

*Isabel Belda Soler, Carla Cambra Albero,
Mar Gisbert Molina, Lorena Soler Arbiol*

**¿QUÉ EFECTOS TIENEN LOS PROBIÓTICOS EN
EL TRATAMIENTO Y/O PREVENCIÓN DE LAS
ALERGIAS RESPIRATORIAS EN NIÑOS?**

Trabajo de Fin de Grado

Dirigido por el Dr. Joaquín Escribano Subías

Grado de Medicina



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus

2021

RESUMEN

Introducción:

Actualmente las enfermedades alérgicas de la vía aérea son un importante problema de salud en la población pediátrica por su alta prevalencia y cronicidad.

La rinitis alérgica en los primeros años de vida es un factor de riesgo para el desarrollo de asma alérgico aumentando de 2 a 7 veces el RR a los 13 años y en 3 veces el RR para asma alérgico persistente.

En el niño lactante resulta especialmente difícil establecer el diagnóstico de asma y los criterios para ello pueden ser muy distintos en diversos ámbitos, lo que provoca serias dificultades para conocer su incidencia y prevalencia.

Los probióticos son opciones de tratamiento novedosas para la rinitis alérgica y recientemente han generado un interés considerable en la comunidad científica. Los mecanismos exactos no están claros, pero los probióticos probablemente influyen en el desarrollo inmunológico a través de diferentes vías.

Hasta el momento actual pocos estudios han encontrado resultados positivos sobre el uso terapéutico de los probióticos en pacientes alérgicos y no existe una recomendación que apoye el uso de estos en el tratamiento o prevención de, rinitis alérgica y asma. Son necesarios más estudios clínicos con un mayor número de pacientes para poder sustentar la evidencia preventiva o terapéutica de los probióticos en alergia.

Objetivo:

Comprobar si la suplementación con probióticos es capaz de prevenir o modificar el curso de la rinitis o asma alérgica en niños.

Material y Métodos:

Durante los meses de octubre y noviembre de 2020 cuatro estudiantes nos dividimos en dos grupos, de dos personas cada uno, para hacer dos búsquedas paralelas. Nuestra búsqueda incluyó como fuentes principales la base de datos de PubMed y la biblioteca Cochrane, y estuvo guiada por unos criterios de inclusión y de exclusión que diseñamos nosotras.

Criterios de inclusión: tipo de publicación (EC aleatorizado, doble ciego, grupo control y placebo; Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis), fecha de publicación 2000-2020, idioma de publicación español/inglés, duración de la intervención mínimo 3 meses, edad de la población de 0 a 18 años, evaluación de resultados (variable principal: mejoría clínica, variables secundarias: función respiratoria y cambios en los niveles de IgE y eosinófilos).

Criterios de exclusión: publicaciones que no cumplan los criterios de inclusión e inicio de la intervención durante la vida intraútero.

En base a estos criterios, se decidía qué estudios se incluían y cuales no (se debatía cada paso entre los dos grupos formados previamente para tomar una decisión común).

Para evaluar la calidad de los estudios incluidos nos basamos en tres factores principalmente: Análisis del riesgo de sesgo; Grado de evidencia científica según la escala SIGN y puntos fuertes y limitaciones de cada estudio.

Con los estudios analizados, se seleccionaron las variables de nuestro interés y se trató de agruparlas para realizar el análisis estadístico. (metaanálisis).

De las variables que no se pudo realizar una comparación cuantitativa, se realizó una comparación cualitativa mediante Revisión Sistemática.

Resultados:

Resultados de la búsqueda: la muestra total de estudios encontrados en las fuentes de información fue de 146, tras todos los pasos y exclusiones pertinentes nos quedaron un total de 13 ensayos clínicos.

Resultados prevención: realizamos dos metaanálisis, uno referente a la prevención de asma y otro para la rinitis alérgica. En ambos casos los resultados se disponen a favor de la intervención, pero de forma no estadísticamente significativa → Asma: OR 0.77 con un IC 95% (0.49-1.22); Rinitis alérgica: OR 0.81 con un IC 95% (0.36-1.85).

Resultados tratamiento: debido a la disparidad en la forma de medir y expresar los resultados entre los estudios, no se pudo realizar un metaanálisis, por tanto, se realizó una revisión sistemática analizando cada variable de interés.

Variable principal → Mejoría clínica:

- Asma: la intervención con probióticos fue capaz de mejorar la sintomatología clínica en los scores de severidad de asma y c-ACT (24) y en un subgrupo sensibilizado a aero-alérgenos (28).
- Rinitis alérgica: de los 6 estudios incluidos, 2 de ellos obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor de la intervención. (25, 28).

Variables secundarias

- Concentración plasmática de IgE: disminuye tras la administración de probióticos: cuando se administra 2 probióticos conjuntamente (24) o cuando se alarga el tiempo de intervención durante 1 año y medio (29). Otros estudios concluyeron un aumento de la IgE tras la intervención (25, 26, 27, 31.)
- Función pulmonar: la intervención mejora el PEFr (24), el FEV1 y FVC (30, 31), y el PEFr (31).
- Eosinófilos: la intervención no fue capaz de reducir los niveles plasmáticos de eosinófilos. (25, 27, 31); excepto en un grupo sensibilizado a aero-alérgenos (28).

Conclusiones:

Existe moderada evidencia de que no hay efecto preventivo ni terapéutico de los probióticos en las enfermedades alérgicas respiratorias en niños.

Palabras clave: Probióticos. Asma. Rinitis alérgica. Tratamiento. Prevención.

----- ABSTRACT -----

Introduction:

Currently, allergic diseases of the airway are an actual health problem in the pediatric population due to their high prevalence and chronicity.

Allergic rhinitis in the first years of life is a risk factor for developing allergic asthma, increasing from 2 to 7 times the RR at 13 years of age and three times the RR for persistent allergic asthma.

It is challenging to establish the diagnosis of asthma in the infant. The criteria for this can be very diverse in different fields, which causes severe difficulties in knowing its incidence and prevalence.

Probiotics are novel treatment options for allergic rhinitis and have recently generated considerable interest in the scientific community. The exact mechanisms are unclear, but probiotics probably influence immune development through different pathways.

So far, few studies have found positive results on the therapeutic use of probiotics in allergic patients, and there is no recommendation supporting their use in the treatment or prevention of allergic rhinitis and asthma. More clinical studies with a more significant number of patients are needed to support the preventive or therapeutic evidence of probiotics in allergy.

Objective:

To test whether probiotic supplementation is able to prevent or modify the course of allergic rhinitis or asthma in children.

Material and Methods:

During October and November 2020, two parallel searches were carried out by four students divided into two groups of two persons each. Our investigation included the PubMed database and the Cochrane library as primary sources and was guided by our designed inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria: type of publication (randomized, double-blind, control group and placebo; Systematic Reviews and Meta-analysis), date of publication 2000-2020, language of publication Spanish/English, duration of the intervention minimum three months, age of the population from 0 to 18 years, evaluation of results (primary variable: clinical improvement, secondary variables: respiratory function and changes in IgE and eosinophil levels).

Exclusion criteria: publications that do not meet the inclusion criteria and/or start the intervention during intrauterine life.

Based on these criteria, we decided which studies would be included and which were not (The decision for each step has been debated between the two groups in order to reach a common decision).

To assess the quality of the included studies, we based ourselves on three main factors: Risk of bias analysis; Degree of scientific evidence according to the SIGN scale, strengths and limitations of each study.

Once we analyzed the studies, we selected the variables of interest and tried to group them for statistical analysis. (meta-analysis).

Of the variables for which a quantitative comparison could not be performed, a qualitative comparison was performed instead by Systematic Review.

Results:

Search results: the total sample of studies found in the information sources was 146; after all the appropriate steps and exclusions, we decided to consider 13 clinical trials.

Prevention results: we performed two meta-analyses; one referred to the prevention of asthma and the other to allergic rhinitis. In both cases, the results are in favor of intervention but not statistically significant. Asthma: OR 0.77 with 95% CI (0.49-1.22); Allergic rhinitis: OR 0.81 with 95% CI (0.36-1.85).

Results treatment: due to the disparity in measuring and expressing the results among the studies, a meta-analysis could not be performed. Therefore, a systematic review was performed analyzing each variable of interest.

Primary endpoint → Clinical improvement:

- Asthma: the probiotic intervention improved clinical symptomatology in asthma severity and c-ACT scores (24) and a subgroup sensitized to aero-allergens (28).
- Allergic rhinitis: of the six included studies, 2 of them obtained statistically significant differences in favor of the intervention. (25, 28).

Secondary variables

- Pulmonary function: the intervention improves PEFr (24), FEV1 and FVC (30, 31), and PEFr (31).
- Eosinophils: the intervention was not able to reduce plasma eosinophil levels. (25, 27, 31); except in a group sensitized to aeroallergens (28).
- Plasma IgE concentration: decreases after probiotic administration: when two probiotics are administered together (24) or when the intervention time is extended for 1.5 years (29). Other studies concluded an increase in IgE after intervention (25, 26, 27, 27, 31.)

Conclusions

There is moderate evidence that there is no preventive or therapeutic effect of probiotics in respiratory allergic diseases in children.

Keywords: Probiotics. Asthma. Allergic rhinitis. Treatment. Prevention.

RESUM

Introducció:

Actualment les malalties al·lèrgiques de la via aèria són un important problema de salut a la població pediàtrica, per la seva elevada prevalença i cronicitat.

La rinitis al·lèrgica als primers anys de vida és un factor de risc per al desenvolupament d'asma al·lèrgica augmentant de 2 a 7 cops el RR als 13 anys i en 3 cops el RR per a asma al·lèrgica persistent.

En el lactant resulta especialment difícil establir el diagnòstic d'asma i els criteris per fer-ho poden ser molt diferents en diversos àmbits, la qual cosa produeix series dificultats per a conèixer la seva incidència i prevalença.

Els probiòtics són opcions de tractament novedoses per a la rinitis al·lèrgica i recentment han generat un interès considerable en la comunitat científica. Els mecanismes exactes no hi son clars, però els probiòtics probablement influeixen en el desenvolupament immunològic mitjançant diferents vies.

Fins al moment actual pocs estudis han trobat resultats positius respecte a l'ús terapèutic dels probiòtics en pacients al·lèrgics, i no existeix una recomanació que recolze l'ús d'aquests en el tractament o prevenció de rinitis al·lèrgica i asma. Són necessaris més estudis clínics amb un major nombre de pacients per poder recolzar la evidència preventiva o terapèutica dels probiòtics el al·lèrgia.

Objectiu:

Comprobar si la suplementació amb probiòtics és capaç de previndre o modificar el curs de la rinitis al·lèrgica o asma en nens.

Material i mètodes:

Durant els mesos d'Octubre i Novembre de 2020, quatre estudiants ens vam dividir en dos grups, de dues persones cadascun, per fer dues recerques paral·leles. La nostra recerca va incloure com a fonts principals la base de dades de PubMed i la biblioteca Cochrane, i va estar guiada per uns criteris d'inclusió i exclusió que vam dissenyar nosaltres.

Criteris d'inclusió: tipus de publicació (assajos clínics amb doble cec, grup control i placebo; revisions sistemàtiques i metaanàlisis), data de publicació 2000-2020, idioma de publicació castellà/anglès, duració de la intervenció mínim 3 mesos, edat de la població de 0 a 18 anys, avaluació de resultats (variable principal: milloria clínica, variables secundàries: funció respiratòria i canvis als nivells d'IgE i eosinòfils).

Criteris d'exclusió: publicacions que no compleixin els criteris d'inclusió i inici de la intervenció durant la vida intraúter.

Sobre la base d'aquests criteris, es decidia quins estudis s'inclouïen i quins no (es debatia cada pas entre els dos grups formats prèviament, per tal de prendre una decisió comuna).

Per a avaluar la qualitat dels estudis inclosos, ens basavem en tres factors principalment: Anàlisi del risc de biaix; Grau d'evidència científica segons l'escala SIGN; i punts forts i limitacions de cada estudi.

Amb els estudis analitzats, es van seleccionar les variables del nostre interès i es va tractar d'agrupar-les per a realitzar l'anàlisi estadística. (metaanàlisi). De les variables que no es va poder realitzar una comparació quantitativa, es va realitzar una comparació qualitativa mitjançant Revisió Sistemàtica.

Resultats:

Resultats de la recerca: la mostra total d'estudis trobats en les fonts d'informació va ser de 146, després de tots els passos i exclusions pertinents ens van quedar un total de 13 assajos clínics.

Resultats prevenció: vam realitzar dos metaanàlisis, un referent a la prevenció d'asma i un altre per a la rinitis al·lèrgica. En tots dos casos els resultats es disposen a favor de la intervenció, però de forma no estadísticament significativa → Asma: OR 0.77 amb un IC 95% (0.49-1.22); Rinitis al·lèrgica: OR 0.81 amb un IC 95% (0.36-1.85).

Resultats tractament: a causa de la disparitat en la forma de mesurar i expressar els resultats entre els estudis, no es va poder realitzar un metaanàlisi, per tant, es va realitzar una revisió sistemàtica analitzant cada variable d'interès.

Variable principal → Millora clínica:

- Asma: la intervenció amb probiòtics va ser capaç de millorar la simptomatologia clínica en els scores de severitat d'asma i c-ACT (24) i en un subgrup sensibilitzat a aero-al·lèrgògens (28).
- Rinitis al·lèrgica: dels 6 estudis inclosos, 2 d'ells van obtenir diferències estadísticament significatives a favor de la intervenció. (25, 28).

Variables secundàries:

- Concentració plasmàtica de IgE: disminueix després de l'administració de probiòtics: quan s'administra 2 probiòtics conjuntament (24) o quan s'allarga el temps d'intervenció durant 1 any i mig (29). Altres estudis van concloure un augment de la IgE després de la intervenció (25, 26, 27, 31).
- Funció pulmonar: la intervenció millora el PEFr (24), el FEV1 i FVC (30, 31), i el PEFr_n (31).
- Eosinòfils: la intervenció no va ser capaç de reduir els nivells plasmàtics d'eosinòfils. (25, 27, 31); excepte en un grup sensibilitzat a aero-al·lèrgògens (28).

Conclusions:

Existeix moderada evidència de que no hi ha un efecte preventiu ni terapèutic dels probiòtics en les malalties al·lèrgiques respiratòries en nens.

Paraules clau: Probiòtics. Asma. Rinitis al·lèrgica. Tractament. Prevenció.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. Definición y epidemiología	9
1.2. Fisiopatología	9
1.3. Asma y rinitis en niños	10
1.4. Papel de los probióticos en las enfermedades alérgicas	11
1.5. Controversia actual	11
1.6. Objetivos	12
2. MATERIAL Y MÉTODOS	13
2.1. Estrategia de búsqueda	13
2.2. Criterios y modelo de selección	13
2.3. Evaluación de la calidad	14
2.4. Agrupación de datos y análisis estadístico	15
3. RESULTADOS	17
3.1. Selección de estudios	17
3.2. Estudios de prevención	18
3.2.1. Resumen y análisis de los resultados incluidos	18
3.2.2. Resultados del metaanálisis de aparición de asma	24
3.2.3. Resultados del metaanálisis de aparición de rinitis alérgica	25
3.3. Estudios de tratamiento	26
3.3.1. Resumen y análisis de los artículos incluidos	26
3.3.2. Resultados de la RS de tratamiento	32
A. Variable principal: mejoría clínica	32
- Asma	32
- Rinitis alérgica	33
B. Variables secundarias	33
- Variaciones en IgE	33
- Función pulmonar	34
- Eosinófilos en sangre	35
4. DISCUSIÓN	35
5. CONCLUSIONES	37
5.1. Conclusiones	37
5.2. Limitaciones	37
5.3. Evidencia y recomendaciones	38
6. BIBLIOGRAFIA	39
 ---- ANEXOS ----	
1. Control de calidad interno	43
2. Tablas de síntesis de los estudios seleccionados	46
3. Bibliografía de los estudios excluidos	64
4. Listado de siglas	65

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición y epidemiología

Las enfermedades alérgicas de la vía aérea son un importante problema de salud en la población pediátrica por su alta prevalencia y cronicidad. La prevalencia del asma y la rinitis alérgica (RA) se ha incrementado en las últimas décadas, presentando sibilantes hasta en un 12% de los niños de 6-7 años y del 14% a los 13-14 años. La RA tiene una prevalencia del 15%. El 40% de los pacientes con RA padece asma y hasta el 80% de los pacientes asmáticos asocian RA. La RA en los primeros años de vida es un factor de riesgo para el desarrollo de asma alérgico aumentando de 2 a 7 veces el riesgo relativo (RR) a los 13 años y en 3 veces el RR para asma alérgico persistente (1).

La RA es la enfermedad crónica más habitual en pediatría, asocia una importante multimorbilidad, afecta a la calidad de vida y está infradiagnosticada e infratratada. Se trata de una reacción inmunitaria IgE mediada por la liberación de mediadores inflamatorios y es un factor de riesgo de asma y de su gravedad (2).

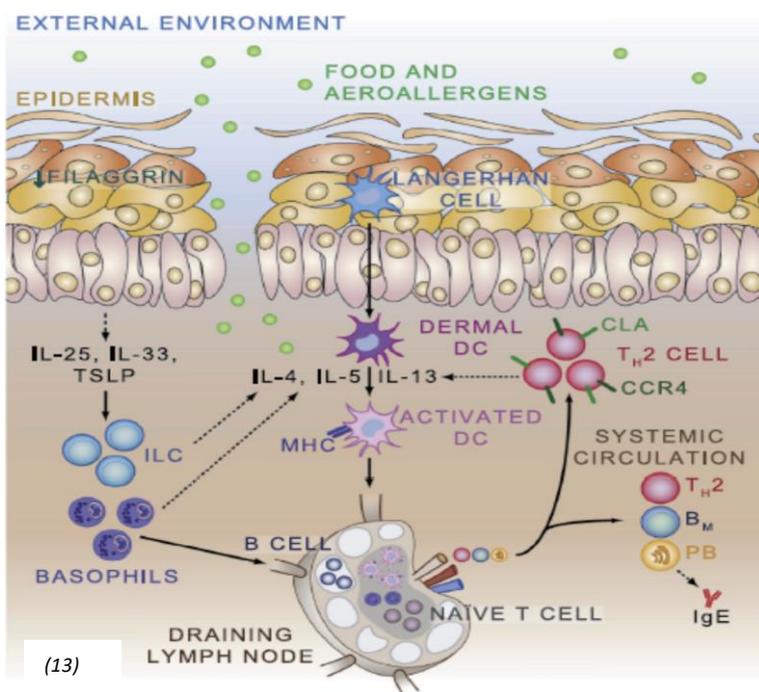
El asma es un síndrome que engloba a los pacientes que presentan síntomas recurrentes provocados por una obstrucción variable de la vía aérea inferior, que varían en tiempo y en intensidad. Su origen es multifactorial (3).

1.2. Fisiopatología

Los síntomas de la RA son secundarios a la aparición de una respuesta inmunitaria (reacción de hipersensibilidad tipo I) frente a los alérgenos y mediada por IgE (4).

En una primera fase llamada sensibilización inicial, se produce una primera exposición del antígeno a las células presentadoras del antígeno, linfocitos CD4 (Th2). Los linfocitos Th2 generan citoquinas que se unen a receptores de linfocitos B y T estimulando un determinado linfocito B que sintetiza IgE específicas (4).

Las IgE producidas se fijarán sobre receptores de los mastocitos y basófilos circulantes. Cuando exista un nuevo contacto con el alérgeno, este antígeno se fija sobre las IgE específicas de los mastocitos (4).



(13)

Figura 1: fisiopatología asma

Esta fase clínica se subdivide en dos etapas: una etapa precoz que depende en gran parte en la mediación de los mastocitos y una etapa tardía que se produce al cabo de 4-8 horas de exposición. En esta fase existe atracción de células inflamatorias (4).

Otro mecanismo fisiopatológico que resulta fundamental explicar es el del asma. La disminución del calibre de la vía aérea durante la espiración provocado por la obstrucción del flujo aéreo es la alteración más característica. La obstrucción suele ser episódica, parcial o completamente reversible de forma espontánea o con el tratamiento oportuno (5).

La obstrucción de la vía aérea puede deberse a uno o varios de los siguientes componentes: contracción del músculo liso, taponamiento de la vía aérea provocado por un aumento de la secreción, aumento de la pared traqueobronquial por inflamación y/o remodelación (5).

La inflamación es de predominio eosinófilo, aunque también de células T y neutrófilos. La remodelación incluye hipertrofia e hiperplasia del músculo liso, hiperplasia de glándulas submucosas, neovascularización y fibrosis subepitelial (5).

1.3. Asma y rinitis en niños

Es muy probable que el asma resulte de la interacción entre los genes, el ambiente en el que se produce el desarrollo fetal y las circunstancias que rodean al niño tras el nacimiento, que pueden condicionar la maduración y la respuesta fetal de su sistema inmunológico (3).

Muchos niños tienen síntomas recurrentes de obstrucción bronquial que se inician en los primeros años de vida. En el niño lactante resulta especialmente complicado establecer el diagnóstico de asma y los criterios para ello pueden ser muy dispares en diversos ámbitos, lo que provoca dificultades para conocer su incidencia y prevalencia (3).

En un estudio prospectivo, 826 niños fueron asignados en cuatro categorías según su historial de sibilancias a los 3 y 6 años: niños que nunca tenían sibilancias, aquellos que tenían sibilancias tempranas transitorias, aquellos con sibilancias tardías y aquellos con sibilancias persistentes. El 60% de los niños con sibilancias en los tres primeros años de vida no tenían sibilancias a los 6 años. Este grupo de sibilancias tempranas transitorias se distinguía de los otros grupos por su función pulmonar baja (6).

Muchos bebés tienen en sus primeros años de vida sibilancias transitorias. Una posible explicación de este hecho es la presencia de unas vías respiratorias más pequeñas que predisponen a las sibilancias frente a infecciones víricas u otras agresiones. Por ello, ningún síntoma del tracto respiratorio inferior antes del año es predictivo de un diagnóstico de asma a una edad posterior (6).

Por otro lado, las sibilancias y el asma en la adolescencia se asocian a una tasa de persistencia en la edad adulta (aproximadamente 75%). La relación entre los factores de riesgo y el posterior desarrollo del asma en la infancia y edad adulta no está clara (6).

Los factores genéticos, las exposiciones perinatales y sus interacciones pueden contribuir al desarrollo del asma. Otros factores genéticos, ambientales, de desarrollo y del huésped pueden alterar la expresión o persistencia del fenotipo del asma a lo largo del tiempo. Algunos de estos indicadores clínicos de riesgo se utilizan en modelos de predicción para ayudar al clínico a identificar a los niños que seguirán teniendo sibilancias en la infancia (6).

Diversos estudios han demostrado que la exposición a niveles elevados de alérgenos perennes en las primeras etapas de la vida se ha asociado a una mayor disminución de la función pulmonar durante los años escolares en niños con sibilancias atópicas persistentes. Sin embargo, no se sabe si estos niños tenían una función pulmonar disminuida antes del desarrollo de la sensibilización alérgica (6).

Además, un desequilibrio en el microbioma intestinal se asocia tanto con el desarrollo de enfermedades atópicas y una mayor predisposición a las infecciones virales. Se postula que la colonización con bacterias intestinales protectoras tiene un efecto antiinflamatorio directo en el aparato respiratorio, reduciendo la hiperreactividad de las vías respiratorias. También se hipotiza que la exposición a diversos microbios y alérgenos prenatalmente o durante la infancia es inmunoestimulante e inversamente relacionada con el riesgo de enfermedades sibilantes. A modo de ejemplo, un ensayo aleatorio de 40 lactantes hospitalizados con bronquiolitis por el virus respiratorio sincitial (VRS) tratados con dos semanas de azitromicina durante la enfermedad aguda, demostró una menor frecuencia de sibilancias durante el año siguiente en los niños tratados (36,7 días) en comparación con el grupo de placebo (70.1 días). Los investigadores

atribuyeron los efectos de la azitromicina a las propiedades antiinflamatorias o a la modificación del microbioma de las vías respiratorias (6).

Centrándonos en la patología de rinitis, esta requiere una exposición repetida a alérgenos inhalados y es por tanto menos frecuente en los niños menores de dos años (7).

El entorno interviene en la patogenia, y se relaciona principalmente con las zonas urbanas, debido a que existe mayor contaminación ambiental (7).

Un estudio realizado en Estados Unidos, con una muestra de 19.013 pacientes de edades inferiores a los 14-20 años mostró que existe mayor prevalencia de RA en el género masculino respecto al femenino (7).

