
PROBIÓTICOS EN PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA DERMATITIS ATÓPICA EN INFANTES CON RIESGO DE PADECERLA. METAANÁLISIS.

Oscar Darío Jaramillo-Rodríguez¹
Clara Helena González-Correa²

RESUMEN

Antecedentes: Los estudios reportan diferentes protocolos para evaluar el efecto de los probióticos en pacientes con alto riesgo de padecer dermatitis atópica, produciendo hallazgos conflictivos. Para dilucidar el efecto de su administración durante el embarazo, se realizó un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados doble ciego. **Métodos:** La búsqueda bibliográfica abarcó PubMed, ScienceDirect, Proquest y Ovid. Se usaron las palabras clave ATOPIC DERMATITIS AND PROBIOTICS. La variable de desenlace fue incidencia de dermatitis atópica. Para evaluar la calidad de los artículos se usó la escala de calidad metodológica de Cho & Bero. Para el análisis estadístico se utilizó RevMan 5.1 y el método de Mantel-Haenszel con modelos de efecto fijo y aleatorio. La heterogeneidad se evaluó mediante la prueba de X^2 y los sesgos de publicación se examinaron mediante el gráfico en embudo y la prueba estadística de Egger. **Resultados:** Se incluyeron siete estudios en la investigación en los cuales se analizaron 1237 infantes. Se encontró que el uso de probióticos durante el embarazo disminuye el riesgo de dermatitis atópica en los infantes con un Odds Ratio de 0,64 y con intervalos de confianza del 95% entre 0,50-0,82.

Palabras clave: dermatitis atópica, metaanálisis, probióticos, niños, embarazadas.

PROBIOTICS IN PRIMARY PREVENTION OF ATOPIC DERMATITIS IN INFANTS AT RISK OF SUFFERING IT. META-ANALYSIS

ABSTRACT

Background: Several studies have used different protocols to evaluate the effect of probiotics in patients at high risk of suffering atopic dermatitis, producing conflicting results. A meta-analysis of randomized double-blind clinical trials was conducted was to elucidate the effect of its use during pregnancy. **Methods:** The literature search included the PubMed, ScienceDirect, Proquest, and Ovid databases. The keywords were probiotics ATOPIC DERMATITIS and atopic dermatitis. PROBIOTICS. The outcome variable was the incidence of atopic dermatitis. The Cho and Bero scale was used to assess the methodological quality of the articles. For statistical analysis the RevMan 5.1 software and the Mantel-Haenszel test using fixed and randomized models were used. Calculations were performed by using the fixed and random effects models. Heterogeneity was examined using the X^2 test and publication bias was assessed by using the funnel plot and the Egger's statistical test. **Results:** Seven studies including 1,237 children were analyzed. It was found that the use of probiotics during pregnancy reduces the risk of atopic dermatitis in infants with an odds ratio of 0.64 and confidence intervals of 95% from 0.5 to 0.82.

Key words: atopic dermatitis, meta-analysis, probiotics, children, pregnant women.

¹ Estudiante XI semestre de Medicina, Universidad de Caldas, Miembro semillero de Bioimpedancia eléctrica SEMBIE.

² Coordinadora Semillero de Bioimpedancia Eléctrica, Magister en Nutrición Humana. Doctora en Ciencias Médicas. Universidad de Caldas, Facultad Ciencias para La salud.

Correspondencia: Correo electrónico: oscar.520721125@ucaldas.edu.co Dirección: Calle 65 N° 26 – 10. Oficina 203 Laboratorio de Valoración Nutricional - Edificio de laboratorios, Universidad de Caldas.

Este trabajo no recibió financiación externa a la Universidad

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una de las enfermedades inflamatorias de la piel más común en niños. Caracterizada por eritema, edema, prurito intenso, formación de costras y descamación, es de carácter crónico y presenta estadios agudos de exacerbación (1).

Antes de los años 60 el 2-3% de los niños escolarizados presentaban DA. Entre los años 60-70 esta cifra se incrementó a un 4-8% y a partir de los 80, alcanzó el 9-12% (2). Actualmente las estadísticas revelan una prevalencia infantil global de 10% a 20% y en los adultos de 1 a 3% (3). En nuestro país las cifras para el año 2010 se estimaron en un 10% (4).

Este aumento en la incidencia de DA ha ido en paralelo con el aumento de otras patologías que hacen parte de la llamada “marcha atópica”, como el asma y la rinoconjuntivitis. Alrededor de un 50% de los pacientes que presentaron DA presentan posteriormente asma (5, 6) y un 75% rinoconjuntivitis (6, 7).

