



FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA

**MICROBIOTA INTESTINAL Y PROBIÓTICOS:
ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS
EN DERMATITIS ATÓPICA**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2024

Autor: Laura Díaz Albero

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: José Antonio Picó Monllor

ÍNDICE

RESUMEN	3
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 DERMATITIS ATÓPICA.....	5
1.1.1 DEFINICIÓN	5
1.1.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	5
1.1.3 FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA.....	7
1.1.4 TRATAMIENTO	11
1.2 INFLUENCIA MICROBIOTA INTESTINAL, EJE INTESTINO -PIEL	12
1.3 PROBIÓTICOS.....	16
1.3.1 DEFINICIÓN	16
1.3.2 CARACTERÍSTICAS	17
1.3.3 MECANISMO DE ACCIÓN. RELACIÓN CON ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DE LA PIEL, DERMATITIS ATÓPICA.....	17
2. OBJETIVOS	20
3. METODOLOGÍA.....	21
3.1 DISEÑO Y FUENTE DE OBTENCIÓN DE DATOS	21
3.2 TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN.....	21
3.3 SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....	22
4. RESULTADOS.....	24
4.1 MODULACIÓN DE LA DERMATITIS ATÓPICA	35
5. DISCUSIÓN	36
6. CONCLUSIÓN	40
7. BIBLIOGRAFIA	41

RESUMEN

Introducción: La dermatitis atópica es uno de los problemas dermatológicos más comunes. A pesar de ello, el tratamiento convencional presenta una serie de inconvenientes como efectos adversos significativos y respuestas subóptimas. Tras la evidencia de la existencia de una correlación entre la piel y el intestino, “eje-intestino-piel”, y la influencia de ésta en el desarrollo y gravedad de enfermedades inflamatorias de la piel como la DA, a través de desequilibrios en la microbiota intestinal, surge la hipótesis del uso de probióticos como posible estrategia terapéutica dada su capacidad de modulación del sistema inmunológico por medio de la regulación de la diversidad microbiana, evaluándose su eficacia mediante la reducción de la gravedad de esta patología.

Objetivos: Estudiar la eficacia terapéutica de la suplementación probiótica como tratamiento alternativo en la reducción de los síntomas y signos de la dermatitis atópica.

Material y métodos Se realiza una revisión bibliográfica con la finalidad de reunir evidencias científicas sobre el uso de probióticos en dermatitis atópica para su posterior estudio descriptivo y análisis crítico. Los datos se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía internet, de las bases de datos bibliográficos del ámbito de ciencias de la salud: MEDLINE (vía PubMed), Scopus, Embase y The Cochrane Library. La ecuación de búsqueda final se realizó mediante la utilización de los descriptores "*probiotics*", "*Dermatitis, Atopic*" y "*treatment outcome*" tras su búsqueda en el DeCS, la utilización de conectores booleanos y la aplicación del filtro "*clinical trial*".

Resultados: Se recuperaron un total de 220 artículos de los que, tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión establecidos se aceptaron 17 para su revisión detallada. Se evaluó la calidad de los diferentes estudios empleando la guía de estudios observacionales CONSORT, obteniendo una media de 18 puntos sobre un máximo de 25.

Conclusión: a pesar de algunas disconformidades y limitaciones metodológicas, la evidencia acumulada apoya de forma mayoritaria el uso de probióticos como una estrategia terapéutica eficaz en el tratamiento de la DA. Sin embargo, es necesario realizar más estudios con diseños robustos y metodologías transparentes para confirmar estos hallazgos y comprender mejor los mecanismos subyacentes.

Palabras clave: Microbiota intestinal, Dermatitis atópica, Eczema, Probióticos, Simbióticos, Suplementos alimenticios, eficacia, SCORAD.

ABSTRACT

Introduction: Atopic dermatitis is one of the most common dermatological problems. Despite this, conventional treatment presents a series of drawbacks such as significant adverse effects and suboptimal responses. Following the evidence of the existence of a correlation between the skin and the intestine, “gut-skin axis”, and the influence of this on the development and severity of inflammatory skin diseases such as AD, through imbalances in the intestinal microbiota, the hypothesis of the use of probiotics as a possible therapeutic strategy arises given its capacity to modulate the immune system through the regulation of microbial diversity, evaluating its effectiveness by reducing the severity of this pathology.

