.

**23. Viljanen 2005 (a)**

Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial *Allergy* 2005; 60: 494–500

**24. Viljanen 2005 (b)**

Viljanen M, Pohjavuori E, Haahtela T, MD, PhD, Induction of inflammation as a possible mechanism of probiotic effect in atopic eczema–dermatitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1254-9.

**25. Brouwer 2006**

Brouwer, M. ; Wolt-Plompen. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy a randomized placebo-controlled trial. *Clinical & Experimental Allergy*. 2006 36(7):899-906.

**26. Prescott 2005**

Prescott, SL.; Dunstan, Clinical effects of probiotics are associated with increased interferon-[gamma] responses in very young children with atopic dermatitis. *J. Clinical & Experimental Allergy*. 2005; 35(12):1557-1564.

**27. Weston 2005**

Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Probiotics help reduce severity of atopic dermatitis Arch Dis Child 2005;90:892-7

**28. Rosenfeldt 2003**

Rosenfeldt V, Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis J Allergy Clin Immunol 2003;111:389-95.

**29. Folster 2006**

Folster H. Muller Prospective, randomized controlled trial on Lactobacillus rhamnosus in infants with moderate to severe atopic dermatitis British Journal of Dermatology. 2006 155(6):1256-1261

**30. Sistek 2006**

Sistek, D. Kelly, R. Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? Clinical & Experimental Allergy. 2006 36(5):629-633

XVIII TABLAS

Características de los estudios incluidos

Estudio	Isolauri 2000
Método	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego
Participantes	<p>N = 27</p> <p>Dx Dermatitis atópica durante lactancia materna exclusiva.</p> <p>Edad =</p> <p>Media = 4.6 meses</p> <p>Divididos 3 grupos</p> <p>Grupo 1 (N = 9) Formula hidrolizada extensivamente + LGG</p> <p>Grupo 2 (N = 9) Formula hidrolizada extensivamente + Bifidobacterium lactis Bb-12</p> <p>Grupo 3 (N = 9) Formula hidrolizada sin probiotico</p>
Intervenciones	<p>Grupo 1 Formula hidrolizada extensivamente + LGG 3 x 10<sup>8</sup> ufc</p> <p>Grupo 2 Formula hidrolizada extensivamente + Bifidobacterium lactis Bb-12 1 x 10<sup>9</sup> ufc</p> <p>Grupo 3 Formula hidrolizada sin probiótico</p> <p>Se midió severidad DA mediante SCORAD</p> <p>Se midió en suero CD4 soluble, Factor Estimulante granulocitos (GM-CSF), ICAM 1, TNF a, IL-2 s R alfa, RANTES, TGF b, IL-1ray en orina proteína eosinofílica X (EPX)</p>
Resultados	<p>Después de 2 meses se encontró mejoría significativa en pacientes que recibieron formula adicionada con probiótico vs. Formula sola P = 0.002. SCORAD disminuyo en el grupo de Bifidobacterium lactis Bb-12 a</p>

	0 (0±3.8), y en el grupo de Lactobacillus GG a 1 (0.1±8.7), vs. formula sola 13.4 (4.5±18.2). Con disminución paralela de CD4 soluble, EPX y TGF b
<b>Notas</b>	Los probióticos son efectivos en la disminución de la severidad de DA

<b>Estudio</b>	Rosenfeldt 2003
<b>Método</b>	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego cruzado
<b>Participantes</b>	N = 58 iniciaron Dx Dermatitis atopica Excluidos = 15 Terminaron estudio = 43 Edad = 1 a 13 años Media = 5.2 años Divididos en 2 grupos
<b>Intervenciones</b>	Grupo A recibió placebo seguido de tratamiento activo Grupo B recibió tratamiento activo seguido de placebo, el periodo de intervención fue de 6 semanas. Tratamiento activo L rhamnosus 19070-2 y L reuteri DSM 12246 A una dosis de 10 <sup>10</sup> ufc Se continuo tratamiento con esteroides tópicos se estimo cuantitativamente. Severidad de DA estimada por SCORAD. Medición de IgE Proteína cationica eosinofilo en suero, IL2, IL-4, IL-10, INF g Se clasificaron en alérgicos aquellos con IgE elevada para la edad y Prueba cutánea positivas. N = 27
<b>Resultados</b>	Tratamiento activo mejoría 56% vs. 15% placebo. La extensión de la dermatitis disminuyo durante

	<p>tratamiento activo 18.2% vs. 13.7% (p = 0.2)</p> <p>En paciente alérgicos SCORAD disminuyo mas que en los no alérgicos (P = 0.02)</p> <p>Proteína cationica del eosinofilo disminuyo en tratamiento activo (P = 0.03)</p> <p>Sin diferencias en el uso de esteroides tópicos en ambos grupos (P = 0.84)</p>
Notas	<p>La combinación de L rhamnosus 19070-2 y L reuteri DSM 122460 puede ser benéfica en el tratamiento DA y el efecto es mas importante en pacientes alérgicos.</p>