Sin embargo, en la multimorbilidad alérgica (asma alérgica y RA recurrente), una vez alcanzada la edad puberal, la prevalencia se iguala en ambos sexos (7).

1.4. Papel de los probióticos en las enfermedades alérgicas

Las definiciones de los términos probióticos, prebióticos y simbióticos son las siguientes:

- **Probióticos:** microorganismos vivos que, administrados en las cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped. Los probióticos más utilizados son las cepas de lactobacilos y bifidobacterias (8).

- **Prebióticos:** Un componente fermentado selectivamente que produce cambios específicos en la composición y/o la actividad del microbiota gastrointestinal, lo que confiere beneficios a la salud del huésped (8).

- **Simbióticos:** combinación de probióticos y prebióticos (8).

Los probióticos son opciones de tratamiento novedosas para la RA y recientemente han generado un interés considerable en la comunidad científica. Existe evidencia de que las alteraciones en la composición microbiana intestinal juegan un papel fundamental en la fisiopatología de los trastornos inmunitarios. Los mecanismos exactos no están claros, pero los probióticos probablemente influyen en el desarrollo inmunológico (9).

Estos mecanismos, parecen inhibir colectivamente la inflamación local, mejorar los mecanismos de barrera del intestino y, en consecuencia, reducir el riesgo de respuestas inmunes no deseadas a nivel sistémico (9).

Los efectos de los probióticos están probablemente influidos por una serie de factores del huésped y del entorno (9).

1.5. Controversia actual

Existe poca literatura que hable de resultados eficaces sobre el uso terapéutico de los probióticos en pacientes pediátricos con enfermedades alérgicas. Un metaanálisis en el que se evaluó el efecto de los probióticos en la dermatitis atópica en niños encontró un efecto beneficioso, sobre todo en pacientes con un nivel moderadamente severo de enfermedad (10).

Las cepas administradas, la intervención terapéutica, la enfermedad alérgica estudiada y las combinaciones con otros suplementos alimentarios son factores que hay que tener en cuenta. Por ello, se continúan buscando estrategias terapéuticas con probióticos que puedan ofrecer resultados exitosos. En algunos estudios se demuestra que el consumo de diferentes cepas de probióticos mejora los síntomas de la enfermedad alérgica en personas con riesgo de dermatitis atópica (10).

Las investigaciones en gestantes siguen siendo un reto en la comunidad científica ya que existe un efecto beneficioso en el sistema inmune del feto para la prevención a largo plazo de las

enfermedades alérgicas. Los estudios demuestran que los probióticos aumentan el potencial inmunológico de la leche materna y disminuyen la sensibilización a las alergias (10).

En general, la utilización de los probióticos en la práctica clínica es convincente, sí que es cierto que se han documentado posibles complicaciones, entre ellas, bacteriemia, sepsis y endocarditis; así como casos de translocación bacteriana. Estas complicaciones podrían estar relacionadas con el uso de probióticos en pacientes inmunodeprimidos (11).

Hasta el momento actual, no existe una recomendación que corrobore el uso de probióticos y/o prebióticos en el tratamiento o prevención de alergias alimentarias, rinitis alérgica y asma. Se necesitan más estudios clínicos con una mayor muestra para poder afirmar la evidencia preventiva o curativa de los probióticos en las alergias (11).

Existe evidencia de que los probióticos utilizados durante el periodo perinatal pueden prevenir enfermedades alérgicas y esto ha conllevado a que la Organización Mundial de la Alergia recomiende su uso durante el embarazo, la lactancia materna y en las familias con alto riesgo de enfermedad alérgica (12).

Por el contrario, la ESPGHAN considera que no existe suficiente evidencia de calidad para recomendar rutinariamente su empleo, principalmente debido a la heterogenicidad de los diferentes estudios analizados, en las cepas empleadas, en el modo de administrarlas y la dosis y duración de la suplementación (12).

Respecto al uso de probióticos para acelerar la tolerancia en niños con alergia a proteínas de leche de vaca, existen estudios, llevados a cabo en 2012 y 2017, que encontraron adquisición de tolerancia, a los 12, 24 y 36 meses en los niños suplementados, tanto en los casos de alergia a proteína de leche de vaca IgE como no IgE mediada (12).

1.6. Objetivos

El objetivo de nuestro estudio es comprobar si la suplementación con probióticos es capaz de prevenir o modificar el curso de la rinitis o asma alérgicas en niños. Para ello realizaremos una Revisión Sistemática (RS) partiendo de los resultados de los ensayos clínicos publicados hasta la actualidad. Intentamos responder a la siguiente cuestión estructurada:

¿Qué efectos tienen los probióticos en el tratamiento y/ o prevención de las alergias respiratorias en niños?

- Pacientes: niños de 0 a 18 años con enfermedad de asma y/o rinitis alérgica diagnosticada o riesgo de desarrollarlas.
- Intervención: suplementación con probióticos durante un periodo superior a 3 meses.
- Comparación: placebo
- Resultados:
 - Efecto preventivo sobre el desarrollo de asma y/o rinitis alérgica.
 - Efecto terapéutico → variable principal: mejoría clínica; variables secundarias: función respiratoria y cambios en los niveles de IgE y eosinófilos

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Estrategia de búsqueda

Nuestra búsqueda incluyó como fuentes primarias las bases de datos PubMed, Embase y la biblioteca Cochrane, con los siguientes criterios de búsqueda:

- **PubMed:** (asthma OR rhinitis OR bronchitis) probiotics Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Humans, Child: birth-18 years (("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields] OR "asthmas"[All Fields] OR "asthma s"[All Fields] OR ("rhinitis"[MeSH Terms] OR "rhinitis"[All Fields] OR "rhinitides"[All Fields]) OR ("bronchitis"[MeSH Terms] OR "bronchitis"[All Fields] OR "bronchitides"[All Fields])) AND ("probiotic s"[All Fields] OR "probiotical"[All Fields] OR "probiotics"[MeSH Terms] OR "probiotics"[All Fields] OR "probiotic"[All Fields])) AND ((clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (allchild[Filter]))
- **Central Cochrane** (fuente: Embase): (asthma OR rinitis OR bronchitis) probiotics children; con filtro: Trials.

Además, obtuvimos información de fuentes secundarias como **UpToDate** y **Google Academy**.

El periodo de búsqueda fue de los últimos 10 años. La fecha final de búsqueda fue en noviembre de 2020. La dinámica de las búsquedas se estructuró por pares, de tal forma que las cuatro estudiantes de Medicina nos dividimos en dos grupos, de dos personas cada uno, para hacer dos búsquedas paralelas, y así, después, poder compararlas y unificar resultados.

2.2. Criterios y modelo de selección

Para la selección de estudios que mostraran la mayor evidencia para nuestro objetivo, diseñamos unos criterios de inclusión y otros de exclusión (en la tabla 1 vienen recogidos dichos criterios). La valoración de los resultados de la búsqueda y la selección de estudios se hicieron por pares, cumpliendo el siguiente modelo de trabajo:

- La misma búsqueda se realizaba paralelamente por ambos grupos.
- Se hacía una lectura del título y, aplicando los criterios de inclusión y de exclusión, se decidía qué estudios podían descartarse.
- A continuación, se procedía a la lectura del "abstract" de los artículos que no se habían descartado en el paso anterior, y de nuevo se repetía el proceso (descartar artículos mediante los criterios descritos).
- En este punto se procedía a comparar ambas búsquedas: si no coincidían exactamente los artículos incluidos, se revisaban, y en grupo se decidía si incluirlos o no.
- Seguidamente se procedió a la lectura crítica de los artículos incluidos de forma individual. De nuevo se aplicaban los criterios de inclusión y exclusión y, en caso de dudas, se debatía en grupo y se tomaba una decisión conjunta.

Inclusión	Exclusión
<ul style="list-style-type: none">- Tipo de publicación:<ul style="list-style-type: none">▪ Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, grupos control y placebo▪ Revisiones sistemáticas▪ Metaanálisis- Fecha de publicación: 2000-2020- Idioma de publicación: Español/Inglés- Duración de la intervención: mínimo 3 meses- Edad población: 0-18 años- Evaluación de resultados:<ul style="list-style-type: none">▪ Variable principal: Mejoría clínica▪ Variables secundarias: Evolución de la función respiratoria y cambios en los niveles de IgE y Eosinófilos.	<ul style="list-style-type: none">- Publicaciones que no cumplan los criterios de inclusión- Inicio de la intervención durante la vida intraútero.

Tabla 2: Criterios de inclusión y de exclusión

2.3. Evaluación de la calidad

Para evaluar la calidad de los estudios seleccionados en nuestra revisión sistemática nos basamos en tres factores principalmente:

1. Análisis del riesgo de sesgos
2. Grado de evidencia científica según la escala SIGN
3. Puntos fuertes y limitaciones del estudio

1- Para el **análisis del riesgo de sesgos** diseñamos una tabla en la que incluimos sesgo de selección, de realización, de detección, de desgaste y de notificación; y definimos los criterios según los cuales consideramos riesgo bajo, intermedio o alto. Estos criterios vienen definidos en la *tabla 2*.

2- Para la **valoración del grado de evidencia** nos basamos en el método SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Este método nos proporciona una escala para valorar el nivel de evidencia en función del tipo de estudio y del riesgo de sesgo. Partiendo de los niveles de evidencia, se pueden realizar una serie de recomendaciones para la práctica clínica, basadas en el método SIGN, y que gradúa las recomendaciones desde un nivel elevado (A) a un grado débil de recomendación (D). Estas recomendaciones quedan reflejadas en la *tabla 3*.

3- Los **puntos fuertes y limitaciones** de cada estudio incluido se explican detalladamente en los apartados 3.2.1 (prevención) y 3.3.1 (tratamiento).

Tipo de sesgo	Definición	Bajo riesgo	Riesgo Intermedio	Alto riesgo
SELECCIÓN	Generación de la secuencia de aleatorización	Aleatorización de los grupos	No especificado	No aleatorización de los grupos
	Ocultación de la asignación	Ocultación mediante doble ciego	No especificado	No ocultación, no doble ciego
REALIZACIÓN	Enmascaramiento del personal y de los participantes	Doble ciego	No especificado	No doble enmascaramiento
DETECCIÓN	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Doble ciego (*)	No especificado	No triple enmascaramiento
DESGASTE	Pérdidas durante el estudio	Explicación de pérdidas y Análisis por intención de tratar	Explicación de pérdidas o análisis por intención de tratar	No explica las pérdidas y no realiza análisis por intención de tratar
NOTIFICACIÓN	Notificación selectiva de los resultados	Expone todos los resultados, los significativos y los no significativos	No especificado	No expone todos los resultados

Tabla 2: criterios para el análisis de sesgos

* Pese a la definición del sesgo de Detección, consideramos que un estudio, por el hecho de tener doble ciego, contiene bajo riesgo de sesgo, y por ello, independientemente del cegamiento de los evaluadores, a un estudio con doble ciego, le hemos otorgado bajo riesgo de sesgo tanto de realización como de detección.

Niveles de Calidad de evidencia científica según el método SIGN

1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Tabla 3: Niveles de calidad de evidencia científica según el método SIGN

2.4. Agrupación de datos y análisis estadístico

A partir de los artículos seleccionados, el objetivo es extraer las variables que son de nuestro interés y analizar si es posible agruparlas, para un análisis estadístico conjunto, por medio de un metaanálisis. Las variables analizadas fueron:

- Efecto preventivo:
 - o Desarrollo de asma
 - o Desarrollo de rinitis alérgica.
- Efecto terapéutico:
 - o Efecto terapéutico sobre el asma → variable principal: mejoría clínica (disminución de la sintomatología clínica medida en SCORES, disminución en los episodios de asma o sus exacerbaciones y disminución en la necesidad de tratamiento); variables secundarias: cambios en la función respiratoria y en los niveles bioquímicos de IgE y eosinófilos.
 - o Efecto terapéutico sobre la rinitis alérgica → variable principal: mejoría clínica (disminución de la sintomatología clínica medida en SCORES, disminución en los episodios de rinitis alérgica y disminución en la necesidad de tratamiento); variables secundarias: cambios en la función respiratoria y en los niveles bioquímicos de IgE y eosinófilos.

Una vez agrupadas las variables, se procede al **análisis estadístico** de las mismas mediante la herramienta de Excel para metaanálisis del Erasmus Research Institute of Management (ERIM) (14).

El primer paso es **definir el tipo de cada variable** a analizar:

Efecto Preventivo		
Prevención del desarrollo de asma		Variables Dicotómicas
Prevención del desarrollo de rinitis alérgica		
Efecto Terapéutico		
Asma		
Mejoría clínica	↓ sintomática media en SCORES	Variables Cuantitativas Continuas
	↓ episodios/ exacerbaciones	
	↓ tratamiento	

Cambios en los niveles de IgE		
Cambios en la función respiratoria		
Cambios en los niveles de eosinófilos		
Rinitis		
Mejoría clínica	↓ sintomática media en SCORES	Variables Cuantitativas Continuas
	↓ episodios	
	↓ tratamiento	
Cambios en los niveles de IgE		
Cambios en la función respiratoria		
Cambios en los niveles de eosinófilos		

Tabla 4: Definición del tipo de variable

A continuación, se decide el **método estadístico** a utilizar para la comparación cuantitativa de las variables:

- Para las **variables Dicotómicas** el análisis del efecto se llevó a cabo con la medida de asociación Odds Ratio (OR). Para cada estudio se calculó también su estimador, intervalo de confianza al 95 %, nivel de significación y peso en el resultado combinado.
- Para las **variables Cuantitativas Continuas** se utilizaron las diferencias de medias (DM) o las diferencias de medias estandarizadas si se utilizaban diferentes escalas (DME). Los datos se agruparon utilizando el modelo de efectos aleatorios Hedges' g. Para cada estudio se calculó su estimador, el intervalo de confianza al 95%, el nivel de significación y su peso en el resultado combinado.

Para conocer los distintos métodos estadísticos que permiten combinar los resultados individuales de cada estudio, para obtener un estimador combinado del efecto, habrá que determinar, además, la **heterogeneidad** entre estudios. Se trata de analizar hasta qué punto los resultados de los diferentes estudios pueden combinarse en una única medida (15). Existen dos formas de evaluar la heterogeneidad: el estadístico Q de Cochran y el índice I2.

1- El **estadístico Q de Cochran** es una prueba para comprobar la igualdad de varias muestras. Se decide un nivel de significación $Q < 0.1$, ya que la situación más habitual en los metaanálisis es que se termine incluyendo un número bajo de estudios. Utilizar un valor de 0.1 en lugar de 0.05 (valor habitual de significación estadística) aumenta la capacidad para detectar heterogeneidad en caso de muestra pequeña de estudios (16). En función del valor de este estadístico, se decide el modelo de metaanálisis a utilizar, de la siguiente manera:

- $Q > 0.1$: No estadísticamente significativo → No se puede descartar la H_0 , asumiendo Homogeneidad de las muestras → Se utiliza el **modelo de Efectos Fijos (Mantel-Haenszel)**.
- $Q < 0.1$: Estadísticamente significativo → Se descarta la H_0 , asumiendo Heterogeneidad entre los estudios → Se utiliza el **modelo de Efectos Aleatorios (DerSimonian-Laird)**.

2- El **índice I2** indica la proporción de la variación entre estudios respecto de la variación total, es decir, la proporción de la variación total que es atribuible a la heterogeneidad. Se proponen los valores de 25%, 50% y 75% como posibles marcas para indicar una heterogeneidad baja, moderada o alta, respectivamente (16). En este caso, el modelo de metaanálisis se elige de la siguiente forma:

- $I2 < 25\%$ → Implica Homogeneidad de la muestra → Se utiliza el **modelo de Efectos Fijos**.
- $I2 \geq 25\%$ → Implica un grado moderado/alto de Heterogeneidad → Se utiliza el **modelo de Efectos Aleatorios**.

3. RESULTADOS

3.1. Selección de estudios

Con los criterios y filtros de búsqueda comentados en los puntos anteriores obtuvimos un total de 84 resultados en PubMed y 62 en Cochrane (n=146). De todos estos estudios, usando la [tabla 1](#), el título y el Abstract, descartamos 122, con lo que nos quedaron un total de 24 estudios a analizar. Estos 24 artículos fueron leídos con detenimiento y decidimos excluir aquellos que no cumplían nuestros criterios de inclusión (en la [tabla 5](#) se especifica el motivo de exclusión de cada artículo). Descartamos 11, quedándonos un total de 13 artículos para el estudio y siguiente metaanálisis. Todo este proceso queda reflejado en el [gráfico 1](#).

Con los 13 estudios incluidos en nuestra revisión, construimos unas tablas de síntesis (anexo 2) en las que recogimos, de cada estudio, los siguientes datos: [Referencia](#), [Descripción del estudio](#), [Población](#), [Intervención-Comparación](#), [Resultados](#), [Conclusiones](#), [Sesgos](#) y [Calidad de la evidencia](#).

Ensayo clínico	Motivo de exclusión
Kalliomäki M, 2001	Se descarta porque se administró <i>Lactobacillus</i> vía prenatal a madres que tenían al menos un familiar de primer grado con enfermedad alérgica.
Ivory K, 2008	Se descarta a causa de que la muestra de participantes incluye adultos de 18-45 años.
Kukkonen AK, 2011	Se descarta por intervención en madres gestantes.
Prescott SL, 2008	Se descarta por evaluar en sus resultados variables distintas a las analizadas en nuestro metanálisis
Lundelin K, 2017	La intervención fue durante el embarazo a las madres, por tanto, no incluimos dicho estudio.
Metanálisis	Motivo de exclusión
Zajac AE, 2015	No posibilidad de inclusión por no incluir en la muestra participantes de edad adulta.
Lin J, 2018	Excluido por no cumplir el tiempo de tratamiento de mínimo 3 meses que definimos en nuestros criterios de inclusión.
Zuccotti G, 2015	Se descarta por incluir en el metanálisis la mayoría de los ensayos clínicos con la intervención en las madres durante la gestación.
Wei X, 2019	Se descarta por incluir en el metanálisis la mayoría de los ensayos clínicos con la intervención en las madres durante la gestación.
Revisión sistemática	Motivo de exclusión
Vliagoftis H, 2008	No se incluye porque en la muestra de participantes incluye población adulta.

Tabla 5: Motivos de exclusión de los artículos revisados

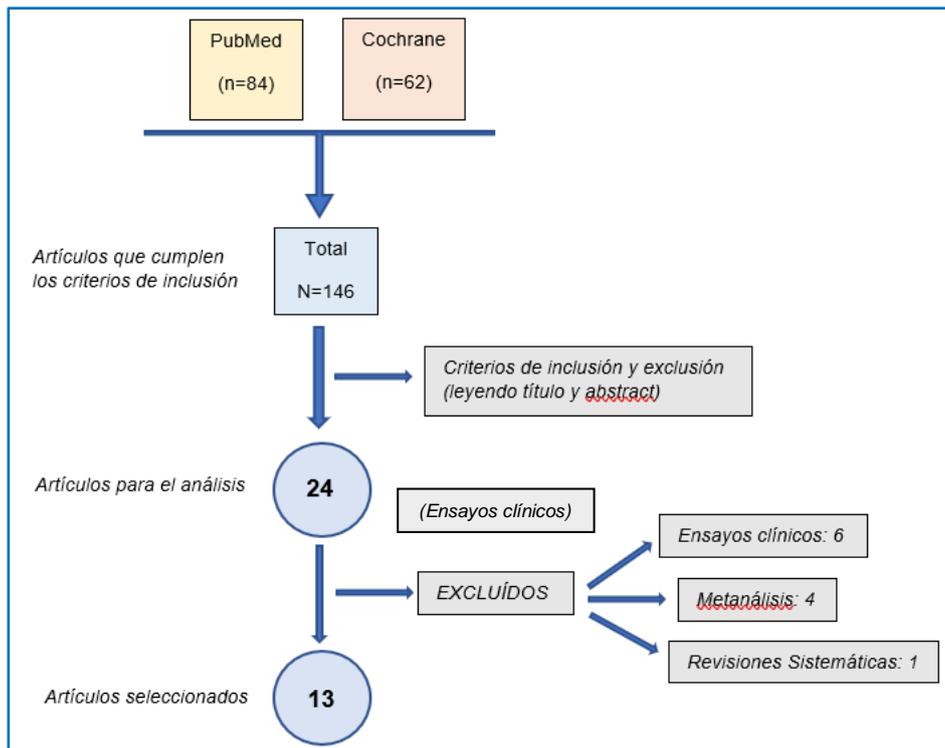


Figura 2: Proceso de selección de estudios

3.2 Estudios de prevención

3.2.1 Resumen y análisis de los artículos incluidos

1. Cabana MD, 2017 (17) Tabla 9 Anexo 2

Resumen:

Se trata de un ensayo clínico controlado randomizado y doble ciego cuyo objetivo es determinar si la administración de probióticos durante los primeros 6 meses de vida disminuye la incidencia acumulada de asma y el eczema infantil en pacientes de riesgo. Para llevar a cabo este estudio se recogió una muestra de 182 participantes (92 en el grupo probiótico y 92 en el grupo placebo). En los primeros 6 meses de vida, el grupo probiótico recibió una dosis diaria de 10 billones de UFC del *Lactobacillus Rhamnosus* GG (LGG) y 225 mg de inulina y el grupo control recibió solamente 325 mg de inulina. El periodo de seguimiento se realizó durante 6 años con una media de 4.6 años, teniendo en cuenta que el 95% de los pacientes cumplieron el seguimiento en los primeros 2 años. Para evaluar los resultados del estudio se realizaron exámenes médicos durante los meses 1,3,6,12 y 24. Además se realizó una encuesta a los padres para preguntarles sobre posibles diagnósticos realizados por profesionales de la salud como asma, eczema o rinitis. Para evitar posibles factores de confusión, los padres fueron entrevistados con preguntas detalladas acerca de las características de la alimentación, y otras características que en el estudio consideraron relevantes. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: A los 5 años de seguimiento 17'4% fueron diagnosticados de asma en el grupo placebo, comparado con 9'7% del grupo control. Debido a los pocos pacientes que desarrollaron rinitis alérgica, se decidió en el estudio no calcular la incidencia acumulada de esta.

Análisis:

Puntos fuertes:

El ensayo contó con un enmascaramiento doble ciego. Destacamos que los criterios de exclusión aparecen detallados en el ensayo clínico, y, además, las diferentes características de los

pacientes incluidos aparecen también detalladas, proporcionándonos detalles sobre las posibles diferencias entre grupo placebo y control. El estudio analiza los posibles factores de confusión presentes en ambos grupos y en proporciones similares, lo que nos permite llegar a la conclusión de la presencia de homogeneidad entre ellos.

Limitaciones:

Nos parece interesante comentar que, durante el estudio, algunas madres proporcionaron alimentación con lactancia materna (LM). A las familias que no quisieron usar LM, se les proporcionó una leche parcialmente hidrolizada que no presentaba suplementación de probiótico ni de prebiótico. A pesar de que este hecho puede aparentemente influir en la homogeneidad de ambos grupos, las proporciones de pacientes que recibieron LM y leche de fórmula fueron similares tanto en el grupo placebo como en el grupo probiótico.

Como hemos comentado antes, la media de seguimiento fue de 4.6 años, sin embargo, aunque casi todos los pacientes realizaron los seguimientos del ensayo clínico durante los primeros 2 años (95%), este dato se reduce a 45% tras los 5 años de seguimiento, hecho que dificulta la interpretación de los resultados obtenidos.

Las pérdidas que se produjeron no han sido documentadas en el EC, pero, sin embargo, sí que utiliza análisis de datos por intención de tratar, por lo que esto supone un riesgo de sesgo de desgaste intermedio, el único riesgo de sesgo presente en el estudio.

Teniendo en cuenta los puntos fuertes del estudio y sus limitaciones (con un análisis general de evidencia de bajo riesgo de sesgos) consideramos que es un EC con alta calidad de evidencia (calidad de evidencia SIGN 1++).

2. Schmidt RM, 2019 (18) Tabla 10 Anexo 2

Resumen:

Se trata de un ensayo clínico controlado, randomizado y doble ciego. El objetivo de este estudio consistía en examinar el efecto de la administración de 2 probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* LG y *Bifidobacterium animalis lactis* BB-12) en la infancia tardía y antes de asistir a la guardería (niños entre 8 y 14 meses). La muestra era de 285 participantes (143 en el grupo probiótico y 142 en el placebo); y el objetivo era analizar el efecto de los probióticos en el desarrollo de enfermedad alérgica diagnosticada por el médico, niveles elevados de IgE específica y reacciones alérgicas a los alimentos. La duración de la intervención fue de 6 meses. Este EC concluyó que, con el inicio tardío de la administración de probióticos, se observó una incidencia significativamente menor de eczema en el grupo experimental, comparado con el grupo control durante la intervención. Paralelamente y de más importancia para nuestro metaanálisis, sobre otras enfermedades alérgicas, no se observaron diferencias en las incidencias entre los grupos, lo que podría deberse a una aparición cronológicamente posterior de estas enfermedades.