Objectives: To study the therapeutic efficacy of probiotic supplementation as an alternative treatment in reducing the symptoms and signs of atopic dermatitis.

Material and methods: A bibliographic review was carried out with the aim of gathering scientific evidence on the use of probiotics in atopic dermatitis for subsequent descriptive study and critical analysis. The data were obtained from direct consultation and access, via the Internet, to bibliographic databases in the field of health sciences: MEDLINE (via PubMed), Scopus, Embase and The Cochrane Library. The final search equation was carried out by using the descriptors "probiotics", "Dermatitis, Atopic" and “treatment outcome” after searching in the DeCS, the use of Boolean connectors and the application of the “clinical trial” filter.

Results: A total of 220 articles were recovered, of which, after applying the established inclusion and exclusion criteria, 17 were accepted for detailed review. The quality of the different studies was evaluated using the CONSORT observational studies guide, obtaining an average of 18 points out of a maximum of 25.

Conclusion: despite some disagreements and methodological limitations, the accumulated evidence mostly supports the use of probiotics as an effective therapeutic strategy in the treatment of AD. However, further studies with robust designs and transparent methodologies are needed to confirm these findings and better understand the underlying mechanisms

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DERMATITIS ATÓPICA

1.1.1 DEFINICIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria de la piel, no contagiosa y con evolución crónica caracterizada por la presencia de brotes en forma de lesiones ecematosas y picazón intensa en la que intervienen factores genéticos, inmunitarios y ambientales. Se trata de uno de los trastornos inflamatorios crónicos más comunes en bebés y niños¹ siendo el 50% de los casos diagnosticados durante el primer año de vida. Su incidencia ha experimentado un incremento notable llegando a duplicarse o triplicarse en las últimas décadas, afectando al 20% de los niños en todo el mundo².

1.1.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la mayoría de las situaciones, se producen períodos de exacerbación, en los cuales la enfermedad se agrava, seguidos de remisiones, en los que la piel mejora o los síntomas desaparecen por completo. El síntoma más común de DA es la picazón, creando de esta manera un círculo pernicioso de irritación, sequedad, rascado, inflamación y daño continuo a la piel que finaliza con la formación de placas liquenificadas. (Figura 1)

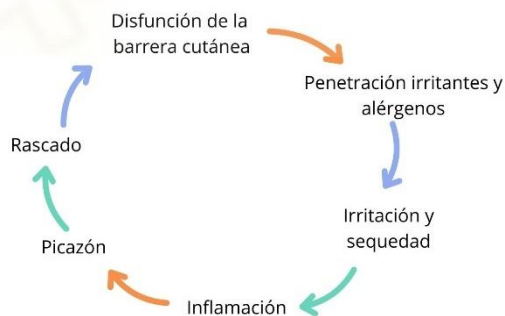


Figura 1: Ciclo de la DA

Las manifestaciones clínicas más recurrentes y características de esta patología son: prurito, eritema, descamación, xerosis (sequedad de la piel, mucosas y conjuntiva), exudación, queratosis y excoりaciones. (Figura 2 Figura 2: Ejemplo fotográficos de lesiones características de la DA. Figura 2: Ejemplo fotográficos de lesiones características de la DA.). Una de las complicaciones más frecuentes es la sobreinfección bacteriana, normalmente por

Staphylococcus aureus y la liquenificación. Esta serie de manifestaciones visibles conllevan a una común disminución de la calidad de vida del paciente como de los familiares.³



Figura 2: Ejemplo fotográfico de lesiones características de la DA.

1. Pityriasis alba⁴. 2. Prurigo nodular. 3. Queilitis descamativa⁵. 4. Eczema 5. Queratosis folicular.

Las principales manifestaciones clínicas se clasifican en tres variedades en función de la edad del paciente y la distribución de las lesiones cutáneas, además de variar en función de la raza o grupo étnico y la localización geográfica. (Figura 2). La dermatitis atópica del lactante es la fase que afecta principalmente entre los primeros meses de vida, caracterizada por la presencia de lesiones principalmente faciales además de en cuero cabelludo y orejas, con presencia de eczema agudo o subagudo con exudación, costras y descamación final.⁶ Entre los 2 y 10 años, la denominada dermatitis atópica del niño presenta manifestaciones menos exudativas, asociadas a prurito y la mayoría de las veces liquenificadas. Se presentan principalmente en la cara flexora de las extremidades, pudiendo desarrollar queilitis descamativa o pityriasis alba.