La patogenia de la DA resulta ser muy compleja y no muy bien entendida, ya que involucra factores genéticos y ambientales, defectos en la permeabilidad de la piel y disregulación inmune (8).

Un 70% de los pacientes con DA tienen historia familiar de alergia (9), y se han descrito múltiples genes involucrados que pueden explicar algunos casos (10). Sin embargo, la genética no es suficiente para aclarar el rápido aumento de la prevalencia y la variación geográfica de la enfermedad, por lo cual los factores ambientales parecen jugar un importante rol en esta patología.

Una hipótesis menciona que altos estándares de higiene durante la temprana edad están asociados al desarrollo y aumento de enfermedades alérgicas. Esto se debe a que la ausencia de infecciones, las cuales son un punto clave en

la maduración del sistema inmune, lleva a un desbalance en la respuesta de linfocitos Th1/Th2 y subsecuentemente a un mayor riesgo para el desarrollo de enfermedades alérgicas y asma (11).

En 1998 Wold sugirió que además de una escasa exposición a infecciones víricas o bacterianas, un patrón alterado de colonización intestinal en la infancia puede llevar a intolerancia inmunológica (12). Además se sabe que la microbiota intestinal proporciona un estímulo importante al sistema inmune innato y adaptativo, y participa en la homeostasis metabólica e inmune (13).

Por lo cual es aceptable pensar que la DA puede ser tratada o prevenida por manipulación de la microbiota (14).

Los probióticos son definidos como microorganismos vivos que cuando son suministrados en dosis adecuadas, confieren un beneficio saludable al huésped (15) y existen evidencias de que ciertas cepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* pueden influir en la regulación del sistema inmune a través de diferentes caminos (16). Dichos mecanismos están relacionados con la estabilización de la barrera intestinal, aumento del moco intestinal, aumento de TGF- β (Th3) e incremento de la diferenciación Th1, todo lo cual puede resultar beneficioso en el manejo de la dermatitis atópica.

Debido a que la colonización y contacto del feto con la microbiota materna puede comenzar *in útero* (17) el uso de probióticos suministrados a las madres durante la etapa prenatal sería una interesante estrategia para manipular la microbiota de la madre y del infante, y de esta forma prevenir el desarrollo de algunas enfermedades entre ellas la DA.

Varios ensayos clínicos controlados han investigado el efecto de los probióticos en la prevención de la dermatitis atópica. Sin embargo, el uso de distintos protocolos dificulta la comparación entre los estudios. Algunos

autores, por ejemplo, los suministran en la etapa prenatal; otros en el período perinatal, directamente al niño, o indirectamente a través de la lactancia materna; otros en edades posteriores al período de lactancia, y finalmente algunos autores los suministran a niños mayores. La mayoría de metaanálisis mezcla los diferentes tipos de estudios con sus diversos protocolos, lo que hace difícil dilucidar cuál es la etapa en que la intervención tiene mayor impacto. Es por esto que, a diferencia de los estudios ya existentes, se quiso evaluar, mediante un nuevo metaanálisis, específicamente, el efecto de la administración temprana de los probióticos (embarazo y lactancia temprana) buscando darle a su uso, un enfoque más preventivo que curativo.

METODOLOGÍA

Estrategia de búsqueda

La información de los artículos fue obtenida a través de PubMed, ScienceDirect, Proquest y Ovid, y se usaron como palabras clave ATOPIC DERMATITIS AND PROBIOTICS. Adicionalmente, se realizaron búsquedas manuales en la bibliografía de las publicaciones encontradas y en búsquedas relacionadas. En dos artículos se debió contactar directamente a los autores para la consecución del texto.

La investigación se realizó entre marzo y abril de 2012, resultando 3036 artículos, entre revisiones, ensayos clínicos y metaanálisis.

A los artículos encontrados se les aplicaron los siguientes límites: a) publicaciones entre enero de 2008 y abril de 2012, b) artículos en inglés y español, c) publicaciones en revistas científicas, d) se eliminaron copias. Con estos límites quedaron preseleccionados 188 artículos, de los cuales se escogieron 29 que correspondían a ensayos clínicos aleatorizados controlados. De estos se excluyeron 11 por no ser relevantes para el estudio.