Análisis:

Puntos Fuertes:

Los participantes fueron autoseleccionados, lo que sería una fortaleza para el estudio, siendo a favor de la concienciación e implicación en el mismo por parte de unos padres interesados. Adicionalmente, a pesar de que no fue un criterio de selección de participantes el hecho de tener antecedentes familiares con enfermedades alérgicas, más de la mitad presentaban esta característica, lo cual puede ser potencialmente positivo para la validez del seguimiento por parte de los padres de estos niños, debido al conocimiento de las enfermedades alérgicas.

A valorar también que, para la selección de pacientes se definen unos criterios de inclusión y exclusión estrictos que se exponen muy claramente, teniendo el objetivo de crear una muestra

lo más homogénea posible, con la finalidad de minimizar al máximo otros factores externos que puedan tener alguna influencia en los resultados.

Otras características iniciales más específicas que presentaban los participantes fueron reportadas en una tabla, especificando qué cantidad la presentaban en ambos grupos respectivamente, para demostrar que fueron distribuidos equitativamente.

Los autores aseguran que no hubo ningún tipo de influencia por intereses en la realización de dicho ensayo clínico.

Limitaciones:

Cabe destacar el alto riesgo de sesgo de desgaste, ya que, a pesar de haber un número relevante de participantes que llegaron a ser randomizados (n=290), 5 abandonaron antes del examen inicial, resultando finalmente en 285 pacientes. Solamente se menciona la pérdida total durante el transcurso del estudio (n=25), sin exponer los motivos. Posteriormente, en la tabla de resultados hay discordancia entre la n total y los diferentes diagnósticos referentes a otras enfermedades alérgicas, las cuales incluyen los valores de nuestro interés (asma y rinitis), mencionando sólo la pérdida del grupo que hizo el seguimiento del diagnóstico de eczema, también sin estar justificadas.

Se afirma en la discusión del estudio, que, fue muy difícil controlar la falta de ingesta de probióticos mediante otros alimentos, debido a que, si hubieran sido muy restrictivos, habrían tenido dificultades en reclutar tantos participantes. Ciertamente para intentar revisar el efecto aislado de los probióticos, se prohibió el consumo de productos lácteos fermentados suplementados con probióticos 2 semanas antes y durante el período de intervención, pero se permitió yogur sin suplementar 1 o 2 veces por semana. Allí no hubo restricciones en el uso de fórmulas para lactantes, ya sea que la fórmula contenía probióticos o prebióticos.

Calidad de evidencia: 1-

3. West CE, 2013 (19) Tabla 11 Anexo 2

Resumen:

Se trata de un EC randomizado, prospectivo y doble ciego cuyo objetivo era comprobar los efectos a largo plazo de los probióticos en la prevención primaria de la enfermedad alérgica. Se administró *Lactobacillus Paracasei* ssp F19 108 UFC a niños sanos sin características alérgicas. La edad de los niños se situaba entre 4-13 meses. Posteriormente se estudió la prevalencia de las enfermedades alérgicas a los 8-9 años.

Para llevar a cabo este estudio, se recogió una muestra de 179 niños. Completaron la intervención 171. Se separó en dos grupos; un grupo probiótico con una muestra de 84 niños y grupo placebo con 87 niños.

Estos pacientes realizaron dos visitas; una a los 4 meses y otra a los 14 meses.

Como resultados principales del estudio no hubo efectos a largo plazo del LF19 en ninguna de las personas diagnosticadas de la enfermedad alérgica, inflamación de las vías respiratorias o sensibilización a la IgE. El mismo estudio, afirma que tendría más peso si se hubiera estudiado una población más extensa.

Análisis:

Puntos fuertes:

Este ensayo contó con un enmascaramiento de doble ciego, lo que le confiere bajo riesgo de sesgo. Los criterios de inclusión y exclusión fueron bien definidos. Además, el hecho de que se

realizase un estrecho seguimiento a los pacientes (a los 4 y 13 meses) es a considerar un punto fuerte del estudio.

Limitaciones:

Se considera en el sesgo de detección un riesgo indeterminado, ya que no se especifica si el personal que analiza los resultados está cegado. Esto no afectaría a la validez interna del estudio, pero puede crear desconfianza y confusión cuando se analice.

La limitación más importante es el elevado número de pérdidas en ambos grupos. La falta de transparencia de dichas pérdidas confiere un elevado riesgo de sesgo, ya que no se explican las pérdidas post-aleatorización ni se realiza un análisis por intención de tratar, sino por protocolo, lo cual limita la comparabilidad entre grupos, conseguida previamente mediante la aleatorización.

Finalmente, según el estudio, la mayoría de EC que evalúan los probióticos en la prevención de las enfermedades alérgicas, se estudian en poblaciones pequeñas y esto puede provocar que no haya suficientes efectos a largo plazo a detectar.

El propio estudio conoce las limitaciones que presenta y recalca la necesidad de definir de una forma más específica las cepas que se utilicen, así como la publicación de ensayos clínicos con suficiente potencia y resultados predefinidos.

Calidad de evidencia: 1-

4. Van der Aa LB, 2011 (20) *Tabla 12 Anexo 2*

Resumen:

Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo. El objetivo es estudiar la prevención de sintomatología asmática en niños diagnosticados de dermatitis atópica. La duración de la intervención era de 3 meses en niños menores de 7 meses con dermatitis atópica y antecedentes de enfermedad atópica de los padres. Para llevar a cabo este estudio se recogió una muestra de 179 niños, de los cuales fueron randomizados 90; 46 pertenecían al grupo simbiótico y 44 al grupo placebo. Finalmente se analizaron los resultados de 36 niños en el grupo simbiótico y 39 niños del grupo placebo.

Se excluyeron 49 pacientes antes de aleatorizar por no cumplir el SCORAD establecido, por la negativa de los padres, uso de LM, alimentación con huevo antes de los 6 meses, uso de probióticos y parto prematuro.

Un año después de la intervención, los niños tuvieron una visita médica de seguimiento.

Como resultados principales, se observó la aparición de un mayor número sibilancias y ruidos respiratorios, con una diferencia estadísticamente significativa, en el grupo placebo en relación con el grupo simbióticos.

Una posible explicación a los resultados obtenidos es que los simbióticos han demostrado disminuir el número de infecciones respiratorias por lo que reducirían la prevalencia de síntomas asmáticos al reducir la tasa de infecciones respiratorias.

Análisis:

Puntos fuertes:

En primer lugar, todos los pacientes inscritos fueron aleatorizados por un programa de ordenador. Además, existe cegamiento del participante, de los realizadores del estudio y de los médicos, hasta un año después de la intervención. Existen pocas pérdidas post-aleatorización en ambos grupos y se detalla a la perfección el motivo de abandono y se realiza análisis por intención de tratar.

Al analizar el sesgo de notificación se observa que existe un bajo riesgo de sesgo ya que los autores informan de aquellos datos que fueron estadísticamente significativos y de aquellos que no lo fueron.

En el estudio, hubo un porcentaje ligeramente mayor de padres asmáticos y mascotas en el hogar en el grupo placebo y para evitar un posible efecto de confusión, se realizó un análisis de regresión logística multivariante que demostró que estas variables no eran factores de confusión.

Por último, existe especificación de los criterios de inclusión y exclusión, lo que le confiere una muestra muy homogénea y con mínima influencia de factores externos.

Limitaciones:

Una de las limitaciones del estudio es la elevada cantidad de pérdidas pre-aleatorización. Esto supone una muestra pequeña, por lo que resulta complicado extrapolar a la población.

Por otro lado, el uso de simbióticos puede malinterpretar el resultado. El estudio hubiera sido de mayor calidad si se hubiera analizado de manera independiente probiótico y prebiótico.

Por último, el propio estudio analiza su limitación: se debería de seguir a los participantes un tiempo superior a 1 año para comprobar los resultados obtenidos a largo plazo.

Calidad de evidencia: 1+.

5. Prescott SL, 2008 (21) Tabla 13 Anexo 2

Resumen:

Se trata de un estudio extraído previamente de una cohorte. El estudio inicial era doble ciego, randomizado y controlado con placebo, para comprobar el efecto de la suplementación con probióticos, desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad. Este estudio realiza un seguimiento de los mismos lactantes a los 30 meses de edad. La intervención se inició en las 48h siguientes al parto. El grupo probiótico recibió *L. Acidophilus* LAFTI L10 con maltodextrina, mientras que los del grupo placebo sólo recibieron maltodextrina.

A los 30 meses de edad se evaluó a los niños y el asma se definió como sibilancias recurrentes (3 o más episodios, al menos uno de ellos confirmado por un pediatra, con evidencia de respuesta al tratamiento broncodilatador).

El estudio original se completó con 178 niños de los cuales completaron el estudio 153; 77 en el grupo probiótico y 76 en el grupo placebo.

Como resultados principales del estudio se concluyó que no existían diferencias significativas en la tasa de enfermedades alérgicas, ni en la sensibilización a alérgenos, a los 30 meses de vida, entre el grupo placebo y probiótico. Los niños del grupo probiótico tendían a ser menos propensos a tener alergia a ácaros de polvo, en relación con el grupo placebo, con una diferencia estadísticamente significativa. En el grupo placebo, los niveles de sibilancias en el primer año fueron menores que en el grupo probióticos, con una diferencia estadísticamente significativa.

Análisis:

Puntos fuertes:

Este ensayo contó con un enmascaramiento doble ciego y una aleatorización por una persona no involucrada en el estudio, con lo cual se evitaban los sesgos de selección.

Este estudio, intenta adaptar sus resultados siguiendo el mismo modelo de la cohorte previa, controlando los sesgos y la dinámica previa. Los criterios de asma fueron bien definidos y diagnosticados por un pediatra, y según la necesidad de tratamiento broncodilatador, sin guiarse por ningún cuestionario subjetivo aportado por los padres.

Finalmente, todos los datos fueron analizados e informados, tanto los que eran estadísticamente significativos como los que no, confiriendo así un bajo riesgo de sesgo de notificación.

Limitaciones:

Una de las principales limitaciones del estudio es que no especifica por qué no utiliza la misma muestra que el estudio inicial. Existen 25 pérdidas de un estudio al otro sin saber el motivo subyacente, y esto crea falta de transparencia al desconocer si la falta de participación de estos niños fue por causa propia o por motivos del investigador. Además, no se hizo análisis por intención de tratar, sino por protocolo, lo que podría implicar un sesgo en el análisis de resultados.

Se sobreentiende que hubo una aleatorización a partir de la anterior cohorte, pero no se especifica como tal en el estudio, suponiendo otra limitación.

Finalmente, no se definen los criterios de inclusión y exclusión, y esto puede afectar a la validez interna e interferir en la homogeneidad de ambos grupos.

Calidad de evidencia: 1+

6. Loo EXL, 2013 (22) *Tabla 14 Anexo 2*

Resumen:

Se trata de un EC aleatorizado y doble ciego, cuyo objetivo es comprobar si la suplementación con probióticos en edad temprana (desde el primer día de vida hasta los 6 meses) protege frente a enfermedades alérgicas y eczema a largo plazo. Para llevar a cabo este estudio se recogió una muestra de 253 participantes, 124 recibieron probiótico (*Bifidobacterium longum* (BL999) y *Lactobacillus rhamnosus* (LPR)) y 121 placebo, desde el nacimiento hasta los primeros 6 meses de vida. El seguimiento se realizó desde el primer mes hasta los 5 años. El diagnóstico de asma o rinitis fue realizado por un pediatra del equipo de investigación, mediante un examen completo de los pacientes (este examen se realizó cada año con el fin de detectar nuevos síntomas) y además se recogieron cuestionarios con el fin de obtener información sobre posibles factores de confusión. Los resultados obtenidos fueron que no hubo diferencias significativas entre el grupo probiótico y grupo placebo, en la proporción de sujetos que desarrollaron asma o rinitis alérgica.

Adicionalmente se observó que un gran número de niños continuó con la toma de probióticos por su cuenta hasta los 2 años. Estos resultados fueron analizados y se obtuvo una disminución de la incidencia de asma y rinitis alérgica a los 5 años, siendo estos resultados estadísticamente significativos, solo para la prevención de asma.

Análisis:

Puntos fuertes:

El ensayo contó con un enmascaramiento doble ciego. El análisis de este estudio es adecuado, la muestra del grupo probiótico y grupo placebo es relativamente grande, lo que confiere una elevada potencia al estudio.

Limitaciones:

No se definen los criterios de inclusión y exclusión.

Hay que destacar que de los 253 pacientes que fueron reclutados para el estudio, completaron al menos el primer control de seguimiento 231 pacientes hasta los dos años y 220 pacientes completaron los 5 años de seguimiento, que corresponde al 87% del total. A pesar de que el estudio no explica la razón de las pérdidas, utiliza análisis de datos por intención de tratar por lo que el único riesgo de sesgo que presenta el estudio (sesgo de desgaste) es intermedio. Las

pérdidas son mínimas, por lo que consideramos que este hecho no ha podido influir en los resultados del estudio.

Calidad de evidencia: 1++

7. Jensen MP, 2012 (23) *Tabla 15 Anexo 2*

Resumen:

Se trata de un EC aleatorizado y doble ciego, cuyo objetivo es comprobar los efectos a largo plazo sobre eczema, rinitis alérgica, asma y sensibilización a la comida o aeroalérgenos mediante la suplementación postnatal con *Lactobacillus Acidophilus* (desde el día de nacimiento hasta los 6 meses de edad). De los 178 que realizaron la intervención, 123 completaron el estudio de seguimiento (57 placebo, 66 probiótico). Los niños fueron evaluados clínicamente a los 5 años por el mismo pediatra como en las visitas anteriores, y la visita incluye un historial detallado, pruebas cutáneas para alergias y exámenes físicos. Los resultados obtenidos en el ensayo clínico son que no hay diferencias estadísticamente significativas entre el grupo probiótico (*Lactobacillus acidophilus*) y el grupo placebo, intervenidos desde el nacimiento hasta los 6 meses y seguidos desde 1 año hasta los 5 años, en el desarrollo de las enfermedades alérgicas.

Análisis:

Puntos fuertes:

Explican detalladamente cómo fueron los diagnósticos a largo plazo de las enfermedades respiratorias tras la intervención del probiótico.

A favor de la validez del ensayo clínico, la información sobre posibles factores de confusión se recopiló de forma prospectiva (tarjetas de diario) e incluía información sobre otras enfermedades clínicas (vacunación, infección, guardería, dieta y uso de medicamentos, incluidos antibióticos) y factores ambientales (incluidas alfombras, hermandad y mascotas).

Además, reporta detalladamente las pérdidas y usa análisis por intención de tratar.

Limitaciones:

La principal limitación son las elevadas pérdidas (siendo similares las características de los pacientes que se perdieron de ambos grupos).

De los 178 niños que completaron el período de suplementación, 123 asistieron a la visita a los 5 años.

Calidad de evidencia: 1+

3.2.2. Resultados del metaanálisis de aparición de asma

Pudieron agruparse los resultados de 7 ECAS que comprenden un total de 1159 pacientes. El estudio de mayor peso en el metaanálisis de la variable asma fue el Loo EXL, 2013 (35,43%).

La Odds Ratio resultó de 0'77 con un IC 95% (0.49-1'22) por lo que los resultados no son estadísticamente significativos ($p > 0,05$).

En este caso, el p valor para el estadístico Q fue de 0.472 ($Qp > 0'1 =$ no significativo) y el índice I^2 fue 0.00%. Con todo esto, concluimos que los estudios incluidos mostraban resultados homogéneos por lo que decidimos utilizar el modelo de efectos fijos.

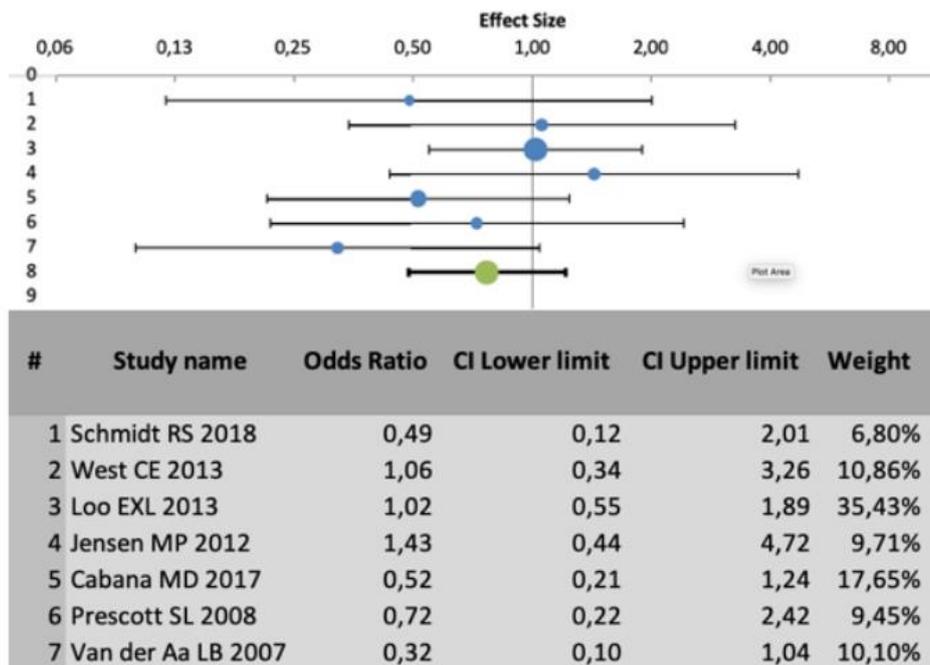


Figura 3: Forest plot y tabla de resultados del metaanálisis de asma

* **Interpretación del Forest Plot**

Según la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis), debemos presentar los resultados de cada estudio individual con un dato resumen de cada grupo de intervención analizado junto con los estimadores calculados y sus intervalos de confianza. Esto suele hacerse de forma gráfica con el diagrama de efectos o *forest plot*. Este gráfico es una especie de bosque donde los árboles serían los estudios primarios del metaanálisis y donde se resumen todos los resultados relevantes de la síntesis cuantitativa. Así, cada estudio se representa por un círculo azul cuya área suele ser proporcional a la contribución de cada uno al resultado global. Además, el círculo está dentro de un segmento que representa los extremos de su intervalo de confianza. Si estos intervalos no cruzan el valor nulo de la variable de resultados, este será estadísticamente significativo (32).

Los intervalos de confianza informan sobre la precisión de los estudios e indican cuáles son estadísticamente significativos: aquellos cuyo intervalo no cruza la línea de efecto nulo. De todas formas, no hay que olvidar que, aunque crucen la línea de efecto nulo y no sean estadísticamente significativos, los límites del intervalo pueden dar mucha información sobre la importancia clínica de los resultados de cada estudio. Por último, en la parte inferior del gráfico se encuentra el círculo verde que representa el resultado global del metaanálisis. Su posición respecto a la línea de efecto nulo nos informará sobre la significación estadística del resultado global, mientras que su anchura nos dará una idea de su precisión (su intervalo de confianza) (32).

3.2.3 Resultados del metaanálisis de aparición de rinitis alérgica

En el metaanálisis que hemos realizado de Rinitis Alérgica, pudieron agruparse los resultados de 4 ECAS que comprenden un total de 733 pacientes. Los estudios con mayor peso con diferencia fueron el Loo EXL, 2013 (53,14%) seguido de Jensen MP, 2012 (24,97%). Los cuatro estudios analizados de manera independiente no mostraron resultados estadísticamente significativos.

La Odds Ratio resultó de 0'81 con un IC 95% (0'36-1'85) por lo que los resultados no son estadísticamente significativos

Debido a la baja heterogeneidad según la prueba de Q de Cochran, con una $Q_p > 0,1$ ($Q_p = 0,649$) y el índice I^2 del 0.00% utilizamos el modelo de efectos fijos.

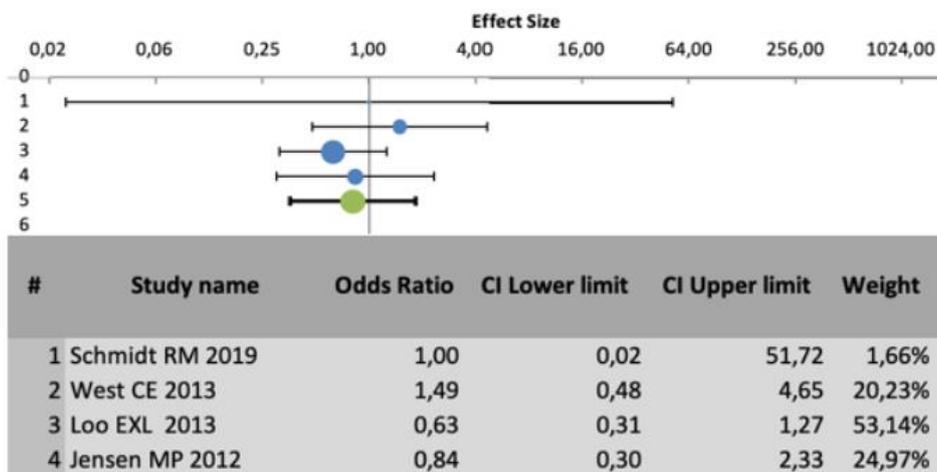


Figura 4: Forest plot y tabla de resultados del metaanálisis de rinitis

3.3. Estudios de Tratamiento

3.3.1. Resumen y Análisis de los artículos incluidos

1. Huang CF, 2018 (24) Tabla 16 Anexo 2

Resumen:

El siguiente EC aleatorizado, prospectivo y doble ciego se realizó con el objetivo de comprobar los efectos terapéuticos de los probióticos en la gravedad de la enfermedad asmática, calidad de vida, biomarcadores inmunológicos y composición del microbiota fecal, en niños de edad escolar asmáticos en un periodo de seguimiento de 3 meses.

El estudio contó inicialmente con 160 niños. Finalmente, 122 niños fueron analizados en el grupo que recibieron probióticos y 35 en el grupo que recibió placebo. Los probióticos que utilizaron fueron el *Lactobacillus Paracasei*, *Lactobacillus Fermentum* y su combinación.

Como conclusión, el estudio apoya que el *Lactobacillus* es beneficioso para los niños asmáticos. Se encontró que tanto el LP como el LF pueden reducir la gravedad del asma y mejorar su control en niños en edad escolar.

La combinación de LP más LF parece ser más eficaz en el asma infantil que ambos por separado.

Análisis

Puntos fuertes:

Se trata de un estudio de alta calidad con un diseño apropiado y muy bajo riesgo de sesgos

Los niños fueron aleatorizados utilizando listas de diseño de 4 bloques generadas por ordenador y creadas por un estadístico, con estratificación según la edad, sexo, la gravedad y el uso actual de medicamentos.

Todos los investigadores, personal de enfermería del estudio y los participantes fueron cegados a la asignación del tratamiento durante la duración del estudio.

Aunque no lo especifique, se aplicó un análisis por intención de tratar, es decir, todos los participantes que comenzaron la medicación en el estudio tras ser randomizados se incluyeron en el análisis. Los 5 participantes que se perdieron posteriormente en el seguimiento fueron bien explicados y analizados.

Finalmente, tal y como explican los autores, es el primer estudio que compara el efecto de los probióticos en una sola cepa y una cepa mixta. Esto favorece la innovación y la valoración de este EC.

Limitaciones

Una limitación de este estudio es el hecho de que exista una diferencia entre el número de participantes en cada grupo. Se hicieron 4 grupos con un número aproximado de 35 participantes por grupo, pero el hecho de haber tres grupos en tratamiento con probiótico convierte estos cuatro grupos en dos, uno con tratamiento probiótico (112 participantes) y otro con tratamiento placebo (35 participantes).

Los autores del estudio nombran en sus limitaciones, además, que los niños con asma siguieron con su tratamiento habitual de corticoides y broncodilatadores durante el estudio, y esto impide la posible determinación de los efectos de los probióticos por sí solos, además de enmascarar los efectos terapéuticos de los probióticos. Aunque esta interferencia es ética e inevitable, no hubo diferencias significativas respecto a la necesidad de tratamiento entre el antes y el después del estudio.

El método de recuento de cápsulas en lugar de registros de pacientes podría considerarse otra limitación del estudio.