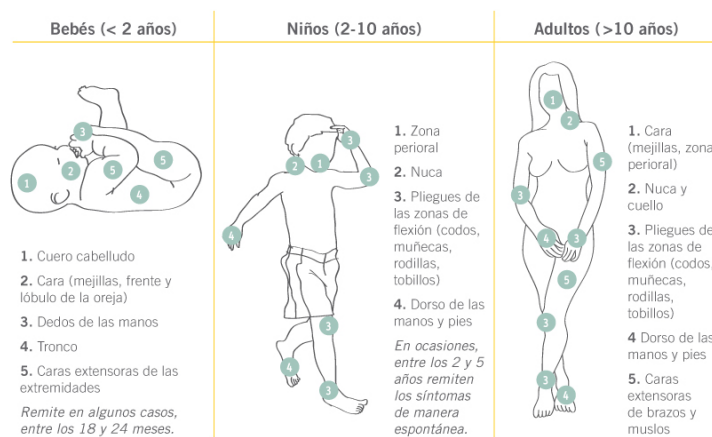


Figura 3: Zonas de lesiones comunes en función de la edad

En el caso de la dermatitis atópica del adulto, que se inicia pasados los 10 años, se caracteriza por la presencia de lesiones secas de forma predominante con placas de liquenificación, pudiendo presentar lesiones similares a la de los lactantes y engrosamiento cutáneo, además de manifestaciones como eczemas de manos, hiperlinealidad palmar, dishidrosis y prurigo nodular.⁷

Con frecuencia se asocia a niveles elevados de inmunoglobulina E (IgE), y al desarrollo de otras enfermedades alérgicas, como asma, alergias alimentarias y rinitis alérgica, lo que se conoce como la "marcha atópica". La dermatitis atópica se considera la primera manifestación en esta secuencia, ya que las alteraciones cutáneas que provoca podrían facilitar la entrada de sustancias alergénicas, contribuyendo al desarrollo de otras enfermedades alérgicas.⁸

En la valoración de la gravedad de la clínica, se emplean diversas escalas que permiten la clasificación de ésta midiendo la extensión de las áreas afectadas, la gravedad de las lesiones y los síntomas subjetivos del paciente. (

Tabla 1)

ESCALAS MÁS EMPLEADAS EN LA VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA DERMATITIS ATÓPICA
<p>Escala SCORAD⁹ (<i>Severity Scoring Atopic Dermatitis</i>) basada en la evaluación de la intensidad de las lesiones como la extensión del área afectada con carácter tanto objetivo (evaluaciones médicas) como subjetivo (por parte del paciente según los síntomas y molestias experimentadas). Esta permite clasificar como leve (0-14 puntos), moderada (15-40 puntos) o grave (>40 puntos).</p> <p>Escala EASI¹⁰ (<i>Eccema Area Severity Index</i>) basada en la intensidad de los signos clínicos: eritema, papulación/edema, excoiación y liquenificación en función de la zona del cuerpo afectada, usado para medir la extensión (área) y severidad.</p> <p>Escala IGA¹¹ (<i>Investigator Global Assessment</i>) es una escala que mide la afectación global, en un rango de 0 a 4 puntos teniendo en cuenta el eritema, la formación de pápulas y de exudados</p> <p>Escala DLQI¹² (<i>Dermatology Life Quality Index</i>) Evalúa el impacto de la dermatitis atópica respecto a los síntomas visibles de la piel, sentimientos, actividades diarias, trabajo y relaciones personales</p>