Los 18 estudios restantes fueron analizados y se incluyeron aquellos que cumplían con los siguientes criterios de inclusión: ensayos clínicos controlados aleatorizados doble ciego, ingestión de probióticos durante el embarazo, infantes de madres con historia personal o familiar en primer grado de enfermedad atópica, y artículos que reportaran la incidencia de DA en el infante como variable de desenlace. Se excluyeron estudios en los que se suministraban probióticos como tratamiento o como medida preventiva solo en infantes. Finalmente se incluyeron siete artículos. (Ver Figura 1).

Para evaluar la calidad de la información provista por los siete artículos seleccionados, los dos autores evaluaron de forma independiente cada estudio con la escala de calidad metodológica y de relevancia clínica de Cho & Bero. Esta escala había sido examinada frente a otras tres en el metaanálisis de Lee et al. (18), encontrando que era la más efectiva para evaluar consistencia y fiabilidad en este tipo de estudios. La concordancia de los resultados obtenidos al evaluar cada artículo fue medida mediante el test de Kappa. Las discrepancias encontradas fueron solucionadas mediante la discusión de los puntos en desacuerdo.

Posteriormente se extrajo la información pertinente de cada artículo, la cual fue resumida y mostrada en la Tabla 1. El principal parámetro a evaluar fue la incidencia de dermatitis atópica durante la infancia.

En uno (19) de los siete artículos se excluyeron 88 infantes que tenían madres sin antecedente de atopía. Otro estudio (20) dividió a los pacientes en tres grupos, placebo, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, para realizar el análisis estadístico se tomaron los dos grupos con probióticos como uno solo.

Para el análisis estadístico se usó la versión gratuita del software RevMan versión 5.1 de la colaboración Cochrane. Se utilizó el método de Mantel-Haenszel y los modelos de efecto fijo y

aleatorio, con el fin de saber si los resultados eran similares. La heterogeneidad se evaluó mediante la prueba de DerSimonian y Laird (X^2) como valor de $p < 0,10$. Para medir sesgos de publicación se realizó un gráfico en embudo y la prueba estadística de Egger (21).