Calidad de evidencia: 1++

2. Lin TY, 2012 (25) Tabla 17 Anexo 2

Resumen:

Se trata de un EC controlado, randomizado y doble ciego, cuyo objetivo es valorar el efecto de los probióticos, como tratamiento en niños atópicos con rinitis y comparar los parámetros clínicos e inmunológicos, en pacientes alérgicos sensibilizados, antes y después de la intervención con los que no han recibido el probiótico. Para llevar a cabo este estudio se recogió una muestra de 240 pacientes de 6 a 12 años con historia de síntomas alérgicos durante todo el año y al menos durante 3 años seguidos. Además, debían presentar una prueba SPT (skin prick test) positiva para *Dermatophagoides* o ácaros. Fueron divididos de manera aleatoria en 2 grupos (n= 240, 120 probiótico y 120 placebo).

Sin embargo, el tamaño muestral de cada grupo post-pérdidas, que fue usado para los resultados obtenidos en el estudio, fue el siguiente: el grupo intervención (*Lactobacillus Salivarius*, n=100) y el grupo control (placebo, n=99). La duración del estudio fue de 12 semanas, seguido de una fase de observación de 7 meses. Durante el seguimiento se realizaron 5 visitas programadas: 2 semanas antes de iniciar el tratamiento (visita 0), en el inicio del tratamiento (visita 1), luego 4 semanas (visita 2), 8 semanas (visita 3) y 12 semanas (visita 4) después de la finalización del tratamiento.

El estudio demostró que el tratamiento con *Lactobacillus Salivarius* reduce los síntomas de la rinitis y el uso de medicación sintomática. En pacientes tratados con *Lactobacillus salivarius*, no se observó una reducción significativa en scores pulmonares y en los recuentos de eosinófilos e IgE tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre la visita 4 y la 1 en pacientes tratados con *Lactobacillus salivarius*.

Análisis:

Puntos fuertes:

Este ensayo contó con un enmascaramiento doble ciego. En este estudio el método está explicado detalladamente, lo que disminuye la influencia de los factores confusores y mejora la evaluación general riesgo de sesgos. Además, en el estudio se explican los criterios de inclusión y sobre todo de exclusión, en los que se basó la selección de pacientes. El estudio realiza a los pacientes un seguimiento completo en cada momento de las visitas (visita 0, 1, 2, 3, y 4) mediante puntuaciones de síntomas específicos y puntuaciones de los síntomas de medicación. Además, se pidió a los padres que completaran un diario semanal de uso de medicamentos, problemas de salud y la presencia y gravedad de la rinitis alérgica en el niño.

Limitaciones:

Existió elevada cantidad de pérdidas durante el estudio, que, a pesar de ser reportadas, no se realizó un análisis por intención de tratar, sino por protocolo, lo que podría implicar un sesgo en el análisis de resultados. A pesar de las pérdidas, el tamaño muestral sigue siendo alto tanto en el grupo control como en el placebo (99 grupo placebo y 100 grupo control) por lo que influye relativamente poco en la potencia del estudio. Debido a las dificultades en la extracción de sangre y el miedo entre los participantes para la extracción, los resultados obtenidos a partir del A/S fueron a partir de un tamaño muestral menor (n=55 placebo y n=54 probiótico) por lo que la interpretación de los resultados de la IgE y de los eosinófilos deben ser analizados con cautela.

Otra de las limitaciones del estudio de menor importancia es que a pesar de que se especifica que hubo aleatorización, no se explica este proceso (no sabemos qué método se usó para realizar dicha aleatorización).

Calidad de evidencia: 1+

3. Giovannini M, 2007 (26) Tabla 18 Anexo 2

Resumen:

Se trata de un EC aleatorizado, prospectivo y doble ciego. Su objetivo es investigar si el consumo a largo plazo de leche fermentada, que contiene un *Lactobacillus casei* (LC) específico, puede reducir la aparición y duración de los episodios de asma y rinitis alérgica, y, además, modificar el perfil inmunológico de los niños de preescolar con alergias, asma y/o rinitis en un periodo de seguimiento de 12 meses.

El estudio contó inicialmente con 196 niños. Finalmente, 81 niños fueron analizados en el grupo que recibió probiótico y 77 en el grupo que recibió placebo.

Los pacientes fueron seguidos en los centros de salud a los 3 días después de la inscripción y a los 3, 6, 9 y 12 meses de comenzar la intervención.

Se concluyó que el consumo a largo plazo de leche fermentada que contiene un LC específico puede mejorar el estado de salud de los niños con rinitis alérgica, pero parece que no ejerce un efecto significativo en niños con asma.

Análisis:

Puntos fuertes

Es un diseño doble ciego, controlado con placebo y con bajo riesgo de sesgos. Los participantes fueron asignados al grupo probiótico, sobre la base de una lista de aleatorización generada por ordenador. Se estratificó según el sexo, edad y diagnóstico de asma y/o rinitis.

Se definieron criterios de inclusión para limitar las exclusiones postaleatorización, aun así, hubo 11 pérdidas en el grupo probiótico y 18 pérdidas en el grupo placebo. Todas estas pérdidas fueron claramente especificadas.

Las características basales de los pacientes estaban bien equilibradas entre los dos grupos. Además, se garantizó una evaluación regular a los 3, 6, 9 y 12 meses del estudio.

En la tabla de resultados del estudio aparecían todos los parámetros evaluados proporcionando transparencia.

Limitaciones

Hubo menos consumo de leche en el segundo semestre de la intervención, lo que significó una limitación para encontrar diferencias significativas. Además, se usó como control leche no fermentada. Hubiera sido un mejor control usar leche fermentada sin LC porque los resultados hubieran sido más objetivos. Respecto al número acumulado de episodios de asma y rinitis se utilizó la mediana por tener una población de estudio pequeña.

Finalmente, el uso de yogurt natural tiene un impacto per se en la rinitis y el asma.

Calidad de evidencia: 1++

4. Ouwehand AC, 2009 (27) Tabla 19 Anexo 2

Resumen:

Se trata de un EC randomizado y triple ciego, cuyo objetivo es investigar si los síntomas de la alergia al polen del abedul están relacionados con los cambios en el microbiota intestinal, y si los probióticos tienen algún efecto sobre ellos. Para llevar a cabo este estudio, se recogió una muestra de 47 pacientes con alergia al polen del abedul, quienes fueron divididos en 2 grupos: el grupo intervención (n=24) recibió una cápsula diaria de probióticos (combinación de *L.acidophilus* y *B.lactis*) y el grupo control (n=23) tomaba placebo. Estos pacientes realizaron 3 visitas al centro del estudio, durante los 4 meses de seguimiento, en las que se les hacía un examen médico que consistía en extraerles muestras de frotis nasal y sangre venosa y además se recogía un diario que los pacientes iban llenando cada día con su sintomatología. Tres pacientes (2 del grupo intervención y 1 del grupo control) fueron excluidos durante el estudio, por desarrollo de asma. Como resultados principales del estudio se observó una mejoría no estadísticamente significativa de los síntomas alérgicos en el grupo intervención, respecto al grupo control. La concentración de IgE y los eosinófilos en sangre aumentaron significativamente en los dos grupos.

Análisis:

Puntos fuertes:

Este ensayo contó con un enmascaramiento triple ciego y el material de estudio (pacientes y material de intervención) fue aleatorizado por una persona no involucrada en el estudio. Se explican los criterios de inclusión y exclusión en los que se basó la selección de pacientes, así como su procedencia. Otro punto fuerte a tener en cuenta es el estrecho seguimiento que se les realizó a los participantes comentado anteriormente.

Limitaciones:

A pesar de que se especifica que hubo aleatorización, no se explica este proceso (no sabemos qué método se usó para realizar dicha aleatorización).

Otra limitación importante del estudio es su tamaño muestral. Una muestra de 47 participantes a priori ya es un número de participantes bajo; pero, además, hay que tener en cuenta que los resultados que obtuvo el estudio, referente a la sintomatología de los pacientes, no fueron

significativos, hecho que pudo estar influenciado por el pequeño tamaño de la muestra. Además, no se especifica el proceso de cálculo de tamaño muestral (no sabemos qué factores limitaron este tamaño).

Por último, en el estudio se explican las pérdidas post-aleatorización, pero no se realiza un análisis por intención de tratar, sino por protocolo, lo cual limita la comparabilidad entre grupos, conseguida previamente mediante la aleatorización.

Calidad de evidencia: 1+

5. Rose MA, 2010/2011 (28/29) Tabla 20/21 Anexo 2

Resumen:

Se trata de un EC aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, cuyo objetivo consistió en examinar el efecto de la administración diaria del probiótico *Lactobacillus rhamnosus* (LR) en dermatitis atópica, asma y sensibilización alérgica en una muestra final de 102 pacientes lactantes de 6 a 24 meses. Todos ellos presentaban sibilancias recurrentes y un familiar de primer grado con enfermedades atópicas. La duración de la intervención fue durante 6 meses, con un seguimiento posterior a la finalización de esta de 6 meses más. Este EC concluyó que, en niños pequeños con disposición atópica y sibilancias recurrentes, 6 meses de LR no tuvieron ningún efecto beneficioso sobre los síntomas de vías respiratorias e incluso presentaron efectos clínicos negativos leves en niños con antecedentes de sensibilización alérgica.

Los autores de este EC decidieron realizar un siguiente estudio (Rose MA, 2011) en el cual siguieron a una cohorte procedente de la intervención inicial, con el objetivo de aumentar el periodo de seguimiento hasta los 4 años. Como resultado de este segundo seguimiento, se llegó a la conclusión de que la suplementación con probiótico no tuvo ningún efecto beneficioso a largo plazo en cuanto a síntomas respiratorios, ni siquiera a los 4 años. Este segundo estudio también lo hemos incluido en nuestras tablas de síntesis, sin embargo, no hemos realizado un comentario extenso de él en este apartado, ya que las características de la muestra, los puntos fuertes del EC y sus limitaciones son los mismos que los del primer estudio del que proviene la cohorte.

Análisis:

Puntos fuertes:

En primer lugar, obtuvo un bajo riesgo de sesgos en el análisis en general. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente mediante una secuencia de randomización óptima. Todos los médicos e investigadores que intervinieron durante la realización del estudio permanecieron cegados a los resultados del ensayo hasta su finalización.

La muestra final seleccionada previa a la aleatorización fue de 131 participantes, de los cuales hubo 9 y 20 pérdidas del grupo probiótico y placebo respectivamente. Los motivos aparecen justificados en el estudio. A pesar de esta limitación, los autores aclaran que todavía se alcanza un poder estadístico de 68% bajo el supuesto tamaño muestral calculado. Los criterios de inclusión y exclusión se exponen de manera clara y concisa.

Limitaciones:

El pequeño número en los subgrupos analizados (por ejemplo, sensibilización a aero-alérgenos) podría haber dado lugar a errores de tipo 2. Además, podría haber influenciado de alguna manera que, los receptores de placebo sensibilizados a aero-alérgenos eran un poco mayores en edad que todo el grupo placebo. Por último, se observó que, los bebés del grupo probiótico fueron expuestos al humo del cigarrillo en mayor frecuencia que el grupo placebo y por tanto tendían a tener más episodios de sibilancias.

Calidad de evidencia 1++

Resumen:

Se trata de un EC randomizado, doble ciego. El objetivo de este estudio consistió en comparar 100 niños de 5 a 12 años con alergia al polen traducida en rinitis alérgica, la eficacia clínica e inmunológica de la SLIT (sublingual immuno therapy) administrada sola (n=24) y, evaluar la mejoría de ésta al administrarlo junto con probióticos *L. rhamnosus* (n=20) y suplementos de vitamina D (n=21), y un grupo control, sin ningún tipo de tratamiento ni intervención (n=17).

La duración de la intervención fue de 5 meses. Los pacientes fueron evaluados al inicio del estudio, antes del comienzo de la intervención y al final de este, a los 5 meses.

El EC concluyó que, hubo reducción en la puntuación de síntomas-medicación y una mejoría en la función pulmonar en niños que recibieron SLIT en todos los grupos (suplementado con probióticos o vitamina D o placebo) comparados con aquellos que no recibieron tratamiento SLIT. Esta mejoría de síntomas-medicación fue mayor en el grupo suplementado con probiótico, suponiendo un 80% del total de los pacientes en los que disminuyeron los síntomas.

Análisis:

Puntos fuertes:

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente mediante una secuencia de randomización óptima. La asignación permaneció oculta a los participantes, asumiendo que también a sus progenitores. También, todos los médicos e investigadores que intervinieron durante la realización del estudio permanecieron cegados a los resultados del ensayo hasta su finalización.

A favor de la calidad del estudio, la selección de pacientes se define de manera clara y específica.

Como refuerzo positivo, mencionar que el estudio detalla claramente la forma de administración del tratamiento y la estrategia que utilizaron para comprobar la adherencia a éste. Además, recibieron indicaciones exactas de los tratamientos permitidos para la rinoconjuntivitis. Por último, añadir que, incluso el estudio definió la cuantificación del polen administrado regularmente entre los grupos y cuándo determinar el inicio de la estación alérgica, con la suplementación también homogénea, de las tabletas con 5 gramíneas como extracto estandarizado de pólenes (*Dactylis glomerata*, *Anthoxanthum odoratum*, *Lolium perenne*, *Poa pratensis*, *Phleum pratense*).

El grupo de control incluyó niños alérgicos al polen de pasto que no estaban calificados para la administración de inmunoterapia.

Limitaciones:

La muestra final seleccionada previa a la aleatorización fue de 100 participantes, de los cuales hubo 18 pérdidas. No las debemos despreciar, ya que incluso los propios autores las señalan como limitación. Para la realización del análisis resultó un tamaño muestral relativamente pequeño con un número bajo de pacientes.

Por razones éticas, no se administró el SLIT placebo con 5 gramíneas al grupo control, por lo que esta rama del estudio no fue cegada.

Como resultado del pequeño tamaño muestral, el grado de asociaciones podría estar sobreestimado.

Otra limitación del estudio fue el hecho de que sólo hubo una temporada de observación.

Por tanto, según los autores, las conclusiones deben ser verificadas en un ensayo de control aleatorizado bien diseñado.

Calidad de evidencia 1+

Resumen:

Se trata de un EC aleatorizado, abierto y con diseño cruzado, cuyo objetivo es comparar la eficacia clínica de la Levocettricina con la de la Levocettricina más *Lactobacillus johnsonii* en el tratamiento de la rinitis alérgica perenne en niños. Para realizar este estudio se reunió una muestra de 63 pacientes entre 7 y 12 años, con alergia al ácaro del polvo doméstico. Esta muestra se dividió en dos grupos: el grupo 1 (n=32, completan 30) recibió Levocettricina más *L.johnsonii* durante 12 semanas y sólo Levocettricina las 12 semanas siguientes; el grupo 2 (n=31, completan 27) recibió primero Levocettricina y luego Levocettricina más el probiótico. El estudio tuvo un periodo de seguimiento de 14 semanas con una visita cada 4 semanas. Este ensayo concluyó que el tratamiento complementario de Levocettricina con *Lactobacillus johnsonii* aliviaba eficazmente los síntomas de la rinitis alérgica.

Análisis:

Puntos fuertes:

Se trata de un EC aleatorizado lo cual permite evitar sesgos de confusión y obtener grupos de estudio comparables. Además, el hecho de utilizar un diseño cruzado hace que cada paciente sea utilizado como su propio control. Este tipo de diseño consigue aumentar la eficiencia del estudio y su principal ventaja es que elimina la variabilidad de respuesta atribuible a las diferencias entre participantes. En este estudio se explican detalladamente los criterios de inclusión y exclusión seguidos en el proceso de selección de pacientes.

Limitaciones:

La principal limitación de este estudio deriva de la falta de enmascaramiento (diseño abierto), lo cual puede derivar en un sesgo del observador, es decir, que la subjetividad de los investigadores influya en la valoración de los resultados; también puede haber influencia en la valoración que hacen los pacientes de su propia sintomatología y de los efectos de la intervención. Con todo ello es evidente que la falta de enmascaramiento limita de manera muy importante la objetividad e imparcialidad del ensayo, afectando de forma negativa en su calidad de evidencia científica. El estudio intenta compensar esta limitación realizando un ensayo cruzado.

Otro aspecto negativo de este estudio es que se lleva a cabo la explicación de las pérdidas post-aleatorización, pero no se realiza análisis por intención de tratar, sino por protocolo, limitándose por tanto la comparabilidad entre grupos. Sin embargo, esta limitación es menor en este estudio, que en los de diseño paralelo, puesto que, en este caso, cada paciente actúa como su propio control.

Calidad de evidencia 1-

3.3.2. Resultados de la RS de Tratamiento

A. Variable principal: mejoría clínica

En el momento de comparar los resultados de nuestra variable principal, nos encontramos con la dificultad de que cada estudio utiliza unos parámetros o conjunto de parámetros (scores) distintos, por lo que no pudimos realizar una comparación cuantitativa de ellos.

ASMA

De los cinco estudios que valoran la mejoría clínica en pacientes asmáticos, sólo uno de ellos (*Huang CH, 2018*) mostró mejoría estadísticamente significativa en el grupo intervención respecto al grupo control, en los scores de severidad del asma y c-ACT (Childhood Asthma

Control Test). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los demás scores analizados: PAQLA (pediatric asthma quality of life questionnaire) y PAS (pediatric asthma score). Este ensayo obtuvo una elevada calidad de evidencia (1++) en nuestro análisis, por lo que decidimos resaltar sus resultados. No obstante, presenta una diferencia importante en el número de participantes del grupo intervención (n=112) respecto al grupo control (n=35).

De los cuatro estudios restantes, sólo uno de ellos (*Rose MA, 2010*) mostró diferencias estadísticamente significativas, pero en este caso, en contra de la intervención. En este estudio el probiótico no logró aliviar los síntomas asmáticos en sus participantes de forma global, pero analizando por subgrupos obtuvieron los siguientes resultados: en el grupo sensibilizado a aeroalérgenos hubo una mejoría clínica en el grupo control respecto al de intervención; y en el grupo sensibilizado a alérgenos alimentarios hubo una mayor necesidad de tratamiento y un menor tiempo libre de enfermedad en el grupo intervención. No obstante, a pesar de que este resultado fue estadísticamente significativo, diversos factores pudieron influir en él, por lo que recomendamos leer los aspectos analizados en el análisis del estudio, en el momento de interpretarlo.

RINITIS ALÉRGICA

De los seis estudios que valoran la mejoría clínica de la rinitis, dos de ellos obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, a favor de la intervención.

En el estudio *Linn TY, 2012*, hubo una disminución en la necesidad de medicación en el grupo intervención respecto al grupo placebo. Además, se obtuvo una mejoría de los síntomas oculares y nasales en el grupo intervención. También otro estudio (28) reportó un menor número de personas con sintomatología de rinitis en el grupo intervención. Sin embargo, estos síntomas también fueron valorados por otros estudios, los cuales no encontraron diferencias significativas entre los grupos intervención y control (26, 27, 30 y 31).

El estudio *Jerzynska J, 2016* merece una mención, ya que concluye que hubo reducción en la puntuación de síntomas-medicación en niños que recibieron SLIT en todos los subgrupos (suplementado con probióticos o vitamina D o placebo) comparados con aquellos que no recibieron tratamiento SLIT, siendo esta mejora mayor en el grupo suplementado con probiótico, suponiendo el 80% de los pacientes. No hay que olvidar que, el estudio no especifica en ningún momento la diferencia aislada entre el grupo suplementado con probiótico y el placebo, con lo que solo podemos obtener conclusiones descriptivas y subjetivas respecto a ello. Todos estos estudios fueron similares en cuanto a la calidad de la evidencia (1++ y 1+), excepto el *Lue KH, 2012* con 1-.

El estudio *Giovannini M, 2007* obtuvo un menor número de episodios de rinitis en el grupo intervención, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la duración de dichos episodios (comparando con placebo).

B. Variables secundarias

VARIACIONES EN IgE

La concentración plasmática de IgE supone un importante marcador bioquímico de enfermedad alérgica. Por este motivo nuestra intención en un primer momento era metaanalizar los distintos resultados de los EC incluidos, y concluir así si realmente existe relación entre la suplementación con probióticos y los niveles de IgE. Esto no fue posible debido a que los estudios diferían en la forma de expresión de sus resultados. Algunos estudios los expresaban en forma de “media”, mientras que otros lo hacían en forma de “mediana”. También había diferencias en las unidades de medida.

Las concentraciones de IgE disminuyeron tras la intervención en los siguientes estudios:

- *Huang CH, 2018*: cuando se administraban dos probióticos juntos (LF + LP) la IgE disminuía en el grupo intervención de forma estadísticamente significativa, respecto al grupo placebo. Cuando estos probióticos se administraban por separado, la IgE seguía disminuyendo, pero en este caso sin significación estadística. Este estudio expresó sus resultados en forma de kU/l, un nuevo modelo de análisis de la IgE total por medio de microarrays, que combina múltiples IgE específicas (33). Estas unidades no se pueden combinar con los métodos tradicionales de medir la IgE plasmática, por lo que no pudimos utilizarlos para metaanalizar.

- *Rose MA, 2010*: este estudio mostró discordancia a la hora de expresar sus resultados: en el apartado de “resultados” expresan que no hubo diferencias significativas en el grupo intervención respecto al placebo, durante el proceso. En cambio, en la discusión, mencionan una diferencia estadísticamente significativa en forma de disminución de la IgE en el grupo intervención.

- En *Rose MA, 2011*, se alargó el tiempo de seguimiento del subgrupo sensibilizado a aeroalérgenos de *Rose MA, 2010*. En la discusión informan que, en estos pacientes, se observó una disminución significativa de IgE en el grupo intervención, tanto de IgE total como IgE acumulada. En cambio, en su tabla de resultados solo existe un valor de p significativo para la IgE acumulada. En la IgE total se observa una disminución no significativa.

En el resto de los estudios, **los valores de IgE aumentaron después de la intervención**:

En *Owehand AC, 2009*, los valores de IgE aumentaron de forma estadísticamente significativa en ambos grupos (intervención y placebo), sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos. La intervención se realizó durante el periodo de alergia de los pacientes, hecho que pudo explicar este aumento de IgE en ambos grupos, sin ser debido a la intervención.

En *Lin TY, 2012* hubo un aumento no significativo de los niveles de IgE en el grupo intervención, respecto al grupo placebo. En *Giovannini M, 2007* los niveles de IgE aumentaron de forma no significativa en todos los grupos. En *Lue KH, 2012* los niveles de IgE aumentaron en el grupo intervención y disminuyeron en el grupo placebo, siendo ambos resultados no significativos.

FUNCIÓN PULMONAR

De todos los estudios incluidos en nuestra revisión sistemática, pudimos extraer resultados de nuestra variable secundaria función pulmonar en los siguientes: *Huang CH, 2018, Rose MA, 2010 y Lue. KH 2012*.

No pudimos metaanalizar los resultados de los estudios porque los únicos parámetros que se evalúan en más de un estudio son el FVC (capacidad vital forzada) y FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo), pero difieren en la forma de expresar los resultados: *Rose MA, 2010* expresa el valor real de estos parámetros antes y después de la intervención, mientras que *Lue. KH, 2012* los expresa en forma de cambio a lo largo de la intervención respecto al valor basal.

Los estudios (24) y (28) valoran la repercusión clínica de estos parámetros sobre la enfermedad asmática. Mientras que (31) sobre la rinitis alérgica.

Huang CH, 2018

Existe una mejoría significativa en el PEFr (peak expiratory flow) en el grupo LP + LF.

Rose MA, 2010

Existe una mejoría significativa en FEV1 y FVC en los subgrupos SLIT + probiótico y SLIT + placebo en comparación con el grupo control y no intergrupo. Reiterando que hay que tener en cuenta que el grupo control no recibía la inmunoterapia de base.

Lue. K.H 2012

Existe una mejoría significativa en nPEFR en ambos grupos en las semanas 8,12,16 y 20 pero no en la semana 24. Y existe una mejoría significativa en FEV1 y FVC en ambos grupos, pero en ninguna de las semanas hay diferencias significativas intergrupo. Este resultado podría explicarse por el hecho que ambos grupos recibían un antihistamínico como tratamiento de base pudiendo ser este el causante de la mejoría del FEV1 y FVC.

EOSINÓFILOS EN SANGRE

Expondremos a continuación los resultados que hacen referencia a la variable eosinófilos, la cual tampoco pudimos metaanalizar, por la disparidad en las unidades de medida de los diferentes estudios que presentaban dicho parámetro, incluidos en nuestra revisión.