Estudio	Viljanen 2005 (a)
Método	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego placebo controlado
Participantes	<p>N = 230</p> <p>DX Dermatitis atopica</p> <p>Edad = 1.4 a 11.9 meses</p> <p>Media = 6.4 meses</p> <p>Se dividieron en 3 grupos</p> <p>Se suspendió todos los productos que contenian leche vaca y se alimentaron con formula extensivamente hidrolizada.</p> <p>LGG N = 80</p> <p>Mezcla N = 76</p> <p>Placebo N = 74</p> <p>Alergicos (PC+ e IgE elevada) N = 120</p>
Intervenciones	<p>Grupo 1 Lactobacillus GG (ATCC 53103; 5 x 10<sup>9</sup> Unidades formadoras de colonias(ufc)),</p> <p>Grupo 2 Mezcla recibieron mezcla de Probióticos (LGG, 5x 10<sup>9</sup> ufc; Lactobacillus rhamnosus LC705, 5 x10<sup>9</sup> ufc;</p>



	<p>Bifidobacterium breve Bbi99, 2 x 10<sup>8</sup> ufc; y Propionibacterium freudenreichii ssp. shermanii JS, 2 x 10<sup>9</sup> ufc),</p> <p>Grupo 3 placebo</p> <p>En la primera visita se realizo PC con alergenicos comerciales y determinación IgE especifica</p> <p>Se Utilizo SCORAD para determinar severidad de la DA</p>
Resultados	<p>Sin diferencia en el descenso de SCORAD entre los 3 grupos de tratamiento.</p> <p>Niños con DA asociada a IgE, grupo LGG presentaron reducción significativa en el SCORAD vs. placebo (p = 0.036).</p>
Notas	<p>Tratamiento con LGG puede mejorar los síntomas de DA en niños IgE sensibilizados, pero no en los no sensibilizados.</p>

Estudio	Viljanen 2005 (b)
Método	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego placebo controlado
Participantes	<p>N =132</p> <p>DX dermatitis atopica</p> <p>Edad = 1.4 a 11.5 meses</p> <p>Media = 6.5 Meses</p> <p>En la primera cita se suspendió leche de vaca y se alimentaron con formula extensivamente hidrolizada.</p> <p>Se dividieron en 3 grupos</p> <p>LGG N = 52</p> <p>Mezcla N = 42</p>

	Placebo N = 38
Intervenciones	<p>Grupo 1 Lactobacillus GG (ATCC 53103; <math>5 \times 10^9</math> Unidades formadoras de colonias(ufc)),</p> <p>Grupo 2 Mezcla recibieron mezcla de probióticos (LGG, <math>5 \times 10^9</math> ufc; Lactobacillus rhamnosus LC705, <math>5 \times 10^9</math> ufc; Bifidobacterium breve Bbi99, <math>2 \times 10^8</math> ufc; y Propionibacterium freudenreichii ssp. shermanii JS, <math>2 \times 10^9</math> ufc),</p> <p>Grupo 3 placebo</p> <p>En la primera visita se realizo PC con alergenos comerciales</p> <p>Se detreminoTGF b, IL-2, IL4, IL6, IL10, TNF a y INF g.</p> <p>Se Utilizo SCORAD para determinar severidad de la DA</p>
Resultados	<p>Todos los pacientes tratados tuvieron mejoría clínica a la 8 semana de tratamiento SCORAD</p> <p>Grupo LGG niveles mayores de PCR que placebo (0.83 mg/mL [95% CI, 0.56- 0.81] vs. 0.42 mg/mL [95% CI, 0.27-0.65]; P = .021).</p> <p>De igual manera Niveles elevados de IL-6 en el grupo LGG (P = .023) y no en el grupo de mezcla y placebo.</p> <p>Niveles de Selectiva E soluble grupo LGG 86.7 ng/mL [95% CI, 75.2-100]; grupo mezclas 91.6 ng/mL [95% CI, 74.8-111.9]; y placebo 64.9 ng/mL [95% CI, 53-79.3]; Análisis de varianza P = .035; LGG vs. placebo, P = .023; Mezcla vs placebo, P = .020. Use of MIX induced an increase in plasma IL-10 levels (P = .016).</p>
Notas	<p>Los Probióticos pueden inducir sistemáticamente grados bajos de inflamación detectable, y eso puede explicar los efectos clínicos de los Probióticos en DA</p>

Estudio	Weston 2005
Método	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego placebo controlado
Participantes	N = 56 DX dermatitis atopicamoderada o severa Concluyeron estudio N = 53 Edad = 6 -18 meses Media = 2 grupos Grupo 1 Lactobacillus fermentum (N =26) Grupo 2 Placebo (N = 27)
Intervenciones	Se administro probiótico (16109 Lactobacillus fermentum VRI-033 PCC o volumen equivalente en placebo, 2 veces al día x 8 semanas. Severidad se midió mediante SCORAD
Resultados	Reducción en SCORAD fue significativa en el grupo placebo ( P = 0.03) NNT = 4
Notas	Suplementación con probiótico L. fermentum muestra mejoría en la severidad y extensión de la DA en niños con DA moderada y severa.