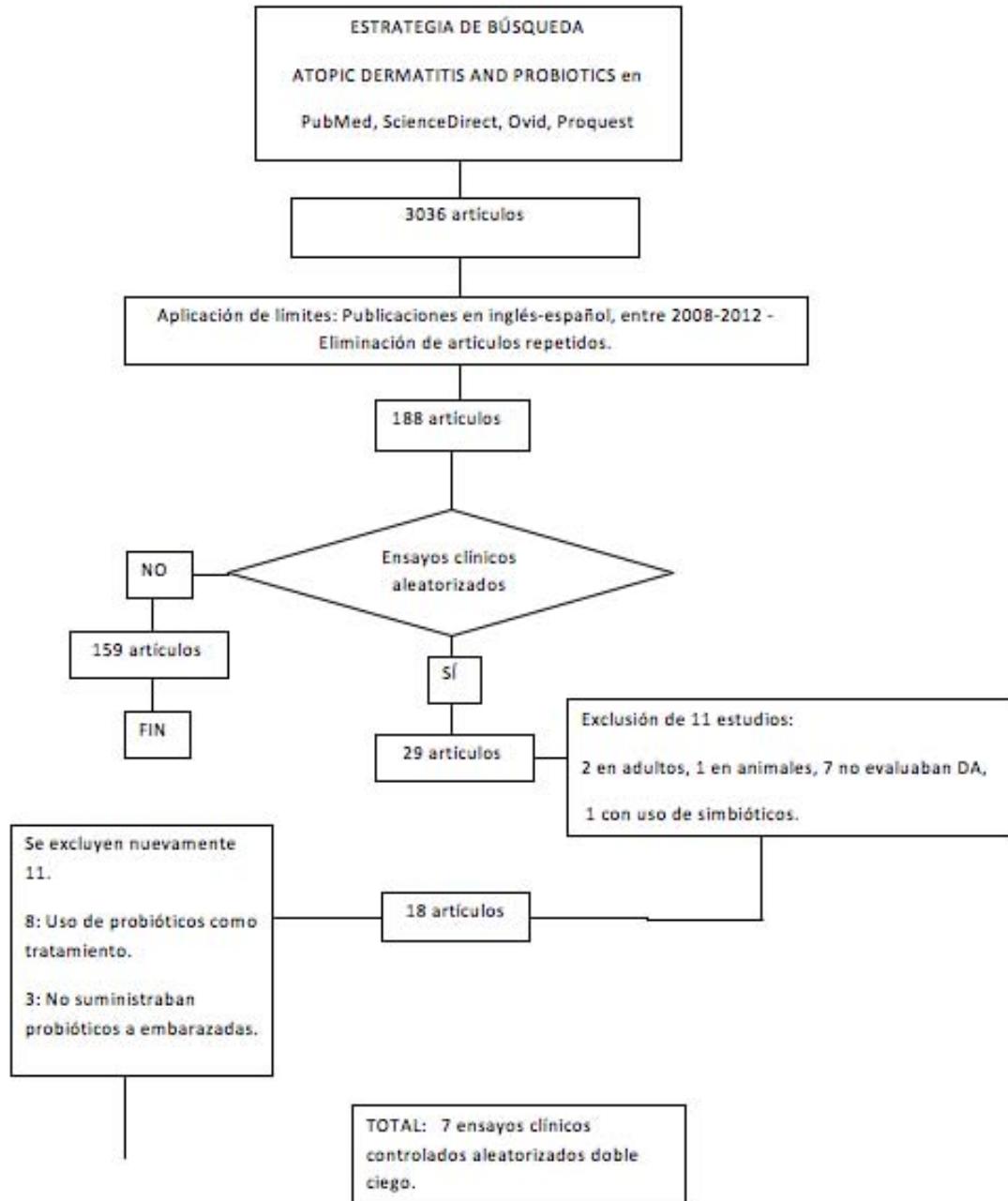


Figura 1. Flujograma del proceso de búsqueda y selección de publicaciones para el metaanálisis.

Tabla 1. Principales características de los artículos incluidos en el metaanálisis

Autor / Año	No. de pacientes	Suplemento prenatal (semanas)	Suplemento madres postparto (semanas)	Suplemento infantes (semanas)	Resultado a evaluar	Enfermos grupo probiótico vs placebo (%)	Resultados
Kopp et al (29) / 2008	105 madres 94 infantes	4-6	3	3	Incidencia acumulada de DA a los dos años	38% vs 31,8% p = 0,53	El suplemento con probióticos no altera la incidencia de DA, ni su severidad No se encontraron diferencias entre los grupos probióticos y placebo
Huurre et al. (25) / 2008	171 madres 140 infantes	24	6	0	Efecto de probióticos sobre la sensibilización de los infantes	9,7% vs 17,6% p = 0,131	Grupo LGG disminuyó incidencia de DA, no efecto en grupo Bb No se encontraron diferencias en la incidencia acumulada de DA
Wickens* et al. (20) / 2008	512 madres 436 infantes	3-6	6	24	Ocurrencia de DA a los dos años	LGG: 14,9% vs 27,4% p = 0,01 Bb: 24,2% vs 27,4% p = 0,64	Prevalencia e incidencia acumulada de DA disminuyó en el grupo probiótico En los grupos con historia familiar de atopía no hubo efecto sobre la DA No se encontraron diferencias en la incidencia acumulada de DA
Niers et al. (31) / 2009	156 madres 98 infantes	8	0	12	Incidencia acumulada de DA a los dos años	54% vs 68,5% p = 0,117	Prevalencia e incidencia acumulada de DA disminuyó en el grupo probiótico En los grupos con historia familiar de atopía no hubo efecto sobre la DA No se encontraron diferencias en la incidencia acumulada de DA
Kim et al. (32) - 2009	112 madres 68 infantes	4-8	3	3	Incidencia acumulada de DA al año de edad	36,4% vs 62,9% p = 0,029	Prevalencia e incidencia acumulada de DA disminuyó en el grupo probiótico En los grupos con historia familiar de atopía no hubo efecto sobre la DA No se encontraron diferencias en la incidencia acumulada de DA
Dotterud et al. (19)* / 2010	415 madres 191 infantes**	4	3	0	Ocurrencia de DA a los dos años de edad	30,4% vs 40,4% p = 0,152	Prevalencia e incidencia acumulada de DA disminuyó en el grupo probiótico En los grupos con historia familiar de atopía no hubo efecto sobre la DA No se encontraron diferencias en la incidencia acumulada de DA
Boyle et al. (33) / 2011	250 madres 210 infantes	4	0	0	Incidencia acumulada de DA durante el primer año	32% vs 42% p = 0,14	Prevalencia e incidencia acumulada de DA disminuyó en el grupo probiótico En los grupos con historia familiar de atopía no hubo efecto sobre la DA No se encontraron diferencias en la incidencia acumulada de DA

* Este ensayo clínico presenta dos grupos tratados con diferente probiótico, uno con LGG y otro con B. animalis subsp. lactis.