Linn TY, 2012

No hubo una reducción significativa entre grupo intervención y grupo placebo, es decir, no difirió el valor analítico de eosinófilos (%) entre la visita 1 y la visita 4.

Rose MA, 2010

En este estudio se muestran los resultados de eosinófilos en la *tabla 12 del anexo 2*, sin saber la significación estadística de éstos, ya que no los menciona en los resultados de la intervención general. Solo describe los resultados en el subanálisis de los pacientes sensibilizados por aeroalérgenos y asma alérgica grave, siendo el valor analítico de eosinófilos (%) significativamente menor en el grupo probiótico después de la intervención.

Ouwehand AC, 2009

En este estudio hubo un aumento significativo de los eosinófilos en sangre ($10^9/L$) en ambos grupos (placebo/probiótico) respecto a la medida pre-intervención, sin haber diferencia significativa entre ellos. Destacar que en este estudio se permitió a los pacientes hacer uso de antihistamínicos durante la intervención, sin haberse especificado la influencia de esta en ninguno de los dos grupos, ya que los autores no indican qué sujetos hicieron uso de ellos y quiénes no.

Lue KH, 2012

No hay diferencias significativas ni intergrupos, ni intragrupos, aunque los autores mencionan que en el grupo intervención disminuyeron los eosinófilos en sangre (U/microL) y en el grupo placebo aumentaron.

4. DISCUSIÓN

La relación existente entre probióticos y enfermedades alérgicas es un hecho que está siendo revisado y estudiado en literatura actual. El uso de probióticos, tanto con fines preventivos como terapéuticos, es un tema que sigue en investigación y debate. En los últimos años se ha potenciado la realización de EC y muchos de ellos siguen en curso. A pesar de que su uso es controvertido, se trata de un suplemento inocuo, y es por lo que se sigue recomendando en la práctica clínica, en grupos específicos de pacientes, sin trasladarlo, hasta el momento, a la población general.

En cuanto a prevención, la medida del efecto global combinado para los dos metaanálisis realizados, aún sin ser significativo el resultado, se dispone a favor de la intervención, habiendo un menor número de pacientes que desarrollen estas enfermedades.

Los resultados de nuestro metaanálisis no difieren de los reflejados en el análisis realizado por *Wei X, 2019* con el mismo planteamiento a investigar, no siendo posible concluir que exista influencia en el desarrollo de asma en la intervención realizada. Dicho metaanálisis incluía todos lo EC que analizamos, excepto *Smith RM, 2019*, por ser una de las publicaciones más recientes sobre el tema.

Uno de nuestros estudios *Loo EXL 2014*, no obtuvo diferencias significativas entre ambos grupos. Si bien es cierto que, algunos pacientes que prolongaron la toma de probióticos más de los 6 meses planteados en el estudio inicial, alargando la intervención hasta los 2 años, obtuvieron menos incidencia en alergias respiratorias en general, aunque fueron sólo significativas en el desarrollo de asma. Estos hallazgos nos sugieren que podría existir una relación entre prolongar el tiempo de intervención y la prevención de desarrollo de estas enfermedades.

En la revista *Journal of Paediatrics and Child Health* se publicó el metaanálisis *Lin J, 2018* que obtuvo unos resultados muy similares: la suplementación con probióticos sólo tuvo un efecto significativo en la reducción de episodios de asma, aunque en las otras variables clínicas analizadas (síntomas, días con síntomas y c-ACT) no encontraron diferencias significativas.

Zajac E, 2015 realizó una revisión sistemática y metaanálisis de probióticos para el tratamiento de rinitis alérgica que incluía nuestros estudios (25, 26 y 31). Obtuvo lo siguiente: el uso de probióticos resultó en una mejora significativa en las puntuaciones de RQLQ (Rhinitis Quality of Life Questionnaire) en comparación con placebo. Esta bibliografía fue excluida de nuestra RS porque incluía adultos en su muestra y el periodo de intervención era menor a 3 meses. La mayor laxitud en sus criterios de inclusión le permitió seleccionar 23 EC con una n de casi 2000 pacientes, aunque la variabilidad en las formulaciones probióticas, los diseños de los estudios y las medidas de resultado fueron bastante heterogéneas. A pesar de estas deficiencias, ellos concluyeron que, las pruebas actuales indican que los probióticos pueden tener algunos efectos beneficiosos en esta población de pacientes, pero el mecanismo y duración del efecto sigue sin estar claro.

La elevación de la IgE específica frente a un alérgeno indica una sensibilización frente a éste y una propensión a presentar síntomas alérgicos sin indicar de forma irrefutable la aparición de síntomas de alergia tras el contacto con ese alérgeno en todos los casos (37). Por ello intentamos comprender su relevancia clínica; es decir si son, o no, causantes de síntomas, obteniendo gran controversia de resultados en nuestra RS.

Lin J, 2018 evaluó los niveles séricos de IgE, ya que lo consideraban en su planteamiento un importante indicador de anafilaxia en el organismo, pero la mayoría de EC que incluía revelaron que no había diferencia significativa entre los grupos de estudio tratados con probióticos y con placebo; sólo uno mostró una disminución significativa de la IgE.

En *Zajac E, 2015* se afirmó que los probióticos en los niveles de IgE total y específicos de alérgenos no dieron como resultado ninguna diferencia entre los grupos de probióticos y placebo. Curiosamente, hubo una tendencia hacia una reducción en la IgE sérica específica de antígeno en el grupo de placebo, al igual que en algunos de nuestros estudios (25 y 31), un inesperado hallazgo, hasta el momento sólo observado en estudios con animales. Esto sugeriría que los efectos fisiológicos de los probióticos en humanos pueden no estar relacionado con su supuesto efecto modulador sobre los niveles de IgE.

De nuevo *Lin J, 2018* valoró nuestros mismos parámetros de función pulmonar y obtuvo resultados no significativos a favor de la intervención. Dentro del mismo, *Chen YS, 2010* y *Gutkowski P, 2010* fueron los únicos que encontraron diferencias estadísticamente significativas, aunque ambos estudios mencionan que los resultados pueden haber estado influenciados por la heterogeneidad entre los pacientes, en cuanto a severidad de la enfermedad asmática, edad de los pacientes y la altura, factores que afectarían directamente sobre las pruebas espirométricas que medirían estos parámetros.

5. CONCLUSIONES

5.1. Conclusiones

En cuanto a la prevención de las enfermedades alérgicas, tanto rinitis como asma, el resultado de nuestro metaanálisis mostró que el uso de probióticos como suplemento en la infancia comparado con placebo, no se asoció a un menor riesgo de desarrollar estas enfermedades. Estos hallazgos no refuerzan la recomendación de usar probióticos en la prevención de asma o rinitis en pacientes pediátricos.

Respecto a los efectos clínicos de la suplementación con probióticos en niños diagnosticados de asma y/o rinitis alérgica, no pudimos realizar una conclusión global concreta, aunque el estudio de cada ensayo clínico de forma individualizada nos orienta a que no habría un beneficio clínico de la intervención en estas enfermedades alérgicas a largo plazo.

5.2. Limitaciones

A la hora de realizar nuestro MA y RS hemos tenido una serie de limitaciones que expondremos a continuación que podrían haber influenciado en los resultados. Otros metaanálisis con el mismo planteamiento que el nuestro obtuvieron conclusiones similares y el mismo tipo de limitaciones.

En la parte de análisis de pacientes ya diagnosticados con asma y/o rinitis, no se pudo hacer la comparación cuantitativa porque los resultados en muchos estudios incluidos no eran precisos.

De los estudios incluidos, la mayoría tenían una muestra pequeña que les obligaba a plasmar sus resultados en forma de mediana, lo cual no nos permitió metaanalizar estos resultados.

Además, muchos de ellos utilizaban unidades de medida dispares entre sí, por lo que tampoco pudimos comparar cuantitativamente algunas de las variables que estudiaban.

Cuando empezamos el planteamiento de nuestra hipótesis, decidimos diseñar unos criterios de inclusión y exclusión estrictos con el objetivo de obtener una muestra más homogénea y así, evitar los posibles factores de confusión. Esto nos obligó a descartar gran parte de los artículos encontrados en la literatura, pues muchos de ellos incluían en el grupo intervención a mujeres embarazadas y un periodo de intervención menor a 3 meses.

No incluir estudios con gestantes, pudo ser una gran limitación de los resultados. Los recién nacidos por parto natural, obtienen un microbiota muy similar a la vaginal materna, por lo que una intervención durante la gestación podría tener mayor influencia sobre el desarrollo de estas enfermedades. Independientemente de si las primeras bacterias intestinales se adquieren antes o justo después del parto, el microbiota del recién nacido va a ser el resultado de una situación de simbiosis con la flora microbiana de su entorno, en especial, con la flora bacteriana de su madre. El tipo de parto, la administración de antibióticos perinatales, el entorno y la exposición nutricional, en especial, la LM, han demostrado relacionarse de forma importante con el microbioma intestinal predominante (40).

El hecho de que en cada EC se apliquen varios tipos de probióticos con cepas específicas, puede resultar en una alta heterogeneidad causando divergencia de los datos y conclusiones obtenidas. Según la literatura, existen determinadas cepas que mejoran específicamente algún tipo de alergia, así pues, el estudio de *Lee J, 2013* informó que cuatro especies de *Lactobacillus* tenían marcadamente diferentes efectos inmunomoduladores en experimentos con animales. Además, *Hougee S, 2010* informó que *Bifidobacterium* tiene un efecto inmunomodulador dependiente de la cepa, en concreto *Bifidobacterium breve M-16V* fue más efectiva que otras cepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Por tanto, deberían ser necesarios más estudios para optimizar la selección de especies probióticas.

5.3. Evidencia y recomendaciones

PREVENCIÓN

Evidencia de la prevención de asma.	Nivel de evidencia
No hay efecto sobre la prevención de asma con la suplementación de probióticos en un periodo mínimo de intervención de 3 meses en niños con riesgo de desarrollarla con un OR 0'85 e IC 95% (0.51-1'41). (17, 18, 19, 20, 21, 22 y 23).	1++/1+/1-
Evidencia de la prevención de rinitis.	Nivel de evidencia
No hay efecto sobre la prevención de rinitis con la suplementación de probióticos en un periodo mínimo de intervención de 3 meses en niños con riesgo de desarrollarla con una OR de 0'81 e IC 95% (0'36-1'85). (18, 19, 22 y 23)	1++/1+/1-
Recomendación de la prevención de asma y rinitis.	Grado de recomendación
No se recomienda la administración de probióticos en niños con riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas respiratorias, asma o rinitis, con fines preventivos.	B

Tabla 6: Evidencia y recomendaciones en la Prevención de las alergias respiratorias

TRATAMIENTO

Evidencia del tratamiento de asma.	Nivel de evidencia
El uso de probióticos en niños asmáticos no muestra un claro efecto para mejorar la sintomatología o la disminución de medicación asociada, ya que hay estudios con resultados contradictorios. (24, 26, 28 y 29)	1++
Evidencia del tratamiento de rinitis.	Nivel de evidencia
El uso de probióticos en niños con rinitis alérgica no muestra un claro efecto para mejorar la sintomatología o la disminución de medicación asociada, ya que hay estudios con resultados contradictorios. (25, 26, 27, 29 y 31)	1++/1+
Recomendación del tratamiento en asma y rinitis.	Grado de recomendación
No se recomienda la administración de probióticos en niños diagnosticados de asma o rinitis con fines terapéuticos.	B

Tabla 7: Evidencia y recomendaciones en el Tratamiento de las alergias respiratorias

* **INTERESES:** Para la realización de este trabajo no contamos con ninguna financiación, y no hubo conflicto de intereses.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Mesa M, Martínez AM, Tortajada M. Inmunoterapia específica con alérgenos inhalantes en alergia respiratoria. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019; 2:87-102.
2. Lucas JM, Moreno AO, Ortega MG. Patología alérgica de vías respiratorias superiores. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019; 2:133-48.
3. Moral L, Asensio O, Lozano J. ASMA: Aspectos clínicos y diagnósticos. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019; 2:103-15.
4. Sgambatti Celis L, Jañes Moral M, Gil Melcón M. Nariz y senos paranasales. *SEORL;* 54:1-13.
5. Vargas MH. Fisiopatología del Asma. *Neumología y cirugía de tórax.* 2009 ;68(S2): S111-S115.
6. Litonjua AA, MD, Scott T Weiss ST, MD, MS. Natural History of Asthma. Wolters Kluwer: UpToDate. 2020. (4 de marzo del 2021). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/search=probiotics>
7. Philco PE, Proaño PF. Factores de riesgo asociados a rinitis alérgica en niños de 3 a 5 años. *Universidad y Sociedad.* 2019; 11(4):135-40.
8. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J, et. All. Probiotics and prebiotics. *World Gastroenterology Organisation Global Guideline.* 2017; 1:1-5.
9. West C, MD, PhD, Prescott S, MBBS, FRACP, PhD. Prebiotics and probiotics for prevention of allergic disease. Wolters Kluwer: UpToDate. 2021. (25 de febrero del 2021). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/prebiotics-and-probiotics-for-treatment-of-allergic-disease/print>
10. Manzano C, Estupiñán D, Poveda E. Efectos clínicos de los probióticos: qué dice la evidencia. *Rev Chil Nutr.* 2012; 39(1).
11. Loredó-Mayer A y cols. Prebióticos, probióticos y alergia: actualidades. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas.* 2017; 26(1): 21-26.
12. Hernández A, Coronel C, Gil JM. Novedades en probióticos: evidencias, indicaciones y seguridad. *Pediatría Integral.* 2020; 14(3):151-165.
13. Ridao M, Fernández JE. Orientación diagnóstica de alergia a través de la historia clínica. ¿Cuándo se debe sospechar etiología alérgica? Evolución de la enfermedad alérgica en la edad pediátrica. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019; 2:1-15.
14. Van Rhee, HJ, Suurmond R, Hak T. User manual for Meta-Essentials: Workbooks for meta-analysis (Version 1.4). Rotterdam, (The Netherlands). Erasmus Research Institute of Management. 2015; 4(2):35-40. 4(3):40-42.
15. Pita Fernández, S. Uso de la estadística y la epidemiología en atención primaria. Manual de metodología de trabajo en atención primaria. Universidad de Alicante. Madrid, Jarpyo Editores, S.A. 1997; 115-161. (Actualizado 06/03/2001).
16. Molinero M. Heterogeneidad entre los estudios incluidos en un metaanálisis. *Sociedad Española de la Hipertensión.* 2003; 1:1-4.
17. Cabana MD, McKean M, Caughey AB, Fong L, Lynch S, Wong A, et al. Early Probiotic Supplementation for Eczema and Asthma Prevention: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics.* 2017; 140(3).

18. Schmidt RM, Pilmann Laursen R, Bruun S, et al. Probiotics in late infancy reduce the incidence of eczema: A randomized controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019; Vol. 00:1–6.
19. West CE, Hammarström ML, Hernell O. Probiotics in primary prevention of allergic disease-follow-up at 8-9 years of age. *Allergy.* 2013; 68(8):1015-20.
20. Van der Aa LB, Van Aalderen WMC, Heymans HSA, Henk Sillevius Smitt J, Nauta AJ, Knippels LMJ, et. All. Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis. *Allergy.* 2011; 66: 170–177.
21. Prescott SL, Wilschut J, Taylor A, Wescott L, Jung W, Currie H, Dunstan JA. Early markers of allergic disease in a primary prevention study using probiotics: 2.5-year follow up phase. *Allergy.* 2008; 63: 1481-1490.
22. Loo EXL, Li JV, Lu Q, Aw MM, Lee BW, Shek LP. Supplementation with Probiotics in the First 6 Months of Life Did Not Protect against Eczema and Allergy in At-Risk Asian Infants: A 5-Year Follow-Up. *Int Arch Allergy Immuno.* 2014; 163:25–2.
23. Jensen MP, Meldrum S, Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Early probiotic supplementation for allergy prevention: long-term outcomes. 2012; 78(1):1-5.;130(5):1209-1211.
24. Huang CF, Chie WE, Wang IJ. Efficacy of Lactobacillus Administration in School-Age Children with Asthma: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *MDPI Nutrients.* 2018; 5;10(11):1678.
25. Lin TY, Chen CJ, Chen LK, Wen SH, Jan RH. Effect of probiotics on allergic rhinitis in Df, Dp or dust-sensitive children: a randomized double blind controlled trial. *Indian Pediatrics.* 2012; 140(3).
26. Giovannini M, Agostoni C, Riva E, Salvini F, Ruscitto A, Zuccotti GV, Radaelli G. A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing Lactobacillus casei in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis. *Pediatr Res.* 2007; 62(2):215-20.
27. Ouwehand AC, Nermes M, Collado MC, Rautonen N, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season. *World J Gastroenterol.* 2020; 25;15(26):3261-8.
28. Rose MA, Stieglitz F, K"oksal A, Schubert R, Schulze J, Zielen S. Efficacy of probiotic Lactobacillus GG on allergic sensitization and asthma in infants at risk. *Clinical & Experimental Allergy,* 2010; 40:1398-1405.
29. Rose MA, Schubert R, Schulze J, Zielen S. Follow-up of probiotic Lactobacillus GG effects on allergic sensitization and asthma in infants at risk. *Clin Exp Allergy.* 2011; 41(12):1819-21.
30. Jerzynska J, Stelmach W, Balcerak J, Woicka-Kolejwa K, Rychlik B, Blauz A, et. all. Effect of Lactobacillus rhamnosus GG and vitamin D supplementation on the immunologic effectiveness of grassspecific sublingual immunotherapy in children with allergy. *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37:324 –334.
31. Lue KH, Sun HL, Lu KH, Ku MS, Sheu JN, Chan HC, et al. A trial of adding Lactobacillus johnsonii EM1 to levocetirizine for treatment of perennial allergic rhinitis in children aged 7-12 years. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012; 76(7):994-1001.
32. Gonzalez J, Buñuel JC, Aparicio M. Listas guía de comprobación de revisiones sistemáticas y metanálisis: declaración PRISMA. *Evid Pediatr.* 2011; 7:97. (22 mayo 2021).
Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/292795045_Lista_de_comprobacion_de_revisiones_sistematica_y_metaanalisis_declaracion_PRISMA

33. Shyur SD, Jan RL, Webster JR, Chang P, Lu YJ, Wang JY. Determination of multiple allergen specific IgE by microfluidic immunoassay cartridge in clinical settings. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(4 Pt 1):623-33.
34. Zajac E, Adams AS, Turner JH. A Systematic Review and Meta-analysis of Probiotics for the Treatment of Allergic Rhinitis. 2015; 5(6): 524–532.
35. Lin J, Zhang Y, He C, Dai J. Probiotics supplementation in children with asthma: A systematic review and meta-analysis. 2018; 54(9):953-961.
36. Wei X, Jiang P, Liu J, Sun R, Zhu L. Association between probiotic supplementation and asthma incidence in infants: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Journal of Asthma.* 2019; 57:2, 167-178.
37. Zubeldia JM, Baeza ML, Jáuregui I, Senent CJ. Libro de las enfermedades alérgicas;1ªed. Bilbao. Nerea (ES); 2012 [actualizado 2012]. (15 de mayo del 2021). Disponible en: <https://www.fbbva.es/publicaciones/libro-de-las-enfermedades-alergicas-de-la-fundacion-bbva/>
38. Chen YS, Lin YL, Jan RL, Chen HH, Wang JY. Randomized placebo-controlled trial of Lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45: 1111–20.
39. Gutkowski P, Madalinski K, Grek M, Dmenska H, Syczewska M, Michalkiewicz JJ. Effect of orally administered probiotic strains Lactobacillus and Bifidobacterium in children with atopic asthma. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2010; 35: 233–8.
40. J. Uberos. Perinatal microbiota: review of its importance in newborn health. *Arch Argent Pediatr.* 2020; 118(3): e265-e270.
41. Lee J, Bang J, Woo HJ. Immunomodulatory and anti-allergic effects of orally administered Lactobacillus species in ovalbumin-sensitized mice. *J Microbiol Biotechnol.* 2013; 23:724–730.
42. Hougee S, Vriesema AJM, Wijering SC, Knippels LMJ, Folkerts G, Nijkamp FP, Knol J, et al. Oral treatment with probiotics reduces allergic symptoms in ovalbumin-sensitized mice: a bacterial strain comparative study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010; 151:107–117.
43. Hutton B, et al. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. *Med Clin (Barc).* 2016.

ANEXOS

1. CONTROL DE CALIDAD INTERNO:

Sección/tema	#	Ítem	Presente en página #
TÍTULO			1
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.	12
RESUMEN			2
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	2
INTRODUCCIÓN			9
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	9
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	12
MÉTODOS			13
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	13
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	13

Tabla 8: Tabla PRISMA para la realización del Checklist de control de calidad interno. Tomado de la declaración PRISMA (43)

Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	13
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	13
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).	13
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.	13
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	15
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.	14
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).	15
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	15
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	14
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.	16
RESULTADOS			17
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.	17
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.	46

Tabla 8: Tabla PRISMA para la realización del Checklist de control de calidad interno. Tomado de la declaración PRISMA (43)

Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).	46
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).	46
Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	18
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	46
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])	18
DISCUSIÓN			35
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	35
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	35
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias así como las implicaciones para la futura investigación.	37
FINANCIACIÓN			38
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.	38

Tabla 8: Tabla PRISMA para la realización del Checklist de control de calidad interno. Tomado de la declaración PRISMA (43)

2. TABLAS SÍNTESIS ESTUDIOS INCLUIDOS

Referencia	<p><u>Cita bibliográfica:</u> Cabana MD, McKean M, Caughey AB, Fong L, Lynch S, Wong A, et al. Early Probiotic Supplementation for Eczema and Asthma Prevention: A Randomized Controlled Trial. Pediatrics [Internet]. 2017 ;140(3).</p> <p><u>Publicado:</u> Jun 5, 2017</p>
Estudio	<p><u>Objetivos:</u> Determinar si la administración de probióticos durante los primeros 6 meses de vida disminuye el asma y el eccema infantil.</p> <p><u>Diseño:</u> Ensayo clínico controlado, aleatorizado</p> <p><u>Método enmascaramiento:</u> Doble ciego</p>
Población	<p><u>Procedencia:</u> California</p> <p><u>Nº Participantes:</u> 184</p> <p><u>Características participantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes pediátricos de 0 a 6 meses - Con al menos un padre con historia de asma.
Intervención	<p><u>Intervención grupo experimental:</u> LGG + inulina</p> <ul style="list-style-type: none"> - 92 participantes. En el estudio no aparece cuántos participantes del grupo experimental acabaron el seguimientos a los 5 años pero sabemos que de los 124 pacientes que participaron en el estudio (grupo placebo y grupo control) el 46% fue seguido hasta los 5 años (95% a los 2 años).
Comparación	<p><u>Intervención grupo control:</u> Inulina (placebo)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 92 participantes. En el estudio no aparece cuántos participantes del grupo experimental acabaron el seguimientos a los 5 años pero sabemos que de los 124 pacientes que participaron en el estudio (grupo placebo y grupo control) el 46% fue seguido hasta los 5 años (95% a los 2 años). <p><u>Periodo de seguimiento:</u> 6 años (de media 4.6 años)</p> <p><u>Pérdidas post-aleatorización:</u> Los bebés fueron seguidos durante un período de 6 años, lo que da como resultado una media de tiempo de seguimiento de 4,6 años con 95% de los bebés seguidos durante al menos 2 años, 77% durante al menos 3 años, y 46% durante al menos 5 años.</p>
Resultados	<p><u>Magnitud del efecto (IC/p):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ASMA: A los 5 años, la INCIDENCIA ACUMULADA (IC 95%) fue: <ul style="list-style-type: none"> - Grupo control: 17,4% (7,6% -27,1%) - Grupo LGG: 9,7% (2,7% -16,6%) en el brazo de LGG, - RR = 0,88 (IC del 95%, 0,41–1,87) (P = 0,25). - Entre 184 participantes durante todo el período de observación de 6 años, se diagnosticó asma en 27 a partir de los 5 años. - RINITIS ALÉRGICA: Debido a los pocos pacientes que desarrollaron rinitis alérgica se decidió en el estudio no calcular la incidencia acumulada de esta. <p><u>Efectos adversos:</u> Ninguno</p>
Conclusiones	<p>En bebés de alto riesgo, la suplementación temprana de LGG durante los primeros 6 meses de vida no parece prevenir el desarrollo de eccema o asma a los 2 años.</p>
Sesgos	<p><u>SELECCIÓN:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Generación de la secuencia de aleatorización:</u> Todos los pacientes inscritos fueron asignados aleatoriamente al grupo de intervención o al grupo de placebo por un programa de aleatorización por ordenador -> BAJO RIESGO DE SESGO - <u>Ocultación de la asignación:</u> Ocultación doble ciego: cegamiento del participante y de los realizadores -> BAJO RIESGO DE SESGO <p><u>REALIZACIÓN:</u> Existe un adecuado cegamiento de los participantes y del personal sanitario que participa en todo el proceso -> BAJO RIESGO DE SESGO</p> <p><u>DETECCIÓN:</u> Debido a que es doble ciego a pesar de desconocer el cegamiento de los evaluadores de los resultados del estudio hemos considerado de bajo riesgo de sesgo -> BAJO RIESGO DE SESGO.</p> <p><u>DESGASTE:</u> Reportan pérdidas durante el seguimiento como ya hemos comentados en porcentaje: 95% de los bebés seguidos durante al menos 2 años, 77% durante al menos 3 años, y 46% durante al menos 5 años. No explican el motivo de las pérdidas, pero usan análisis de datos por intención de tratar, el que justifica porque consideramos este sesgo de riesgo intermedio -> RIESGO INTERMEDIO DE SESGO.</p> <p><u>NOTIFICACIÓN:</u> Los autores informan de los datos estadísticamente significativos y aquellos que no lo fueron -> BAJO RIESGO DE SESGO</p>
Calidad evidencia	<p>1++</p>