Estudio	Prescott, 2005
Método	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego placebo controlado
Participantes	N = 53 DX dermatitis atopica moderada o severa

	<p>Edad = 6 -18 meses</p> <p>Media =</p> <p>2 grupos</p> <p>Grupo 1 Lactobacillus fermentum (N = 26)</p> <p>Grupo 2 Placebo (N = 27)</p>
Intervenciones	<p>Se administro probiótico (16109 Lactobacillus fermentum VRI-033 PCC o volumen equivalente en placebo, 2 veces al día x 8 semanas.</p> <p>Severidad se midió mediante SCORAD</p> <p>se toma muestra 8 semanas después de suspender tratamiento para medición de citocinas IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IFN-[gamma] y TNF-[alpha]) respuesta a alergenos (huevo, ovoalbumna (OVA), beta lactoglobulina (BLG), Acaro del polvo (HDM)), fuero comparados</p>
Resultados	<p>La administración de probióticos fue asociada con incremento en IFN-[gamma] al final del periodo de suplementación P = 0.004</p> <p>Y 8 semanas después de terminada la suplementación P = 0.005</p> <p>Este incremento fue directamente proporcional con la disminución en la severidad de la DA p = 0.026</p>
Notas	<p>La mejoría en la severidad de la DA con tratamiento con probióticos es asociada con incrementos significativos en la capacidad de respuesta para IFN-[gamma].</p> <p>Este efecto es evidente hasta 2 meses después de suspendida la terapia.</p>

Estudio	Folster, 2006
Método	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego placebo

	controlado
Participantes	N = 54 DX dermatitis atopica moderada o severa Edad = 1- 55 meses Media = 2 grupos Grupo 1 LGG Grupo 2 Placebo
Intervenciones	Se administro grupo 1 LGG 10 x 10 <sup>9</sup> UFC vs. Placebo por un periodo de 8 semanas La severidad de la DA se midió mediante SCORAD Se permitió el uso de emolientes, esteroides tópicos y antihistamínicos.
Resultados	El tratamiento con LGG fue bien tolerado No hubo diferencia entre ambos grupos del SCORAD,
Notas	Los resultados no confirman LGG como un tratamiento efectivo de DA

Estudio	Brouwer, 2006
Método	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego placebo controlado
Participantes	N = 50 DX dermatitis atopica Edad = menores 5 meses Media = 3 grupos Grupo 1 placebo formula hidrolizada (N = 17) Grupo 2 formula hidrolizada + Lactobacillus rhamnosus (N = 17) Grupo 3 formula hidrolizada + Lactobacillus GG ( N = 16)

Intervenciones	<p>Se administro por 3 meses en 3 grupos Formula hidrolizada + L. rhamnosus o LGG o formula hidrolizada sin adicionar como placebo</p> <p>La severidad de la DA se midió mediante SCORAD</p> <p>Se evaluó sensibilización alérgica mediante IgE total, IgE específica y PC para leche de vaca.</p> <p>Se midieron parámetros inflamatorios eosinofilos en sangre, IL-4, IL-5 e INF g en sangre periférica.</p>
Resultados	<p>No se encontraron efectos benéficos significativos estadísticamente en el SCORAD en pacientes con suplementación ni en parámetros inflamatorios de laboratorio.</p> <p>Solo 4 niños fueron diagnosticados con alergia a leche de vaca.</p>
Notas	<p>No se encontraron efectos clínicos o inmunológicos del uso de probióticos en niños con DA.</p>

Estudio	Sistek, 2006
Método	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego placebo controlado
Participantes	<p>N = 59</p> <p>DX dermatitis atopica</p> <p>2 grupos</p> <p>grupo 1 placebo ( n = 30)</p> <p>grupo 2 Lactobacillus rhamnosus y Bifidobacteria lactis (n =29)</p>
Intervenciones	<p>Se dividieron en 2 grupos grupo 1 se le administro placebo y al grupo 2 una mezcla de Lactobacillus rhamnosus y Bifidobacteria lactis. Administración diaria por 12 semanas. Y se realizaron mediciones hasta 4</p>

	<p>semanas después de descontinuado el tratamiento.</p> <p>La severidad de la DA se midió mediante SCORAD</p> <p>Se determino alergia mediante PC +, IgE total e IgE específica.</p>
Resultados	<p>No hubo diferencia en el SCORAD a las 12 semanas <math>p = 0.1</math></p> <p>En niños con alergia hubo una mejoría significativa de SCORAD en el grupo de probióticos <math>P = 0.047</math></p>
Notas	<p>La combinación de <i>L. rhamnosus</i> y <i>B lactis</i> mejoran la DA solo en niños sensibilizados.</p>