** La información mostrada en la Tabla es de los infantes que presentan madres con antecedente personal o familiar de atopía.
DA: Dermatitis Atópica. LGG: Lactobacillus rhamnosus GG. Bb: Bifidobacterium. UFC: Unidad Formadora de Colonia.

RESULTADOS

Se encontraron siete publicaciones para la prevención de DA en infantes mediante el suministro de probióticos en mujeres embarazadas con riesgo de alergia. La muestra final incluyó 1237 infantes que completaron los estudios.

Un resumen de las principales características de los estudios se encuentra en la Tabla 1, y las cepas de probióticos utilizadas con sus respectivas dosis se muestran en la Tabla 2.

Según la escala de calidad metodológica de Cho & Bero, seis de los siete artículos se ubicaron en el cuartil superior. La Tabla 3 muestra el resultado

de la concordancia utilizando el índice Kappa, inicialmente resultó un índice Kappa de 0,51 lo cual llevó a argumentar y a discutir cada uno de los puntos en desacuerdo, resultando posteriormente de 0,71 evidenciando un acuerdo sustancial entre los autores.

El tiempo promedio de consumo de probióticos durante el embarazo fueron los dos últimos meses. Solo en un artículo se suministró desde el tercer trimestre. Tres de los siete estudios continuaron el suministro de probióticos después del nacimiento, dos lo descontinuaron a infantes pero no a las madres, en uno se suspendió el consumo por parte de las madres pero no de los infantes, y el estudio restante suspendió la administración a ambos.

Tabla 2. Cepas probióticas usadas y dosis respectivas

AUTOR	PROBIÓTICOS	DOSIS
Kopp et al. (29)	<i>L. rhamnosus</i> GG	5 x 10 ⁹ UFC/2 x día
Huurre et al. (25)	<i>L. rhamnosus</i> GG + <i>B. lactis</i>	1 x 10 ¹⁰ UFC/día
Wickens et al. (20)	<i>L. rhamnosus</i> GG	6 x 10 ⁹ UFC/día
	<i>B. animalis subsp. lactis</i>	9 x 10 ⁹ UFC/día
Niers et al. (31)	<i>B. bifidum</i> W23 + <i>B. lactis</i> W58 + <i>L. lactis</i> W52	3 x 10 ⁹ UFC/día
Kim et al. (32)	<i>B. bifidum</i> BGN + <i>B. lactis</i> AD011 + <i>L. acidophilus</i> AD031	4,8 x 10 ⁹ UFC/día
Dotterud et al. (19)	<i>L. rhamnosus</i> GG	5 x 10 ¹⁰ UFC/día
	<i>B. animalis subsp. lactis</i>	5 x 10 ⁹ UFC/día
	<i>L. acidophilus</i>	5 x 10 ¹⁰ UFC/día
Boyle et al. (33)	<i>L. rhamnosus</i> GG	1,8 x 10 ¹⁰ UFC/día

Tabla 3. Calificación de calidad de los artículos seleccionados y relación entre los dos revisores

Autor / Fecha	Revisor 1	Revisor 2
Kopp / 2008	0,95	0,89
Huurre / 2008	0,63	0,69
Wickens / 2008	0,89	0,91
Niers / 2009	0,87	0,95
Kim / 2009	0,87	0,85
Dotterud / 2010	0,85	0,95
Boyle / 2011	0,89	0,79

Kappa = 0,71 (acuerdo sustancial).

En cuanto a los probióticos usados, se encuentra que cuatro de los estudios utilizaron una mezcla compuesta generalmente por *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y tres suministran un solo tipo de bacteria. La forma de administración en seis de los artículos fue a través de cápsulas en madres y disueltas en agua, leche materna o leche de fórmula en los infantes. Solamente en un artículo (19) fue suministrado en presentación de suspensión láctea.

Para examinar la consistencia de los resultados, los datos se analizaron bajo dos modelos: modelo

de efecto fijo y modelo de efecto aleatorio. Como se muestra en la Figura 2, no se encontraron discrepancias entre los resultados obtenidos bajo los dos métodos.

En la Figura 2 se muestran los resultados del análisis estadístico usando el método de Mantel-Haenszel y el modelo de efecto fijo y aleatorio. El OR total de AD fue 0,64 IC 95% (0,50-0,82), encontrando un efecto beneficioso en el uso de probióticos para la dermatitis atópica.