Tabla 9: Tabla de síntesis de Cabana MD 2017

Referencia	<p><u>Cita bibliográfica:</u> Schmidt RM, Pilmann Laursen R, Bruun S, et al. Probiotics in late infancy reduce the incidence of eczema: A randomized controlled trial. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> [internet]. 2019; Vol. 00:1–6.</p> <p><u>Periodo:</u> agosto 2014-junio 2016</p>
Estudio	<p><u>Objetivos:</u> Examinar el efecto de la administración de 2 probióticos (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LG + <i>Bifidobacterium animalis lactis</i> BB-12) en la infancia tardía, antes de asistir a la guardería en el desarrollo de enfermedad alérgica diagnosticada por el médico, niveles elevados de IgE específica y reacciones alérgicas a los alimentos.</p> <p><u>Diseño:</u> Doble ciego, prospectivo, randomizado, control-placebo</p> <p><u>Método enmascaramiento:</u> Doble ciego</p>
Población	<p><u>Procedencia:</u> Copenhagen</p> <p><u>Nº Participantes:</u> 290 -> completan diferente número de participantes según qué patología estaba en seguimiento, como se especifica a continuación</p> <p><u>Características participantes:</u> Edad 8-14 meses.</p> <ul style="list-style-type: none"> - "Enfermedad alérgica", que equivale a: asma diagnosticada por el médico, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y eccema. - Las "reacciones alimentarias" equivalen a: las reacciones recurrentes a los alimentos observadas por los padres.
Intervención Comparación	<p><u>Intervención grupo experimental:</u> Sobres de maltodextrina suplementados con LGG y BB 144 participantes -> completan 143 participantes</p> <p><u>Intervención grupo control:</u> Sobres de maldoxetina sin suplemento probiótico 146 participantes -> completan 142</p> <p><u>Periodo de seguimiento:</u> 6 meses</p> <p><u>Pérdidas post-aleatorización:</u> 5 niños abandonaron antes del examen inicial (1C-4P), 25 durante la intervención (13 control- 12 placebo). El estudio de asma, rinitis, conjuntivitis lo completaron 260 participantes. El seguimiento de eczema y "cualquier enfermedad alérgica" lo completan 241.</p>
Resultados	<p><u>Magnitud del efecto (IC/p):</u> La identificación de enfermedades alérgicas no difirió entre los grupos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Respecto al criterio de valoración compuesto "Cualquier enfermedad alérgica". (P = 0,010) (ambos grupos impulsados por el eccema). <ul style="list-style-type: none"> - Grupo probiótico n=9 (Incidencia 7,6%) en el grupo de probióticos - Grupo placebo 23 (18,9%) - La incidencia de asma y conjuntivitis no difirió entre los grupos, y ningún niño presentó rinitis. <p><u>Efectos adversos:</u> Ninguno</p>
Conclusiones	<p>Con el inicio tardío de la administración (edad media 10,1 meses), se observó una incidencia significativamente menor de eccema en el grupo probiótico comparado con placebo durante la intervención. Pero sobre otras enfermedades alérgicas, no se observaron diferencias en las incidencias entre los grupos, lo que podría deberse a una aparición cronológicamente posterior de estas enfermedades.</p>
Sesgos	<p>SELECCIÓN:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Generación Secuencia Aleatorización: Diseño del estudio randomizado -> BAJO RIESGO DE SESGO - Ocultación de la Asignación: Sí respetan la ocultación de la asignación -> BAJO RIESGO DE SESGO. <p>REALIZACIÓN: Enmascaramiento durante todo el ensayo, misma sistemática de seguimiento para todos los participantes de ambos grupos -> BAJO RIESGO DE SESGO</p> <p>DETECCIÓN: Al ser doble ciego consideramos -> BAJO RIESGO DE SESGO</p> <p>DESGASTE: De 290 -> 5 niños abandonaron antes del examen inicial (1C-4P). 25 durante la intervención (13C-12P). El estudio de asma, rinitis, conjuntivitis lo completaron 260 participantes. El seguimiento de eczema y "cualquier enfermedad alérgica" lo completan 241. No clarifican el motivo de la pérdida de participantes ni su posible efecto en los resultados. Tampoco realiza análisis por intención de tratar -> ALTO RIESGO DE SESGO</p> <p>NOTIFICACIÓN: Se muestran todos los resultados, tanto lo significativos como los que no lo son -> BAJO RIESGO DE SESGO</p>
Calidad evidencia	1-

Tabla 10: Tabla de síntesis de Schmidt RM, 2019

Referencia	<u>Cita bibliográfica:</u> West CE, Hammarström ML, Hernell O. Probiotics in primary prevention of allergic disease-follow-up at 8-9 years of age. Allergy [internet]. 2013; 68(8):1015-20. <u>Periodo:</u> 2000-2003/ 2009-2011
Estudio	<u>Objetivos:</u> Efectos a largo plazo de los probióticos en la prevención primaria de enfermedad alérgica administrando <i>LF19 108 UFC</i> a niños de entre 4-13 meses de edad y su posterior estudio de prevalencia de las enfermedades alérgicas a los 8-9 años. <u>Diseño:</u> doble ciego, randomizado, prospectivo <u>Método enmascaramiento:</u> Doble Ciego
Población	<u>Procedencia:</u> Suecia <u>Nº Participantes:</u> 179 -> completan intervención 171 - 59 fueron evaluados al cabo de 8-9 años en el grupo probiótico y - 62 en el grupo placebo. <u>Características participantes:</u> - Pacientes pediátricos de 4 a 13 meses de edad. - Niños sanos sin características alérgicas.
Intervención Comparación	<u>Intervención grupo experimental:</u> Cereales con <i>LF19 108 UFC</i> 89 niños -> 59 niños <u>Intervención grupo control:</u> Cereales sin <i>LF19 108 UFC</i> 90 niños -> 62 niños <u>Periodo de seguimiento:</u> - Intervención: 9 meses - Seguimiento cuando los niños tenían 8-9 años. (2009-2011) <u>Pérdidas post-aleatorización:</u> Hubo 8 pérdidas postaleatorización. En el grupo probiótico hubo 25 pérdidas: 10 por cambio de domicilio y 15 por otras razones. En el grupo placebo, hubo 25 pérdidas: 6 por cambio de domicilio y 19 por otras razones.
Resultados	<u>Magnitud del efecto (IC/p):</u> <u>INTERVENCIÓN:</u> ASMA: - Hubo más padres que informaron de sibilancias en el grupo de probióticos (37.3%) en comparación con el grupo placebo (22.6%) y este dato fue ligeramente significativo (p=0.08). - No hubo diferencias en la frecuencia de niños a los que se les diagnosticó asma (20.3%) en el grupo probiótico y (19.4%) en el grupo placebo (p=0.89). RINITIS - No hubo diferencias en la frecuencia de niños que habían tenido síntomas de rinitis (13.8%) en el grupo probiótico frente a (9.7%) en el grupo placebo (p=0.48). <u>SEGUIMIENTO:</u> A los 8-9 años no hubo diferencias en la frecuencia de enfermedades alérgicas respiratorias diagnosticadas entre los grupos. <u>Efectos adversos:</u> Ninguno
Conclusiones	No hubo efectos a largo plazo del <i>LF19</i> en ninguna de las personas diagnosticadas de enfermedad alérgica, inflamación de las vías respiratorias.
Sesgos	<u>SELECCIÓN:</u> Desconocemos el procedimiento de la aleatorización -> ALTO RIESGO DE SESGO <u>REALIZACIÓN:</u> El estudio utiliza doble ciego -> BAJO RIESGO DE SESGO <u>DETECCIÓN:</u> No se especifica si hay ciego del personal que analiza los resultados ->RIESGO DE SESGO INDETERMINADO <u>DESGASTE:</u> Hubo 25 pérdidas en el grupo probiótico, de ellas 15 por motivos desconocidos. Hubo 25 pérdidas en el grupo placebo, de ellas 19 sin especificar los motivos -> RIESGO DE SESGO ALTO <u>NOTIFICACIÓN:</u> En la tabla de resultados del estudio aparecen todos los parámetros evaluados, tanto los que obtuvieron diferencias estadísticamente significativas como los que no -> BAJO RIESGO DE SESGO.
Calidad evidencia	1-

Tabla 11: Tabla de síntesis de West CE, 2013

Referencia	<u>Cita bibliográfica:</u> Van der Aa LB, Van Aalderen WMC, Heymans HSA, Henk Sillevs Smitt J, Nauta AJ, Knippels LMJ, et. All. Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis. Allergy [internet]. 2011; 66: 170–177. <u>Periodo:</u> Septiembre 2005 y febrero de 2007
Estudio	<u>Objetivos:</u> La prevalencia de los síntomas respiratorios y el uso de medicación para el asma tras la intervención temprana con simbióticos en niños de <7 meses con dermatitis atópica. Diseño: doble ciego, randomizado, prospectivo <u>Método enmascaramiento:</u> Doble Ciego
Población	<u>Procedencia:</u> Holanda <u>Nº Participantes:</u> 90 -> completan la intervención 75 <u>Características participantes:</u> - Niños menores de 7 meses - Con un SCORAD > 15 - Con forma exclusiva de alimentación
Intervención Comparación	<u>Intervención grupo experimental:</u> <i>B. Breve M-16V</i> 46 participantes <u>Intervención grupo control:</u> 44 participantes <u>Periodo de seguimiento:</u> 12 semanas <u>Pérdidas post-aleatorización:</u> En el grupo simbióticos abandonaron 6: fórmula rechazada 1, no se presentaron en las citas 3, utilizó otra fórmula 1, enfermedad intercurrente 1, perdido en el seguimiento 4. Pérdidas durante el seguimiento 4 que no pudieron/no tuvieron tiempo para venir al hospital. En el grupo placebo abandonaron 2: fórmula rechazada 1, por violación del protocolo por uso de antihistamínicos 1. Pérdidas en el seguimiento 3 que no pudieron/ no tuvieron tiempo para ir al hospital.
Resultados	<u>Magnitud del efecto (IC/p):</u> - La prevalencia de >3 sibilancias después de la intervención fue de 13.9% en el grupo simbióticos vs 34.2 % en el grupo placebo con una ARR de 20.3% y una p 0.04. - La prevalencia de sibilancias aparte de resfriados fue de 2.8% en el grupo simbióticos y 17.7% en el grupo placebo con una ARR de 15.2% y una p= 0.056. - La prevalencia de Sibilancias y/o respiración ruidosa aparte de los resfriados fue de 2.8% en simbióticos y 30.8% en placebo con una ARR de 28% y un p= 0.001. - La presencia de sibilancias fue significativamente menos prevalente en el grupo de simbióticos que en el de placebo. Las sibilancias no difirieron significativamente entre los dos grupos (p= 0.056). <u>Efectos adversos:</u> Ninguno
Conclusiones	Niños con dermatitis atópica que han recibido una mezcla simbiótica específica (<i>B. Breve M-16V</i>) y una mezcla de probióticos (scGOS/lcFOS) durante 3 meses tiene una menor prevalencia de asma y de síntomas respiratorios.
Sesgos	SELECCIÓN: : <u>Generación de la secuencia de aleatorización:</u> Todos los pacientes inscritos fueron asignados aleatoriamente por un programa de aleatorización por el ordenador -> BAJO RIESGO DE SESGO. : <u>Ocultación de la asignación:</u> Existe un cegamiento del participante y de los realizadores -> BAJO RIESGO DE SESGO. REALIZACIÓN: Existen elevadas pérdidas postaleatorización -> ALTO RIESGO DE SESGO. DETECCIÓN: Los investigadores y los médicos no conocieron el resultado hasta que no finalizó el estudio -> BAJO RIESGO DE SESGO. DESGASTE: Existe especificación de las pérdidas postaleatorización y se realiza análisis por intención de tratar-> BAJO RIESGO DE SESGO. NOTIFICACIÓN: Los autores informan de los datos estadísticamente significativos y aquellos que no lo fueron -> BAJO RIESGO DE SESGO.
Calidad evidencia	1+

Tabla 12: Tabla de síntesis de Van der Aa LB, 2011

Referencia	<u>Cita bibliográfica:</u> Prescott SL, Wilschut J, Taylor A, Wescott L, Jung W, Currie H, Dunstan JA. Early markers of allergic disease in a primary prevention study using probiotics: 2.5-year follow up phase. Allergy [internet]. 2008; 63: 1481-1490. <u>Periodo:</u> No especificado
Estudio	<u>Objetivos:</u> Determinar los efectos a largo plazo (2.5 años) de la suplementación temprana con probióticos en niños desde las 48 horas de vida. Concretamente sobre la dermatitis persistente, la dermatitis persistente y la sensibilización a los alimentos y los primeros síntomas de enfermedades respiratorias. <u>Diseño:</u> estudio de una cohorte previamente reclutada. El estudio previo era randomizado, controlado con placebo. Se realiza el seguimiento desde los 12 meses de edad (previo estudio) hasta los 30 meses de edad. <u>Método enmascaramiento:</u> Doble Ciego
Población	<u>Procedencia:</u> Australia <u>Nº Participantes:</u> 178 -> completan intervención 153 77 en el grupo probiótico y 76 en el grupo placebo. <u>Características participantes:</u> - Se obtuvieron los datos a partir de una cohorte de 231 mujeres embarazadas con clínica de atopia. - La suplementación se administró 48h siguientes al parto hasta los 6 meses.
Intervención Comparación	<u>Intervención grupo experimental:</u> <i>L. Acidophilus</i> LAFTI L10 en maltodextrina 77 participantes <u>Intervención grupo control:</u> Maltodextrina 76 participantes <u>Periodo de seguimiento:</u> 6 meses <u>Pérdidas post-aleatorización:</u> De los 178 niños que completaron la suplementación, fueron revisados 153, por lo que hubo 25 pérdidas por motivos desconocidos.
Resultados	<u>Magnitud del efecto (IC/p):</u> <ul style="list-style-type: none"> - No existen diferencias significativas en la tasa de enfermedades alérgicas ni en la sensibilización a alérgenos a los 2.5 años de vida. - En el subgrupo sensibilizado a la leche de vaca hubo una tendencia menor de alergia al polen de gramíneas en el grupo probiótico a los 2.5 años en comparación con el grupo placebo (p=0.154). - Los niños del grupo probiótico tendían a ser menos propensos de tener alergia a ácaros de polvo en relación con el grupo placebo (p=0.05). - El diagnóstico de asma fue mayor en el grupo placebo en comparación con el grupo probiótico con una p=0.766. - Los niveles de sibilancias en el primer año fueron menores en el grupo placebo en comparación con el grupo probiótico, con una diferencia estadísticamente significativa (p=0.041). <u>Efectos adversos:</u> Ninguno
Conclusiones	La suplementación con la cepa de <i>L. Acidophilus</i> no tuvo ningún efecto a largo plazo sobre resultados alérgicos. Concretamente, las mayores tasas de sensibilización que se observaron previamente al año en el grupo probiótico ya no eran evidentes en el tercer año de vida.
Sesgos	<u>SELECCIÓN:</u> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Generación de la secuencia de aleatorización:</u> Todos los pacientes inscritos fueron asignados aleatoriamente por un programa de aleatorización por el ordenador -> BAJO RIESGO DE SESGO. - <u>Ocultación de la asignación:</u> Existe un cegamiento del participante y de los realizadores -> BAJO RIESGO DE SESGO. <u>REALIZACIÓN:</u> Existe un adecuado cegamiento de los participantes y del personal sanitario que participa en todo el proceso -> BAJO RIESGO DE SESGO <u>DETECCIÓN:</u> Los investigadores y los médicos no conocieron el resultado hasta que no finalizó el estudio -> BAJO RIESGO DE SESGO. <u>DESGASTE:</u> No existe especificación de las pérdidas postaleatorización ni específica si realiza análisis con intención de tratar -> ALTO RIESGO DE SESGO. <u>NOTIFICACIÓN:</u> Los autores informan de los datos estadísticamente significativos y aquellos que no lo fueron -> BAJO RIESGO DE SESGO.
Calidad evidencia	1+

Tabla 13: Tabla de síntesis de Prescott SL, 2008

Referencia	<p><u>Cita bibliográfica:</u> Loo EXL, Li JV, Lu Q, Aw MM, Lee BW, Shek LP. Supplementation with Probiotics in the First 6 Months of Life Did Not Protect against Eczema and Allergy in At-Risk Asian Infants: A 5-Year Follow-Up. <i>Int Arch Allergy Immuno</i> [internet]. 2014; 163:25–2.</p> <p><u>Periodo:</u> 3 de mayo del 2013-16 de noviembre del 2013</p>
Estudio	<p><u>Objetivos:</u> Comprobar si la suplementación con probióticos en edad temprana (primer día de vida hasta los 6 meses) protege frente a enfermedades alérgicas y eccema a largo plazo (5 años).</p> <p><u>Diseño:</u> Ensayo clínico aleatorizado</p> <p><u>Método enmascaramiento:</u> Doble ciego</p>
Población	<p><u>Procedencia:</u> Asia</p> <p><u>Nº Participantes:</u> 253 -> completan 245</p> <p><u>Características participantes:</u> Pacientes pediátricos con 1 día de vida que presentan riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas.</p>
Intervención Comparación	<p><u>Intervención grupo experimental:</u> Probiótico con suplementación de leche de vaca → 124 participantes</p> <p><u>Intervención grupo control:</u> Leche de vaca sin el probiótico → 121 participantes</p> <p><u>Periodo de seguimiento:</u> Fueron seguidos hasta cumplir los 5 años.</p> <p><u>Pérdidas post-aleatorización:</u> De los 253 pacientes que fueron recluidos para el estudio, 245 (124 recibieron probiótico, 121 recibió placebo) completaron al menos el primer control de seguimiento, 231 pacientes completaron el seguimiento hasta los dos años y 220 pacientes completaron los 5 años de seguimiento, que corresponde al 87% del total.</p>
Resultados	<p><u>Magnitud del efecto (IC/p):</u></p> <p>No hubo diferencias significativas entre el grupo probiótico y el grupo placebo en la proporción de sujetos que desarrollaron asma o rinitis alérgica: Valoración año 5 desarrollo de RINITIS ALÉRGICA: RR 0.7 (0.4 – 1.2), valor de p 0.223</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valoración año 5 desarrollo de RINITIS ALÉRGICA: RR 0.7 (0.4 – 1.2), valor de p 0.223 - Valoración año 5 desarrollo de ASMA: RR 1.0 (0.6 – 1.7) valor de p 1.000 <p>**Hubo diferencias en los pacientes que siguieron la toma de probióticos después de los 6 meses hasta los dos años (frecuencia de toma de probiótico 1v / semana). Se observó una disminución de la incidencia de asma y rinitis a los 5 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se hizo un diagnóstico de ASMA en 36 de 208 (17,3%) sujetos que tenían un consumo semanal de probióticos en comparación con 8 de 18 (44,4%) que no recibieron probióticos [RR ajustado 0,4 e intervalo de confianza del 95% (CI) 0,2-0,7]. Los resultados solo fueron significativos para los resultados de asma (p= 0'002) - Se diagnosticó RINITIS ALÉRGICA en 32 de 208 (15,4%) con un consumo regular de probióticos y en 7 de 18 (38,9%) sujetos que no recibieron probióticos (ajustado RR 0,4 e IC del 95%: 0,2-0,8) <p><u>Efectos adversos:</u> Ninguno</p>
	<p>No hubo diferencias significativas entre el grupo probiótico y el grupo placebo en la proporción de sujetos que desarrollaron asma (definido por 3 episodios de sibilantes) o rinitis alérgica suplementados precozmente (del primer día de vida hasta los 6 meses).</p> <p>Debido a que se observó que un gran número de los sujetos continuó con la toma de probióticos por su cuenta hasta la edad de 2 años, estos resultados fueron analizados también y se obtuvo lo siguiente, concluyendo que hubo una disminución de la incidencia de asma y rinitis alérgica a los 5 años. Sin embargo, los resultados solo fueron significativos para la reducción de la incidencia del asma.</p>
Sesgos	<p><u>SELECCIÓN:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <u>Generación de la secuencia de aleatorización:</u> Todos los pacientes inscritos fueron asignados aleatoriamente en el estudio en el cual se produjo la intervención -> BAJO RIESGO DE SESGO <input type="checkbox"/> <u>Ocultación de la asignación:</u> Ocultación doble ciego: cegamiento del participante y de los realizadores -> BAJO RIESGO DE SESGO <p><u>REALIZACIÓN:</u> Ha habido cegamiento por parte del personal y de los participantes -> BAJO RIESGO DE SESGO</p> <p><u>DETECCIÓN:</u> Debido a que es doble ciego a pesar de desconocer el cegamiento de los evaluadores de los resultados del estudio, hemos considerado de bajo riesgo de sesgo -> BAJO RIESGO DE SESGO</p> <p><u>DESGASTE:</u> Reportan pérdidas post-aleatorización, pero de baja relevancia para el resultado del estudio. De los 253 pacientes que fueron recluidos para el estudio, 245 (124 recibieron probiótico, 121 recibió placebo) completaron al menos el primer control de seguimiento, 231 pacientes completaron el seguimiento hasta los dos años y 220 pacientes completaron los 5 años de seguimiento, que corresponde al 87% del total. En el estudio no explica la razón de las pérdidas, sin embargo, existe análisis por intención de tratar -> RIESGO DE SESGO INTERMEDIO</p> <p><u>NOTIFICACIÓN:</u> Los autores informan de los datos estadísticamente significativos y aquellos que no lo fueron -> BAJO RIESGO DE SESGO</p>
Calidad evidencia	1++