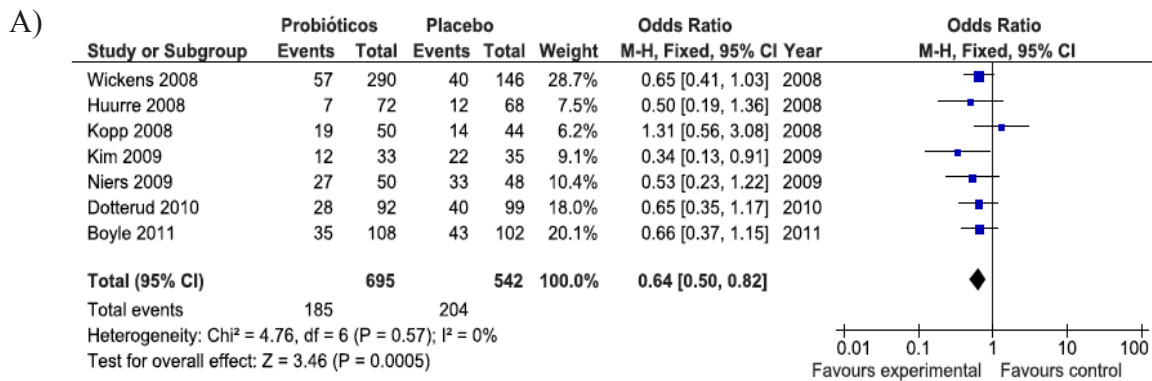


Figura 2. Forest Plot: Probióticos en la prevención de la Dermatitis Atópica.

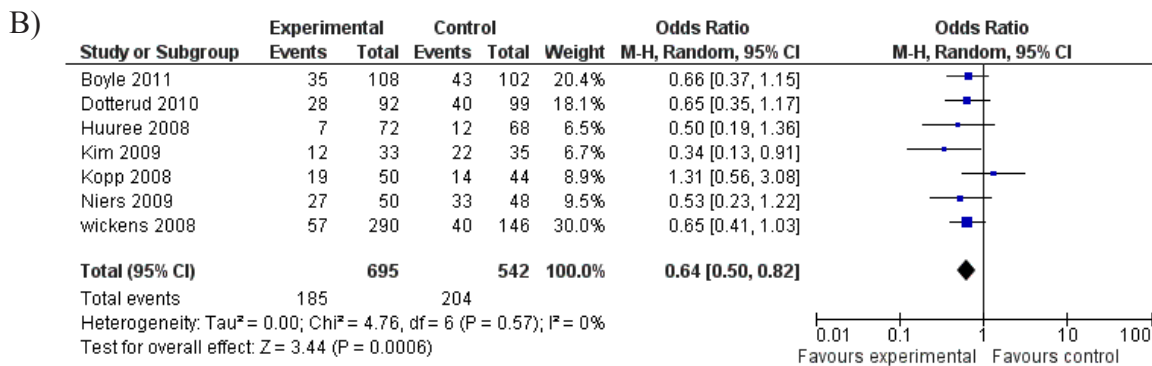


Figura 2. Forest Plot. Probióticos en la prevención de la DA

A) Forest plot usando el modelo de efecto fijo. B) Forest Plot usando modelo de efecto aleatorio

El gráfico en embudo de la Figura 3 sugiere la presencia de sesgos de publicación, pero debido a la dificultad que presenta su interpretación cuando existen pocos estudios y a su naturaleza

subjetiva, se complementó con la prueba de Egger, descartando la presencia de este tipo de sesgo $p = 0,65$.

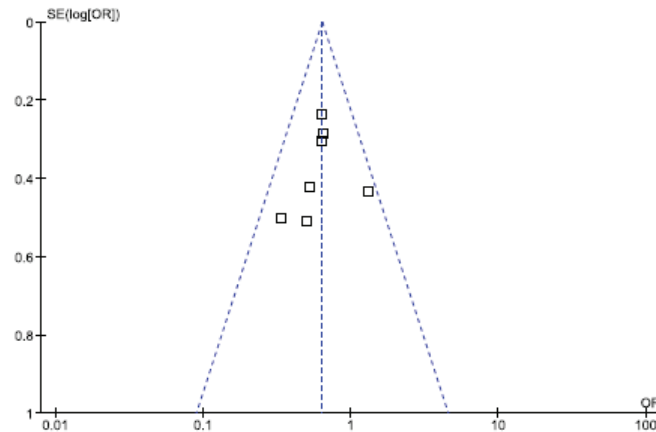


Figura 3. Funnel Plot. Probióticos en la prevención de la Dermatitis Atópica.

Figura 3. Funnel Plot. Probióticos en la prevención de la dermatitis atópica.

DISCUSIÓN

El interés por estudiar y modular la microbiota intestinal para obtener un beneficio se observa en el aumento progresivo de publicaciones sobre el tema. En varias revisiones se mencionan a los probióticos como una prometedora herramienta para modular esta flora y realizar intervenciones para la prevención y el tratamiento de diferentes patologías (22, 23).

En el presente estudio se seleccionaron siete ensayos clínicos aleatorizados doble ciego, en los cuales el suplemento con probióticos es brindado a madres de infantes con riesgo de DA. Una de las fortalezas del metaanálisis es su capacidad de recopilar datos y resolver resultados conflictivos que se presenten en la literatura científica. Así, en el análisis individual, solo dos de los siete estudios mostraron resultados estadísticamente significativos a favor de los probióticos, pero al analizar los datos en conjunto con una muestra

significativa, se encontró que los probióticos reducen en un 36% el riesgo de desarrollar DA cuando son administrados durante el embarazo.

El cómo se ejerce este efecto protector es aún incierto. Se sabe que además de la transmisión de genes o del paso de anticuerpos a través de la placenta, existe un factor materno que influencia el desarrollo del sistema inmune del feto (24).

Actualmente se han encontrado varios tipos de bacterias en el cordón umbilical, líquido amniótico, meconio y placenta sin ningún signo de inflamación, lo que sugiere que el feto, como se creía antes, no es estéril y que existe un flujo de bacterias comensales de madre a hijo (17). Es por esto que se ha sugerido que la modulación de la microbiota intestinal y vaginal causada por el consumo de probióticos podría beneficiar al infante. Adicionalmente, se ha encontrado un aumento de TGF β en el calostro y leche de madres que han recibido probióticos (25).

Otro estudio encuentra que los efectos benéficos se manifiestan con el hallazgo de niveles elevados de TGF β 1 e Inmunoglobulina A en la leche materna, niveles altos de INF gamma en el cordón umbilical y niveles bajos de CD 14 en el plasma del neonato (26).

Los hallazgos encontrados en esta investigación son consistentes con los de otros metaanálisis (18, 24, 27). Recientemente y durante el proceso de esta investigación, se publicó un nuevo metaanálisis (24) con un número mayor de ensayos clínicos para prevención de la DA. A pesar de tener las diferencias metodológicas los resultados obtenidos fueron similares a los de este estudio.

Una posible limitación del presente metaanálisis es que, a pesar de que las pruebas estadísticas mostraron que los estudios eran homogéneos y se podían combinar, aún existe un cierto grado de heterogeneidad en los protocolos debida a las cepas y dosis utilizadas, al tiempo de administración y a las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes.

En cuanto al uso de un solo tipo de probiótico versus el uso de una mezcla de estos microorganismos los estudios han resultado contradictorios (23). Un metaanálisis (27) menciona que solamente la monoterapia produce una reducción significativa del riesgo de DA ($p = 0,045$ vs $p = 0,204$), mientras que otro (24) encuentra que el uso de una mezcla tiene más ventajas que la monoterapia. Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Varias revisiones analizan en modelos experimentales y estudios *in vitro* los efectos que pueden tener diferentes cepas en la respuesta inmunológica (15, 28).

Factores adicionales que explicarían las discrepancias entre los estudios pueden ser el

número de familiares con atopía, el número de hermanos mayores y las características genéticas de cada país según se muestra en el estudio de Kopp et al. (29) quienes a pesar de usar un protocolo ya reportado en otro estudio (30), encontraron resultados disímiles.

Es recomendable la realización de estudios prospectivos a gran escala en donde se eviten los factores de confusión ya mencionados.

A diferencia de los metaanálisis reportados anteriormente y de más recientes (24) que mezclan estudios muy disímiles y en edades infantiles muy diferentes, este metaanálisis tuvo la intención de mostrar unos datos más depurados usando estudios con mayor homogeneidad y una edad de los infantes más limitada para obtener unos resultados más específicos.

El resultado de este estudio sugiere una posible utilidad de los probióticos en la gestación como una herramienta preventiva de salud pública, y un elemento prometedor para mitigar y disminuir la progresión de diferentes enfermedades en las que subyacen alteraciones en la colonización de la microbiota y por ende en la respuesta inmunológica.