Tabla 14: Tabla de síntesis de Loo EXL, 2014

Referencia	<u>Cita bibliográfica:</u> Jensen MP, Meldrum S, Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Early probiotic supplementation for allergy prevention: long-term outcomes [Internet]. 2012;78(1):1-5.;130(5):1209-1211. <u>Período:</u> Julio 2011- abril 2012
Estudio	<u>Objetivos:</u> Efectos a largo plazo con suplementación postnatal (desde el día de nacimiento hasta los 6 meses de edad) con <i>Lactobacillus acidophilus</i> . Se siguieron con el objetivo de ver si pacientes de alto riesgo con una intervención como la explicada desarrollaban a largo plazo los siguientes hallazgos: eczema, alergia a la comida Ig-E mediada, rinitis alérgica, asma, sensibilización a la comida o aeroalergenos. <u>Diseño:</u> Ensayo clínico randomizado <u>Método enmascaramiento:</u> Doble ciego
Población	<u>Procedencia:</u> Oeste de Australia <u>Nº Participantes:</u> 178 realizaron intervención -> 123 completaron el estudio de seguimiento (57 placebo, 66 probiótico) <u>Características participantes:</u> Pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas intervenidos al nacimiento hasta los 6 meses de vida. Y seguidos hasta los 5 años de vida. Los niños fueron evaluados clínicamente a los 5 años por el mismo pediatra que en las visitas anteriores, y la visita incluyó una historia detallada, pruebas cutáneas de alergia y exámenes físicos. Un niño fue clasificado como con "enfermedad alérgica" si tenía un diagnóstico médico de alergia alimentaria, eccema, rinitis alérgica o asma mediada por IgE en las evaluaciones. Se diagnosticó de asma si el niño tenía sibilancias recurrentes (> 2 episodios en los 12 meses anteriores) y adaptado a la terapia con broncodilatadores. Se hizo un diagnóstico de rinitis alérgica si el niño tenía una historia clínica sugestiva de rinitis alérgica con evidencia de sensibilización a los inhalantes.
Intervención Comparación	<u>Intervención grupo experimental:</u> <i>Lactobacillus acidophilus</i> 66 pacientes recibieron y realizaron el seguimiento posterior. <u>Intervención grupo control:</u> Maltodextrin placebo 57 pacientes recibieron y realizaron el seguimiento posterior. <u>Período de seguimiento:</u> 6 meses de intervención, Los resultados clínicos se evaluaron previamente a 1 y 2,5 años, y se utilizaron los mismos métodos para evaluar los resultados alérgicos a más largo plazo a los 5 años. <u>Pérdidas post-aleatorización:</u> De los 178 niños que completaron el período de suplementación, 123 asistieron a esta visita de 5 años. Aunque la pérdida durante el seguimiento es típica de la informada en otros estudios recientes de control aleatorizados a largo plazo, requiere una interpretación conservadora de los hallazgos.
Resultados	<u>Magnitud del efecto (IC/p):</u> A los 5 años, no hubo diferencias significativas ($p = 0,46$) en la proporción de niños con un diagnóstico actual de alguna enfermedad alérgica diagnosticada ($n = 28$ de 63; 44%) en comparación con el grupo control (21 de 56; 38%). No hubo diferencias significativas $p 0'60$ en la proporción de niños con un diagnóstico actual de rinitis (probiótico 8/ 58 (14%), placebo 9/50 (18%)). Al igual que no hubo diferencias significativas $p 0'77$ en la proporción de niños con un diagnóstico actual de asma (probiótico 5/ 57 (9%), placebo 8/66 (2%)). Hubo además una tendencia aumentada sutil estadísticamente significativa en los niños del grupo de probióticos diagnosticados de sibilancias recurrentes ($P = 0.06$) (probióticos 5/48(10%), placebo (0/38 (0%)). **Resultados ajustados según el modo de parto, la longitud al nacer, la circunferencia de la cabeza al nacer y la edad materna. → Diagnóstico de cualquier enfermedad alérgica (a los 5 años): OR 1.33 ;95%CI:0.64-2.78; P value: 0'44 → Diagnóstico de asma (a los 5 años): OR 1.43 ;95% CI:0.44-4.66; P value: 0'55 → Rinitis alérgica (a los 5 años): OR 0'73 ;95% CI:0.26-2,06; P value: 0'55 <u>Efectos adversos:</u> Ninguno
Conclusiones	No hay diferencias estadísticamente significativas entre grupo probiótico (<i>Lactobacillus acidophilus</i>) y grupo placebo, intervenidos desde el nacimiento hasta los 6 meses y seguidos desde 1 año hasta los 5 en el desarrollo de las enfermedades alérgicas descritas en el estudio (eczema, alergia a la comida Ig-E mediada, rinitis alérgica, asma, sensibilización a la comida o aeroalergenos).
Sesgos	<u>SELECCIÓN:</u> - <u>Generación de la secuencia de aleatorización:</u> Todos los pacientes inscritos fueron asignados aleatoriamente en el estudio en el cual se produjo la intervención ->BAJO RIESGO DE SESGO - <u>Ocultación de la asignación:</u> Ocultación doble ciego: cegamiento del participante y de los realizadores -> BAJO RIESGO DE SESGO <u>REALIZACIÓN:</u> Existe un adecuado cegamiento de los participantes y del personal sanitario que participa en todo el proceso -> BAJO RIESGO DE SESGO <u>DETECCIÓN:</u> Debido a que es doble ciego a pesar de desconocer el cegamiento de los evaluadores de los resultados del estudio hemos considerado de bajo riesgo de sesgo -> BAJO RIESGO DE SESGO <u>DESGASTE:</u> Reportan pérdidas post-aleatorización, el estudio comenta que los resultados son analizados de manera conservadora ya que debido a este sesgo el análisis de los resultados es limitado. De los 178 niños que completaron el período de suplementación, 123 asistieron a esta visita de 5 años. Reportan detalladamente las pérdidas y usan análisis por intención de tratar -> BAJO RIESGO DE SESGO. <u>NOTIFICACIÓN:</u> Los autores informan de los datos estadísticamente significativos y aquellos que no lo fueron -> BAJO RIESGO DE SESGO
Calidad evidencia	1+

Tabla 15: Tabla de síntesis de Jensen MP, 2012

Referencia	<p><u>Cita bibliográfica:</u> Huang CF, Chie WE, Wang IJ. Efficacy of Lactobacillus Administration in School-Age Children with Asthma: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. MDPI Nutrients [internet]. 2018; 5;10(11):1678.</p> <p><u>Periodo:</u> diciembre 2011 y septiembre 2013</p>
Estudio	<p><u>Objetivos:</u> Efectos terapéuticos de los probióticos en la gravedad de la enfermedad asmática, calidad de vida, biomarcadores inmunológicos, composición microbiota fecal en niños de edad escolar con asma.</p> <p><u>Diseño:</u> doble ciego, prospectivo, randomizado, controlado con placebo</p> <p><u>Método enmascaramiento:</u> Doble ciego</p>
Población	<p><u>Procedencia:</u> Taiwan</p> <p><u>Nº Participantes:</u> 160 niños -> 152 randomizados</p> <p><u>Características participantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Niños de entre 6-18 años - Con asma intermitente/ moderada persistente
Intervención Comparación	<p><u>Intervención grupo experimental:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 38 pacientes recibieron probiótico LP - 38 pacientes recibieron probiótico LF - 38 pacientes recibieron probióticos LP + LF <p><u>Intervención grupo control:</u> Placebo</p> <p>38 pacientes</p> <p><u>Periodo de seguimiento:</u> 3 meses</p> <p><u>Pérdidas post-aleatorización:</u> En el grupo que recibió probióticos hubo dos pérdidas por falta del contacto y por la interrupción en la intervención por insuficiente respuesta terapéutica. En el grupo que recibió placebo hubo 3 pérdidas: una por pérdida del contacto y dos por interrupción en la intervención por insuficiente respuesta terapéutica y enfermedad intercurrente.</p>
Resultados	<p><u>Magnitud del efecto (IC/p):</u></p> <p><u>Variable principal:</u> MEJORÍA CLÍNICA</p> <p>Comparado con placebo, Asthma Severity y C-ACT scores mejoraron significativamente en LP, LF, LP + LF.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asthma Severity: (p=0.024, 0.038, 0.007) - C-ACT Score: (p= 0.005, p<0.001, p= < 0.001) - No hubo diferencias en asthma severity y C-ACT scores entre LP + LF y LP y LF. - Las puntuaciones del PAQLQ y del PASS no demostraron efectos significativos por grupos. <p><u>Variables secundarias:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Los niveles totales de IgE en suero disminuyeron significativamente sólo en el grupo LP + LF (p < 0,05). Resultados a los 3 meses: MEDIA (SD) 377.29 (268.51). - Los PEFR en el grupo de LP + LF mejoraron significativamente MEDIA 33.81 (IC al 95% 8.62, 59.00) (p < 0,01). <p><u>Efectos adversos:</u> Ninguno</p>
Conclusiones	<p>El estudio apoya que el Lactobacillus es beneficioso para los niños con asma. Encontramos que tanto el LP como el LF pueden reducir la gravedad del asma y mejorar su control en niños en edad escolar.</p> <p>La combinación de LP + LF parece ser más eficaz en el asma infantil que el LP o el LF por separado.</p>
Sesgos	<p>SELECCIÓN:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Generación de secuencia de aleatorización: se realiza la aleatorización para evitar los factores de confusión -> BAJO RIESGO DE SESGO - Ocultación de la asignación: Se realiza doble ciego -> BAJO RIESGO DE SESGO <p>REALIZACIÓN: El estudio utiliza doble ciego -> BAJO RIESGO DE SESGO</p> <p>DETECCIÓN: Tanto los investigadores, como los participantes como el personal del estudio fueron cegados durante la duración del estudio ->BAJO RIESGO DE SESGO</p> <p>DESGASTE: en el ensayo se explican las pérdidas post-aleatorización, pero no se especifica si se realizó análisis por intención de tratar -> RIESGO DE SESGO INTERMEDIO</p> <p>NOTIFICACIÓN: En la tabla de resultados del estudio aparecen todos los parámetros evaluados, tanto los que obtuvieron diferencias estadísticamente significativas como los que no -> BAJO RIESGO DE SESGO.</p>
Calidad evidencia	1++

Tabla 16: Tabla de síntesis de Huang CF, 2018

Referencia	<u>Cita bibliográfica:</u> Lin TY, Chen CJ, Chen LK, Wen SH, Jan RH. Effect of probiotics on allergic rhinitis in Df, Dp or dust-sensitive children: a randomized double blind controlled trial. Indian Pediatrics [internet]. 2012;140(3). <u>Periodo:</u> Julio 2011- abril 2012
Estudio	<u>Objetivos:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Valorar el efecto de los probióticos como tratamiento en niños atópicos con rinitis. - Comparación de parámetros clínicos e inmunológicos en pacientes alérgicos sensibilizados antes y después del tratamiento (probióticos) con pacientes alérgicos sensibilizados no tratados. <u>Diseño:</u> Ensayo clínico controlado, doble ciego, aleatorizado <u>Método enmascaramiento:</u> Doble ciego
Población	<u>Procedencia:</u> Taiwan <u>Nº Participantes:</u> 240 -> completan 199 <u>Características participantes:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes pediátricos de 6 a 12 años. - Con historia de síntomas alérgicos durante todo el año (perenne) durante al menos 3 años. - Prueba SPT (skin prick test) positiva para dermatofagoides o ácaros (más de una clase).
Intervención Comparación	<u>Intervención grupo experimental:</u> <i>Lactobacillus salivarius</i> 120 pacientes->completan el estudio n = 100 <u>Intervención grupo control:</u> placebo: celulosa microcristalina que se veía y sabía igual que los probióticos 120 pacientes -> completan el estudio n= 99 <u>Periodo de seguimiento:</u> 3 meses de intervención + 7 meses para la observación <u>Pérdidas post-aleatorización:</u> De los 240 pacientes aleatorizados, 21 del grupo probiótico y 20 del grupo placebo no completaron el estudio. ** Del grupo placebo que fue analizado tan solo a 55 se le realizaron A/S por dificultades en la extracción y miedo a la misma. Lo mismo ocurrió con el grupo probiótico que tan solo se les realizó el A/S a 51.
Resultados	<u>Magnitud del efecto (IC/p):</u> <u>Variable principal:</u> MEJORÍA CLÍNICA: MEDIA (SD) <ul style="list-style-type: none"> - REDUCCIÓN DE MEDICACIÓN: Hubo un cambio estadísticamente significativo en puntuaciones de medicación para la rinitis en la visita 4 entre grupo tratado con <i>Lactobacillus salivarius</i> y grupo UT (2,4 ± 0,9 frente a 2,8 ± 1,1, P = 0,006) - MEJORÍA SINTOMATOLÓGICA: los SSS (specific symptoms scores) tratados con LB se redujeron significativamente en comparación con el grupo probiótico específicamente para las puntuaciones de síntomas oculares y nasales (ojo: 0,6 ± -0, frente a 2,1 ± -0,7 a las 12 semanas, P = 0,000; nasal: 3,1 ± -0,8 frente a 5,1 ± -1,5 a las 12 semanas, P = 0,001 y 0,000). - En pacientes tratados con <i>Lactobacillus salivarius</i>, no se observó reducciones significativas en SSS pulmonar. (p = 0'06) --> placebo 2.8 (1.1) probiótico 2.4 (0.9) <u>Variables secundarias:</u> IgE total en sangre y los recuentos de eosinófilos no fueron estadísticamente diferentes entre la visita 4 y 1 en pacientes tratados con <i>Lactobacillus salivarius</i> o UT grupos. Los resultados obtenidos hacen referencia a la visita 4. MEDIA (SD) <ul style="list-style-type: none"> - Placebo (n=51) <ul style="list-style-type: none"> - Eosinophil -0.93 (4.27) - IgE -150.5 (632.76) - Probiotics (n=55): <ul style="list-style-type: none"> - Eosinophil 0.72 (4.54) - IgE 40.34(392.55) <u>Efectos adversos:</u> Ninguno
Conclusiones	El estudio demostró que el tratamiento con <i>Lactobacillus Salivarius</i> reduce los síntomas de la rinitis y el uso de medicación sintomática para la rinitis alérgica. En pacientes tratados con <i>Lactobacillus salivarius</i> , no se observó una reducción significativa en scores pulmonares. Los recuentos de eosinófilos, e IgE no fueron estadísticamente diferentes entre visita 4 y 1 en pacientes tratados con <i>Lactobacillus salivarius</i> o grupo control.
Sesgos	<u>SELECCIÓN:</u> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Generación de la secuencia de aleatorización:</u> Todos los pacientes inscritos fueron asignados aleatoriamente al grupo de <i>L.salivarius</i> o al grupo de placebo por un programa de aleatorización por ordenador -> BAJO RIESGO DE SESGO - <u>Ocultación de la asignación:</u> Ocultación doble ciego: cegamiento del participante y de los realizadores -> BAJO RIESGO DE SESGO <u>REALIZACIÓN:</u> Existe un adecuado cegamiento de los participantes y del personal sanitario que participa en todo el proceso -> BAJO RIESGO DE SESGO <u>DETECCIÓN:</u> Debido a que es doble ciego a pesar de desconocer el cegamiento de los evaluadores de los resultados del estudio -> BAJO RIESGO DE SESGO <u>DESGASTE:</u> A pesar de que justifican pérdidas post-aleatorización, no usan análisis por intención de tratar por lo que definimos -> RIESGO DE SESGO INDETERMINADO <u>NOTIFICACIÓN:</u> Los autores informan de los datos estadísticamente significativos y aquellos que no lo fueron -> BAJO RIESGO DE SESGO
Calidad evidencia	1+

Tabla 17: Tabla de síntesis de Lyn TH, 2012

Referencia	<p><u>Cita bibliográfica:</u> Giovannini M, Agostoni C, Riva E, Salvini F, Ruscitto A, Zuccotti GV, Radaelli G. A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing <i>Lactobacillus casei</i> in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis. <i>Pediatr Res</i> [internet]. 2007; 62(2):215-20.</p> <p><u>Periodo:</u> Abril 2003 hasta marzo 2004</p>
Estudio	<p><u>Objetivos:</u> Los objetivos del presente estudio fueron investigar si el consumo diario a largo plazo de leche fermentada que contiene un <i>Lactobacillus casei</i> específico puede reducir la ocurrencia y duración de los episodios de asma y rinitis alérgica y modificar el perfil inmunológico de los niños de preescolar con alergias, asma y/o rinitis.</p> <p><u>Diseño:</u> randomizado, doble ciego prospectivo, control-placebo.</p> <p><u>Método enmascaramiento:</u> doble ciego</p>
Población	<p><u>Procedencia:</u> Milan, Italy</p> <p><u>Nº Participantes:</u> 187 -> Completan 158</p> <p><u>Características participantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Niños de entre 2-5 años - Con alergia comprobada por Prick Test - Diagnosticados de asma alérgica y/o rinitis.
Intervención Comparación	<p><u>Intervención grupo experimental:</u> Leche fermentada que contenía <i>Lactobacillus Casei</i>. 92 niños (62 asmáticos y 64 con rinitis alérgica) -> completan 81</p> <p><u>Intervención grupo control:</u> Leche no fermentada 95 niños (57 asmáticos y 67 con rinitis) -> completan 77</p> <p><u>Periodo de seguimiento:</u> 12 meses</p> <p><u>Pérdidas post-aleatorización:</u> En el grupo probiótico, hubo 6 pérdidas antes de iniciar el estudio porque los padres no atendieron la visita. Una vez iniciado el estudio, hubo 11 pérdidas, 4 cambiaron de domicilio, 3 padres rechazaron continuar con el estudio, 2 por enfermedad y 2 por razones desconocidas.</p> <p>En el grupo placebo, hubo 3 pérdidas antes de iniciar el estudio, porque los padres no atendieron la visita. Una vez iniciado el estudio, hubo 18 pérdidas, 10 por cambios en el domicilio, 3 padres rechazaron continuar, 1 por enfermedad y 4 por razones desconocidas.</p>
Resultados	<p><u>Magnitud del efecto (IC/p):</u></p> <p><u>Variable principal:</u> MEJORÍA CLÍNICA</p> <ul style="list-style-type: none"> - El tiempo libre de síntomas de asma/rinitis fue mayor en el grupo intervención en comparación con el grupo control. (p= 0.082). - En los niños con asma, la media del tiempo libre de episodios fue de 4,1 meses en el grupo placebo frente a 3,3 meses en el grupo control. (p=0.405). - En los niños con rinitis los valores fueron de 6,2 y 5.1 meses (p=0.937). - El número acumulado de episodios de asma y rinitis fue menor en el grupo de intervención que en el grupo de control (p= 0.073 ajustada). - En los niños con asma no hubo diferencias significativas en los grupos. En los niños con rinitis las diferencias fueron significativas con un número medio de episodios de 3.2 vs 4.8, esto es una diferencia de 1.6 episodios. (p= 0.053). - En los 3-6 meses de intervención la aparición de episodios de rinitis fue menor en el grupo de intervención (p= 0,01) con una OR de 0,35 IC 95%. - No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de intervención y el de control en la duración media de un episodio de asma. Diferencia media 0.47 IC 95%. <p><u>Variables secundarias:</u></p> <p>No se encontraron diferencias significativas en el número de IgE en niños con asma y rinitis antes y después de iniciar el estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IgE total en todos los niños: 217.3 U/mL en línea de base en el grupo probiótico y 248.5 U/mL a los 12 meses en el grupo probiótico. - IgE total en todos los niños: 205.9 U/mL en línea de base en el grupo placebo y 275.9 U/mL a los 12 meses en el grupo placebo. - IgE en niños con asma: 250.9 U/mL en línea de base en el grupo probiótico y 255 U/mL a los 12 meses en el grupo probiótico. - IgE en niños con asma: 200.2 U/mL en línea de base en el grupo placebo y 252.9 U/mL a los 12 meses en el grupo placebo. - IgE en niños con rinitis: 200.3 U/mL en línea de base en el grupo probiótico y 244.3 U/mL a los 12 meses en el grupo probiótico. - IgE en niños con rinitis: 226.7 U/mL en línea de base en el grupo placebo y 318.4 U/mL a los 12 meses en el grupo placebo. <p><u>Efectos adversos:</u> Ninguno</p>
Conclusiones	<p>Se puede inferir que el consumo a largo plazo de leche fermentada que contiene un <i>L. Casei</i> específico puede mejorar el estado de salud de los niños con rinitis alérgica, pero parece que no ejerce un efecto significativo en niños con asma.</p>
Sesgos	<p><u>SELECCIÓN:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Generación Secuencia Aleatorización</u> <p>Se realiza una aleatorización generada por el ordenador -> BAJO RIESGO DE SESGO</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Ocultación de la Asignación</u> <p>Se bloquea esta aleatorización en cada centro ->BAJO RIESGO DE SESGO</p> <p><u>REALIZACIÓN:</u> El estudio utiliza doble ciego -> BAJO RIESGO DE SESGO</p>

	<p>DETECCIÓN: el estudio no especifica si hay ciego del personal que analiza los resultados -> RIESGO DE SESGO INDETERMINADO</p> <p>DESGASTE: ha habido 17 pérdidas en el grupo probiótico y 21 en el grupo placebo que han sido especificadas y el análisis realizado ha sido por intención de tratar ->BAJO RIESGO DE SESGOS</p> <p>NOTIFICACIÓN: En la tabla de resultados del estudio aparecen todos los parámetros evaluados, tanto los que obtuvieron diferencias estadísticamente significativas como los que no -> BAJO RIESGO DE SESGOS</p>
Calidad evidencia	1++

Tabla 18: Tabla de síntesis de Giovannini M, 2007

Referencia	<p><u>Cita bibliográfica:</u> Ouwehand AC, Nermes M, Collado MC, Rautonen N, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season. World J Gastroenterol [internet]. 2020; 25;15(26):3261-8.</p> <p><u>Periodo:</u> Marzo-junio 2006</p>
Estudio	<p><u>Objetivos:</u> Investigar si los síntomas de la alergia al polen de abedul están relacionados con los cambios en el microbiota intestinal, y si los probióticos tienen un efecto sobre ellos.</p> <p><u>Diseño:</u> Ensayo clínico randomizado, control con placebo.</p> <p><u>Método enmascaramiento:</u> Triple ciego</p>
Población	<p><u>Procedencia:</u> Finlandia</p> <p><u>Nº Participantes:</u> 47 -> completan: 41</p> <p><u>Características participantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Alergia al polen del abedul documentada clínica e inmunológicamente. - Todos ellos habían tenido antes síntomas de rinitis alérgica durante la temporada del polen del abedul. Síntomas: estornudos, obstrucción nasal, síntomas oculares (picor y enrojecimiento de la conjuntiva) - Test para alergia al abedul positivo (prick test positivo o demostración de IgE específica en serología)
Intervención Comparación	<p><u>Intervención grupo experimental:</u> <i>Lactobacillus acidophilus</i> 25% y 75% <i>Bifidobacterium lactis</i>. 24 participantes -> completan 20</p> <p><u>Intervención grupo control:</u> Cápsulas de celulosa microcristalina (placebo) 23 participantes ->completan 21</p> <p><u>Periodo de seguimiento:</u> 4 meses (empezando antes del inicio de la temporada del polen del abedul)</p> <p><u>Pérdidas post-aleatorización:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 pacientes (2 en el grupo de probióticos y 1 en el placebo) fueron excluidos durante el estudio por desarrollo de asma. - 3 pacientes (2 en el grupo de probióticos y 1 en el placebo) decidieron abandonar el estudio
Resultados	<p><u>Magnitud del efecto (IC/p):</u></p> <p><u>Variable principal:</u> MEJORÍA CLÍNICA</p> <p>Síntomas alérgicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Goteo nasal:</i> presente en el 76'2% de los pacientes del grupo intervención y en 95'2% del grupo control (p=0.1). - <i>Bloqueo nasal:</i> 11'1% de pacientes del grupo intervención, 33'3% del grupo control (p=0'101) - <i>Síntomas oculares</i> -> 12'5 días en grupo probiótico (rango IQ 6-18d), 7'5d grupo control (rango IQ 0-11'5d), p=0.066. <p><u>Variable(s) secundaria(s):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Concentración de IgE -> Aumenta significativamente en los 2 grupos de marzo a junio -> Grupo intervención: pasa de 25'5KU/L (15'5-54) a 150KU/L (150-150, p=0.0002; Grupo control: pasa de 26KU/L (18-45'8) a 150KU/L (36-150), p=0.0015. - Eosinófilos en sangre -> Aumentan significativamente en los 2 grupos de mayo a Junio -> Grupo intervención: pasa de 0'18x10⁹/L (0'12-0'34) a 0'42x10⁹/L (0'28-0'69), p=0.002; Grupo control: pasa de 0'30x10⁹/L (0'24-0'44) a 0'40x10⁹/L (0'25-0'72), p=0.03. <p><u>Efectos adversos:</u> Ninguno reportado</p>
Conclusiones	El consumo de una combinación de <i>L.acidophilus</i> y <i>B.lactis</i> podría influir positivamente sobre los marcadores de alergia respiratoria, especialmente en la mucosa, y también resulta en una tendencia a disminuir los síntomas nasales.
Sesgos	<p><u>SELECCIÓN:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Generación de la secuencia de aleatorización:</u> El material del estudio (probióticos/placebo) fue distribuido al azar por una persona no involucrada en el estudio -> BAJO RIESGO DE SESGO - <u>Ocultación de la asignación:</u> este estudio fue diseñado con triple ciego ->BAJO RIESGO DE SESGO <p><u>REALIZACIÓN:</u> Enmascaramiento de: Participantes, Investigadores y Bioestadísticos -> BAJO RIESGO DE SESGO</p> <p><u>DETECCIÓN:</u>Enmascaramiento de: Participantes, Investigadores y Bioestadísticos -> BAJO RIESGO DE SESGO</p> <p><u>DESGASTE:</u>El estudio muestra explicación de las pérdidas y además se realiza análisis por intención de tratar -> BAJO RIESGO DE SESGO</p> <p><u>NOTIFICACIÓN:</u> En el estudio se comentan los resultados de todos los parámetros evaluados, independientemente de si el resultado es favorable o no -> BAJO RIESGO DE SESGO</p>
Calidad evidencia	1++

Tabla 19: Tabla de síntesis de Ouwehand AC, 2020

Referencia	<p><u>Cita bibliográfica:</u> Rose MA, Stieglitz F, K'oksal A, Schubert R, Schulze J, Zielen S. Efficacy of probiotic <i>Lactobacillus GG</i> on allergic sensitization and asthma in infants at risk. <i>Clinical & Experimental Allergy</i> [internet], 2010; 40:1398-1405.</p> <p><u>Periodo:</u> Octubre 2002 - octubre 2003</p>
Estudio	<p><u>Objetivos:</u> Examinar el efecto de la administración diaria del probiótico <i>Lactobacillus rhamnosus</i> en dermatitis atópica, asma y sensibilización alérgica en bebés de 6 a 24 meses con sibilancias recurrentes y un familiar de primer grado con enfermedades atópicas.</p> <p><u>Diseño:</u> Doble ciego, prospectivo, randomizado, control-placebo.</p> <p><u>Método enmascaramiento:</u> Doble ciego</p>
Población	<p><u>Procedencia:</u> Department of Pediatric Pulmonology/Allergy, Children's Hospital, Frankfurt University, Germany</p> <p><u>Nº Participantes:</u> 171-> Completan 102</p> <p><u>Características participantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Edad 6-24 meses. - Todos con historia de al menos dos episodios de sibilancias diagnosticados por el médico (>3 días, necesitando b2-broncodil. o esteroides) durante los últimos 12 meses, con al menos una de estas exacerbaciones en los 3 meses inmediatamente anteriores al estudio, y - Todos con un primer grado antecedentes familiares de enfermedad atópica.
Intervención Comparación	<p><u>Intervención grupo experimental:</u> <i>Lactobacillus rhamnosus</i></p> <p>65 Participantes -> completan 56</p> <p><u>Intervención grupo control:</u> placebo</p> <p>66 participantes -> completan 46</p> <p><u>Periodo de seguimiento:</u> 6 meses</p> <p><u>Pérdidas post-aleatorización:</u> Después de una evaluación durante 3 semanas de los 171->131 fueron elegibles como participantes según los criterios de selección del estudio (demasiado enfermo para participar, o sus padres cambiaron de idea y retiraron su consentimiento). Por otra parte, también justifica las causas de los participantes que abandonaron durante los 6 meses de la investigación: 9 grupo experimental + 20 grupo placebo.</p>
Resultados	<p><u>Magnitud del efecto (IC95%/p):</u></p> <p><u>Variable principal:</u> MEJORÍA CLÍNICA → No hubo diferencias significativas de eventos asociados a asma, ni durante los 6 meses de suplementación alimentaria ni en 6 meses de seguimiento.</p> <p>MEDIANA (IC):</p> <ul style="list-style-type: none"> - SCORE síntomas asma (tos, sibilancias, necesidad de intervención): <ul style="list-style-type: none"> - Durante la intervención: <ul style="list-style-type: none"> - LGG 19.8 (0.93–38.6), - placebo 9.81 (6.34–26.0). - Durante el seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> - LGG 12.5 (0.78–25.8), - placebo 13.8 (0.68–26.8). - Nº episodios sibilancias: <ul style="list-style-type: none"> - Durante la intervención: <ul style="list-style-type: none"> - LGG 1.00 (0.66–1.34) - placebo 9.81 1.00 (0.60–1.40) - Durante el seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> - LGG 1.00 (0.61–1.39) - placebo 1.00 (0.66–1.34) - Días con sibilancias: <ul style="list-style-type: none"> - Durante la intervención: <ul style="list-style-type: none"> - LGG 7.50 (1.32–13.7) - placebo 9.81 6.50 (0.80–12.2) - Durante el seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> - LGG 8.00 (3.03–13.0) - placebo 11.0 (7.15–14.9) - Días inhalación betamiméticos <ul style="list-style-type: none"> - Durante la intervención: <ul style="list-style-type: none"> - LGG 13.5 (3.39–23.6) - placebo 9.81 13.0 (8.11–17.9) - Durante el seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> - LGG 20.7 (11.3–30.2) - placebo 13.9 (2.68–15.3) - Días inhalación esteroides: <ul style="list-style-type: none"> - Durante la intervención: <ul style="list-style-type: none"> - LGG 16.0 (7.29–24.7) - placebo 9.81 9.50 (1.99–17.0) - Durante el seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> - LGG 16.5 (6.38–26.7) - placebo 14.8 (4.04–25.6) - Nº días libres de rescate: <ul style="list-style-type: none"> - Durante la intervención: <ul style="list-style-type: none"> - LGG 168.5 (158.4–178.6) - placebo 9.81 177.5 (172.0–183.0) - Durante el seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> - LGG 178.5 (168.9–188.1)

	<ul style="list-style-type: none"> - placebo 176.0 (169.6–182.4) - Nº de días libres de síntomas <ul style="list-style-type: none"> - Durante la intervención: <ul style="list-style-type: none"> - LGG 133.0 (123.4–142.6) - placebo 9.81 126.5 (115.7–137.3) - Durante el seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> - LGG 142.5 (132.6–152.5) - placebo 154.0 (146.2–161.8) <p>**En el subgrupo sensibilizado a aeroalergenos (n = 20), la puntuación de los síntomas del asma fue significativamente menor en el grupo placebo (mediana 22,9 frente a 42,5; P = 0,04).</p> <p>**En el subgrupo sensibilizado a alérgenos alimentarios (n = 21), las personas que recibieron suplementos de LGG necesitaron más inhalación de betamiméticos y tuvieron menos días sin rescate (mediana 17,0 frente a 10,0, P = 0,04 y 334 frente a 353, P = 0,03, respectivamente).</p> <p><u>Variables secundarias:</u> MEDIANA (IC 95%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niveles de IgE total IU/ML <ul style="list-style-type: none"> - LGG 13,6 (6,5-109,1) - Placebo 20,2 (16,2–81,3) - (P = 0,125). - Eosinófilos % <ul style="list-style-type: none"> - LGG 2.22 (0.22–8.49) - Placebo 2.08 (0.08–7.19) <p><u>Efectos adversos:</u> Ninguno</p>
Conclusiones	En niños pequeños con disposición atópica y sibilancias recurrentes, 6 meses de Lactobacillus rhamnosus GG oral no tuvo ningún efecto beneficioso sobre los síntomas de vías respiratorias e incluso presentaron efectos clínicos negativos leves en niños con antecedentes de sensibilización alérgica.
Sesgos	<p>SELECCIÓN:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Generación Secuencia Aleatorización: Participantes escogidos al azar de un consultorio pediátrico ambulatorio de un hospital -> BAJO RIESGO DE SESGO - Ocultación de la Asignación: A dichos pacientes se les enmascara el resultado de aleatorización -> BAJO RIESGO DE SESGO <p>REALIZACIÓN: El seguimiento por el pediatra fue enmascarado tanto para él como para los padres, durante todo el periodo de monitorización clínica -> BAJO RIESGO DE SESGO.</p> <p>DETECCIÓN: Al ser doble ciego consideramos -> BAJO RIESGO DE SESGO</p> <p>DESGASTE: Se justifica la pérdida de 40 participantes antes de comenzar el análisis clínico, a causa de no cumplir los criterios de selección del estudio -> demasiado enfermo para participar, o sus padres cambiaron de idea y retiraron su consentimiento. Justifica en la conclusión que a pesar de esta pérdida el poder del estudio sigue siendo del 68%, aunque no realiza el análisis por intención de tratar -> RIESGO DE SESGO INDEFINIDO</p> <p>NOTIFICACIÓN: En este estudio se muestra sin ningún tipo de direccionalidad todos los resultados, lo que muestra que no hay motivación por parte de los investigadores de encontrar un resultado concreto. También es un refuerzo positivo que disminuye los sesgos la justificación de las hipotéticas causas de las diferencias entre resultados, y qué ha podido influir en los de cada grupo respectivamente -> RIESGO BAJO DE SESGO</p>
Calidad evidencia	1++

Tabla 20: Tabla de síntesis de Rose MA, 2010

Referencia	<u>Cita bibliográfica:</u> Rose MA, Schubert R, Schulze J, Zielen S. Follow-up of probiotic Lactobacillus GG effects on allergic sensitization and asthma in infants at risk. Clin Exp Allergy [internet]. 2011 [citado 2 nov 2020];41(12):1819-21. <u>Periodo:</u> No especificado
Estudio	<u>Objetivos:</u> Examinar el impacto de la suplementación alimentaria con probióticos sobre la dermatitis atópica, sensibilización alérgica y asma bronquial, comparado con placebo. <u>Diseño:</u> Ensayo clínico randomizado, control- placebo <u>Método enmascaramiento:</u> Doble ciego
Población	<u>Procedencia:</u> Cohorte extraída del Estudio 11 <u>Nº Participantes:</u> 56 <u>Características participantes:</u> - Edad: 6-24 meses - Elevado riesgo de enfermedad atópica, definido como: - 2 episodios previos de sibilancias - 1 familiar de primer grado con historia de enfermedad atópica
Intervención Comparación	<u>Intervención grupo experimental:</u> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> 39 participantes <u>Intervención grupo control:</u> Placebo 17 participantes <u>Periodo de seguimiento:</u> 2 años (6 meses de intervención + 1 año y medio de seguimiento) <u>Pérdidas post-aleatorización:</u> Ninguna
Resultados	<u>Magnitud del efecto (IC/p):</u> <u>Variable principal:</u> MEJORÍA CLÍNICA - Episodios de exacerbaciones de asma (exacerbaciones/año) p=0.43: - Grupo intervención: 1'41 (0'68-2'14) - Grupo control: 1'53 (0'15-3'21) - Diario de rinitis (% de personas que reportaron quejas) p=0.03: - Grupo intervención: 10'3% - Grupo control: 23'5% <u>Variable(s) secundaria(s)</u> - Eosinófilos (sin unidades) -> Grupo intervención: 0'21 (0'19-0'29), Grupo control: 0'28 (0'18-0'38), p=0.39. - IgE (U/ml) -> Grupo intervención: 17 (5'79-39'8), Grupo control: 52 (19'8-84'2), p=0.09. - IgE específica (/ml) -> Grupo intervención: 2'38 (1'63-6'40), Grupo control: 42'1 (10'7-73'6), p=0.0006. <u>Efectos adversos:</u> Ninguno
Conclusiones	En niños pequeños con disposición atópica y sibilancias recurrentes, seis meses de suplementación alimentaria con <i>L. rhamnosus</i> GG no tuvieron efectos beneficiosos a largo plazo sobre los síntomas respiratorios, ni siquiera a los 4 años.
Sesgos	SELECCIÓN: - <u>Generación de la secuencia de aleatorización:</u> No hay información sobre el tipo y proceso de aleatorización -> ALTO RIESGO SESGO - <u>Ocultación de la asignación:</u> El estudio utiliza doble ciego -> BAJO RIESGO SESGO REALIZACIÓN: El estudio utiliza doble ciego -> BAJO RIESGO SESGO DETECCIÓN: No se especifica si hay ciego del personal que analiza los resultados, pero utiliza doble ciego -> BAJO RIESGO DE SESGO DESGASTE: Hay un total de 44 pérdidas durante el estudio sin explicar claramente los motivos; y tampoco se hizo un análisis por intención de tratar -> ALTO RIESGO SESGO NOTIFICACIÓN: En la tabla de resultados del estudio aparecen todos los parámetros evaluados, tanto los que obtuvieron diferencias estadísticamente significativas como los que no -> BAJO RIESGO SESGO
Calidad evidencia	1-

Tabla 21: Tabla de síntesis de Rose MA, 2011

Referencia	<p><u>Cita bibliográfica:</u> Jerzynska J, Stelmach W, Balcerak J, Woicka-Kolejwa K, Rychlik B, Blauz A, et. all. Effect of Lactobacillus rhamnosus GG and vitamin D supplementation on the immunologic effectiveness of grass-specific sublingual immunotherapy in children with allergy. Allergy Asthma Proc [internet]. 2016; 37:324–334.</p> <p><u>Periodo:</u> De Marzo a Julio 2014</p>
Estudio	<p><u>Objetivos:</u> Comparar la eficacia clínica e inmunológica de la ITSL administrada sola y, evaluar la mejora de ésta al administrarlo junto con los adyuvantes siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - probióticos -> <i>L. rhamnosus GG</i> - suplementos de vitamina D <p>**Los tres grupos de SLIT fueron tratados una vez al día con una tableta ITSL de 5 gramineas como extracto estandarizado de pólenes (<i>Dactylis glomerata</i>, <i>Anthoxanthum odoratum</i>, <i>Lolium perenne</i>, <i>Poa pratensis</i>, <i>Phleum pratense</i>).</p> <p><u>Diseño:</u> Doble ciego, prospectivo, randomizado, control-placebo.</p> <p><u>Método enmascaramiento:</u> Doble ciego</p>
Población	<p><u>Procedencia:</u> Medical University of Lodz, Poland</p> <p><u>Nº Participantes:</u> 100 -> completan 82</p> <p><u>Características participantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad 5-12 años. - Niños con alergia al polen diagnosticada con un Prick Test o análisis de IgEs -> rinitis alérgica.
Intervención Comparación	<p><u>Intervención grupo experimental:</u></p> <p>75 participantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 25 en el grupo SLIT+ probiótico - 25 en el grupo SLIT+ vitD - 25 SLIT + placebo <p><u>Intervención grupo control:</u></p> <p>25 participantes: No aptos para inmunoterapia alérgica.</p> <p><u>Periodo de seguimiento:</u> 5 meses</p> <p><u>Pérdidas post-aleatorización:</u> 18 Participantes, repercutiendo en cada grupo de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20 participantes del estudio recibieron SLIT con probióticos - 24 niños recibieron SLIT y placebo - 21 participantes del estudio recibieron SLIT con vitamina D, - 17 participantes del estudio grupo de control
Resultados	<p><u>Magnitud del efecto (IC/p):</u></p> <p><u>Variable principal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - SCORE de síntomas y /o medicación, mejor respuesta en comparación con los demás grupos: MEDIANA (rango intercuartílico), solo del inicio <ul style="list-style-type: none"> - SLIT + placebo = 52.8 (36.4–79.4) - SLIT + probiótico 33.6 (25.3–47.0) -> (80% mejor respuesta a SLIT. Los síntomas y / o los puntajes de medicación fueron más bajos en niños del grupo de probióticos SLIT en comparación con niños del grupo de control con placebo). <p><u>Variables secundarias:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Función pulmonar: mejora significativa en FEV1 y FVC en ambos grupos en comparación con el grupo control. MEDIA (SD) <ul style="list-style-type: none"> - FEV1 % SLIT + placebo = 104.3 (10.7) - FEV1% SLIT + probiótico = 105.4 (15.6) - FVC % SLIT + placebo = 102.9 5.2 - FVC% SLIT + probiótico = 101.7 7.5 <p><u>Efectos adversos:</u> Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que fueron de leves a moderadas en severidad. Predominantemente locales en los grupos SLIT (versus grupo de control), como picazón sublingual (48% versus 16,1%).</p> <p>Eventos adversos posiblemente no asociados con el tratamiento SLIT (versus el grupo de control) fueron los siguientes: dolor de cabeza, 4,9% versus 4%; y dolor de estómago, 3,1% versus 5,2%</p>
Conclusiones	<p>Hubo reducción en la puntuación de síntomas-medicación y una mejoría en la función pulmonar en niños que recibieron SLIT en todos los grupos (suplementado con probióticos o vitamina D o placebo) comparados con aquellos que no recibieron tratamiento SLIT. Esta mejora de síntomas-medicación fue mayor en el grupo suplementado con probiótico, suponiendo un 80% de los buenos resultados.</p> <p>**Se podría concluir que estos efectos están relacionados con probióticos independientes de la SLIT, necesitando más investigación científica.</p> <p>**Se da evidencia directa de la eficacia de la suplementación con probióticos combinados con SLIT como tratamiento recomendado de la alergia al polen de pasto en los niños.</p>
Sesgos	<p><u>SELECCIÓN:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Generación Secuencia Aleatorización:</u> Se seleccionan aleatoriamente 100 casos de niños diagnosticados con asma, clínicamente estables -> BAJO RIESGO DE SESGO - <u>Ocultación de la Asignación:</u> La asignación en grupo con probiótico y grupo placebo es doble ciego -> BAJO RIESGO DE SESGO <p><u>REALIZACIÓN:</u> Enmascaramiento durante todo el ensayo, misma sistemática de seguimiento para todos los participantes de ambos grupos -> BAJO RIESGO SESGO</p> <p><u>DETECCIÓN:</u> Al ser doble ciego consideramos -> BAJO RIESGO DE SESGO</p>

	<p>DESGASTE: De 100-> 18 niños abandonaron durante la intervención. Tiene en cuenta el motivo de la pérdida de participantes: falta de adherencia al tratamiento -> RIESGO INDEFINIDO DE SESGO</p> <p>NOTIFICACIÓN: Se muestran todos los resultados, tanto lo significativos como los que no -> BAJO RIESGO DE SESGO</p>
Calidad evidencia	1+

Tabla 22: Tabla de síntesis de Jerzynska J, 2016

Referencia	<u>Cita bibliográfica:</u> Lue KH, Sun HL, Lu KH, Ku MS, Sheu JN, Chan HC, et al. A trial of adding <i>Lactobacillus johnsonii</i> EM1 to levocetirizine for treatment of perennial allergic rhinitis in children aged 7-12 years. Int J Pediatr Otorhinolaryngol [internet]. 2012; 76(7):994-1001. <u>Periodo:</u> No especificado
Estudio	<u>Objetivos:</u> Comparar la eficacia clínica de la levocetirizina con la de la levocetirizina más <i>Lactobacillus johnsonii</i> EM1, en el tratamiento de la rinitis alérgica perenne en niños. <u>Diseño:</u> Estudio aleatorizado, abierto y cruzado. <u>Método enmascaramiento:</u> Estudio abierto
Población	<u>Procedencia:</u> Taiwán <u>Nº Participantes:</u> 63 -> Completan 57 <u>Características participantes:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Edad: 7-12 años. - Habían tenido rinitis alérgica perenne moderada o severa, al menos durante 1 año. - Todos eran alérgicos al ácaro del polvo doméstico.
Intervención Comparación	<u>Grupo 1:</u> Levocetirizina más <i>Lactobacillus johnsonii</i> EM1 durante 12 semanas -> Levocetirizina las 12 semanas siguientes. -> 32 participantes -> completan 30 <u>Grupo 2:</u> Levocetirizina durante 12 semanas -> Levocetirizina más <i>Lactobacillus johnsonii</i> EM1 las 12 semanas siguientes. -> 31 participantes -> completan 27 <u>Periodo de seguimiento:</u> 24 semanas + los 7 días previos al inicio (donde empezaron ya el diario de síntomas), 1 visita cada 4 semanas <u>Pérdidas post-aleatorización:</u> 6 pacientes fueron excluidos porque sus reportes diarios no habían sido completados durante el periodo del tratamiento (2 del grupo 1 y 4 del grupo 2).
Resultados	<u>Magnitud del efecto (IC/p):</u> <u>Variable principal:</u> MEJORÍA CLÍNICA: <ul style="list-style-type: none"> - Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (PRQLQ). Incluye 23 ítems de 5 áreas: síntomas nasales, síntomas oculares, problemas prácticos, otros síntomas y limitación de actividades. -> Disminuyó significativamente en los dos grupos, sin diferencias significativas entre ambos (p=0,446). - Total symptom score (TSS). Incluye incluía: picor nasal, estornudos, rinorrea, congestión nasal, picor de garganta, tos, picor conjuntival, hiperemia conjuntival y lagrimeo; y se valoró mediante un diario de síntomas. -> Mejoría en ambos grupos la semana 4,8 (p<0,05) y la 12 (p<0,05). A partir de la semana 12 solo el grupo 2 mostró mejorías. <u>Variable(s) secundaria(s):</u> <ul style="list-style-type: none"> - Mejora de la función respiratoria: <ul style="list-style-type: none"> -> PEFR -> Mejoría significativa en ambos grupos las semanas 4, 12, 16 y 24 (p<0,001). Mayor eficacia en el grupo 1 las semanas 12, 16 y 20 (p<0,05) -> FVC y FEV1 -> Mejoraron en ambos grupos de la semana 8 a la 24 (p<0,05), sin diferencias significativas entre los grupos 1 y 2. - IgE -> No diferencias significativas - Proteína catiónica eosinofílica -> No diferencias significativas - Eosinófilos en sangre -> No diferencias significativas - Eosinófilos en frotis nasal -> Disminuyó significativamente en los 2 grupos, con diferencias significativas detectadas entre los grupos 1 y 2 en las semanas 16 y 24 (p<0,05). <u>Efectos adversos:</u> Ninguno reportado
Conclusiones	El tratamiento complementario de levocetirizina con <i>Lactobacillus johnsonii</i> EM1 aliviaba eficazmente los síntomas de la rinitis alérgica.
Sesgos	<u>SELECCIÓN:</u> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Generación de la secuencia de aleatorización:</u> los pacientes son sometidos a aleatorización -> BAJO RIESGO SESGO - <u>Ocultación de la asignación:</u> Se trata de un estudio abierto, sin ciegos -> ALTO RIESGO SESGO. <u>REALIZACIÓN:</u> No hay enmascaramiento ni de los participantes ni del personal del estudio -> ALTO RIESGO SESGO. <u>DETECCIÓN:</u> No hay enmascaramiento del personal del estudio, ni del resto de participantes -> ALTO RIESGO SESGO. <u>DESGASTE:</u> Hubo 6 pérdidas, con explicación del motivo (los propios pacientes no recogían sus síntomas en sus diarios) -> BAJO RIESGO SESGO. <u>NOTIFICACIÓN:</u> Se informan los resultados de todos los parámetros evaluados -> BAJO RIESGO SESGO.
Calidad evidencia	1-

Tabla 23: Tabla de síntesis de Lue KH, 2012

3. BIBLIOGRAFÍA DE ESTUDIOS EXCLUIDOS.

- Prescott SL, Wiltschut J, Taylor A, Westcott L, Jung W, Currie H, et al. Early markers of allergic disease in a primary prevention study using probiotics: 2.5-year follow-up phase. *Allergy*. 2020; 63(11):1481-90.
- Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001; 357: 1076-79.
 - Ivory K, Chambers SJ, Pin C, Prieto E, Arqués JL, Nicoletti C. Oral delivery of *Lactobacillus casei* Shirota modifies allergen-induced immune responses in allergic rhinitis. *Clinical and Experimental Allergy*. 2008; 38:1282–1289.
 - Kukkonen AK, Kuitunen M, Savilahti EI, Pelkonen A, Malmberg P, Mäkelä M. Airway inflammation in probiotic-treated children at 5 years. *Pediatr Allergy and Immunol*. 2011; 22: 249–251.
 - Lundelin K, Poussa T, Salminen S, Isolauri E. Long-term safety and efficacy of perinatal probiotic intervention: Evidence from a follow-up study of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. 2017; 28(2):170-175.
 - Zajac E, Adams AS, Turner JH. A Systematic Review and Meta-analysis of Probiotics for the Treatment of Allergic Rhinitis. 2015; 5(6): 524–532.
 - Lin J, Zhang Y, He C, Dai J. Probiotics supplementation in children with asthma: A systematic review and meta-analysis. 2018; 54(9):953-961.
 - Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. 2015; 70: 1356–1371.
 - Wei X, Jiang P, Liu J, Sun R, Zhu L. Association between probiotic supplementation and asthma incidence in infants: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Journal of Asthma*. 2019; 57:2, 167-178.
 - Vliagoftis H, Kouranos VH, Betsi G, Falagas ME. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials. 2008; 101(6):570-9.

4. Listado de siglas

- RA: Rinitis Alérgica
- RR: Riesgo Relativo
- ESPGHAN: La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.
- RS: Revisión Sistemática
- MA: Metaanálisis.
- SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- ERIM: Erasmus Research Institute of Management
- OR: Odds Ratio
- IC: Intervalo de Confianza
- PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis
- STLI: Sublingual Immunotherapy
- FVC: Capacidad Vital Forzada
- FEV1: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo.
- PEFR: Peak Expiratory Flow
- RQLQ: Rhinitis Quality of Life Questionnaire.
- LM: Leche Materna
- UFC: Unidad Formadora de Colonias
- LF19: Lactobacillus Paracassei F19
- SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis
- LAFTI: Lactobacillus Acidophilus.
- LC: Lactobacillus Casei
- LR: L. Rhamnosus
- C-ACT: Childhood Asthma Controll Test
- PAQL: Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire
- PAS: Paediatric Asthma Score
- SPT: Skin Prick Test
- DM: Diferencia de Medias
- DME: Diferencia de Medias Estimado
- ECAS: Ensayos Clínicos Aleatorizados