CONCLUSIÓN

Los probióticos administrados a las madres durante el embarazo, podrían ser una herramienta útil en la prevención de la DA durante los primeros años de vida en niños con riesgo de padecerla. Sin embargo, se requieren estudios adicionales para establecer el tipo de cepa específica y las dosis necesarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shekariah T, Kalavala M, Alfaham M. Atopic dermatitis in children: a practical approach. *Paediatr Child Health*. 2011; 21(3):112-118.
2. Schultz Larsen F, Hanifin JM. Secular change in the occurrence of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl*. 1992; 176:7-12.
3. Hong S, Son DK, Lim WR, Kim SH, Kim H, Yum HY, Kwon H. The prevalence of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinitis and the comorbidity of allergic diseases in children. *Environ Health Toxicol*. 2012; 27:13.
4. Olmos C, Ramon K. Dermatitis Atópica ¿Qué hay de nuevo? *PRECOP SCP*. 2010; 9(1):16-24.
5. Lau S, Nickel R, Niggemann B, Gruber C, Sommerfeld C, Illi S, Kulig M, Forster J, Wahn U, Groeger M, Zepp F, Kamin W, Bieber I, Tacke U, Wahn V, Bauer CP, Bergmann R, Von Mutius E. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev*. 2002; 3(3):265-272.
6. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis--a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*. 2000; 55(3):240-245.
7. Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010; 30(3):269-280.
8. Ong PY, Boguniewicz M. Atopic Dermatitis. *Prim. Care*. 2008; 35(1):105-11.
9. Chan SK, Burrows NP. Atopic Dermatitis. *Medicine*. 2009; 37(5):242-245.
10. Cookson WO, Moffatt MF. The genetics of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin. Immunol*. 2002; 2:383-387.
11. Cabana MD, McKean M, Wong AR, Chao C, Caughey AB. Examining the hygiene hypothesis: the Trial of Infant Probiotic Supplementation. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007; 21(3):23-28.
12. Wold AE. The hygiene hypothesis revised: is the rising frequency of allergy due to changes in the intestinal flora? *Allergy*. 1998; 53:20-25.
13. Kaplan JL, Shi HN, Walker WA. The Role of Microbes in Developmental Immunologic Programming. [Review]. *Pediatr Res*. 2011; 69(6):465-472.
14. Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thij C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy*. 2007; 62(11):1223-1236.
15. Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol*. 2009; 44(1):26-46.
16. Prescott SL, Bjarkstaen B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(2):255-262.
17. Thum C, Cookson AL, Nutria DE, McNabb WC, Hodgkinson AJ, Dyer J, Roy NC. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutr*. 2012; 142(11):1921-8.
18. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121(1):116-121.e11.
19. Dotterud CK, Storro O, Johnsen R, Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol*. 2010; 163(3):616-623.
20. Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell E, Fitzharris P, Tannock GW, Purdie G, Crane J. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122(4):788-794.
21. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detect by a simple graphical test. *BMJ*. 1997; 315:629-634.

22. Hsieh MH, Versalovic J. The human microbiome and probiotics: implications for pediatrics. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2008; 38(10):309-327.
23. Chapman CMC, Gibson GR, Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? *Eur J Nutr*. 2011; 50(1):1-17.
24. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, Galeone C, Moja L, Bach JF, La Vecchia C. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology*. 2012; 23(3):402-414.
25. Huurre A, Laitinen K, Rautava S, Korkeamäki M, Isolauri E. Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38(8):1342-1348.
26. Prescott SL, Wickens K, Westcott L, Jung W, Currie H, Black PN, Stanley TV, Mitchell EA, Fitzharris P, Siebers R, Wu L, Crane J. Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* or *Bifidobacterium lactis* probiotics in pregnancy increases cord blood interferon-gamma and breast milk transforming growth factor-beta and immunoglobulin A detection. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38(10):1606-1614.
27. Doege K, Grajecki D, Zyriax BC, Detinkina E, Zu Eulenburg C, Buhling KJ. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood - a meta-analysis. *Br J Nutr*. 2012; 107(1):1-6.
28. Ozdemir O. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clin Exp Immunol*. 2010; 160(3):295-304.
29. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus GG* supplementation. *Pediatrics*. 2008; 121(4):850-856.
30. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001; 357(9262):1076-1079.
31. Niers L, Martin R, Rijkers G, Sengers F, Timmerman H, van Uden N, Smidt H, Kimpen J, Hoekstra M. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the Panda study). *Allergy*. 2009; 64(9):1349-1358.
32. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, Choi YO, Lee SY, Ahn KM, Ji GE. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009; 21(2):386-e393.
33. Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S, Licciardi PV, Robins-Browne RM, Mah LJ, Axelrad C, Moore S, Donath S, Carlin JB, Lahtinen SJ, Tang ML. *Lactobacillus GG* treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2011; 66(4):509-516.