Tabla 1: Escalas empleadas en la valoración de la gravedad de la DA

1.1.3 FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

La dermatitis atópica presenta una fisiopatología compleja y multifactorial que aún no se comprende completamente. A pesar de la falta de un entendimiento pleno de la fisiopatología, numerosos estudios indican que la disfunción de la barrera cutánea y la

aumentando tanto la permeabilidad de la piel a sustancias exógenas como la pérdida trans-epidérmica de agua asociada a la pérdida de ceramidas. (Figura 5) Además, la carencia de filagrina se relaciona con la liberación de mediadores proinflamatorios, induciendo respuestas inflamatorias Th2-mediadas y aumentando el riesgo de desarrollo de secuenciación de enfermedades alérgicas, la denominada "marcha atópica". La filagrina, está vinculada genéticamente al gen FLG, que codifica la profilagrina. Las mutaciones en este gen, como R501X y 2282 del 4, se asocian con diversas patologías cutáneas como ictiosis vulgar, dermatitis atópica, dermatitis de contacto o alopecia areata y patologías extracutáneas como asma, rinitis alérgica o diabetes mellitus tipo 2. ¹⁴

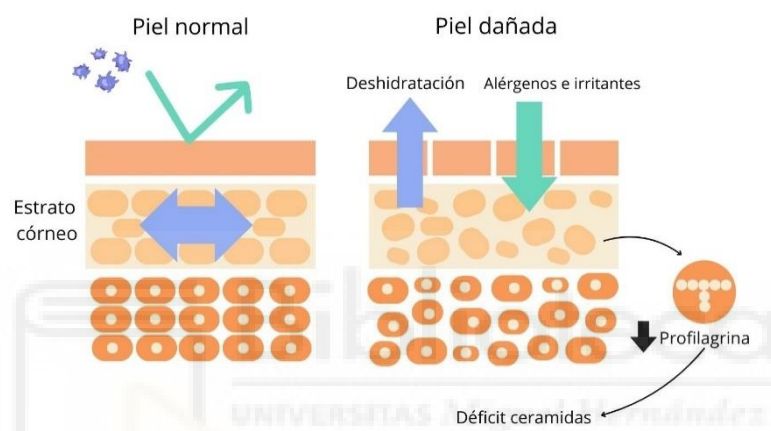


Figura 5: Disfunción de la barrera cutánea. Diferencias entre una piel sana y una piel dañada

En el contexto de la dermatitis atópica (DA), las mutaciones en el gen que codifica la profilagrina no solo aumentan el riesgo de desarrollar DA, sino que también influyen en la gravedad de la enfermedad, siendo este el principal factor genético conocido. Los pacientes portadores de mutaciones en FLG muestran características clínicas distintivas en el desarrollo de la DA como; mayor gravedad, inicio temprano, continuidad en la edad adulta, aumento del pH, mayor producción de IL-1 β y una mayor incidencia de complicaciones, como el eczema herpético.¹⁵ Las mutaciones en FLG representan la causa principal de su disfunción, aunque se ha evidenciado que dichas mutaciones son necesarias pero no representan un requisito suficiente para desencadenar DA.¹⁶

Cuando se produce esta disfunción, se desencadena sequedad en la piel y un aumento en la permeabilidad de ésta facilitando la introducción de múltiples alérgenos, irritantes ambientales y gérmenes, activando el sistema de defensa cutánea y provocando

inflamación. Esto resulta en irritación, picazón y rascado de la piel, aumentado así el daño y el riesgo de sobreinfección. (Figura 5)

Disfunción inmunológica

El sistema inmunológico en personas con DA presenta una serie de alteraciones que contribuyen al desarrollo y la persistencia de la enfermedad, caracterizadas por un desequilibrio de la respuesta inmune facilitando la reacción con antígenos ambientales. Tras el contacto con diversos alérgenos, se produce una respuesta inmune distorsionada con predominio de respuesta Th2⁷ dándose una sobreproducción de interleucinas inflamatorias IL-4, IL-5, e IL-13 promoviendo un aumento de inmunoglobulina E (IgE) sérica y de la manifestación de células presentadoras de antígeno (APC) para su interacción con linfocitos T cooperadores, ampliándose así la respuesta inflamatoria y exacerbando la inflamación cutánea.¹⁷ (Figura 6). IL-4 e IL-13 reprimen la expresión de genes asociados con la barrera cutánea, como el ya nombrado gen FLG (filagrina), cuya disminución contribuye a la disfunción de la barrera estableciéndose así un puente de unión entre la alteración inmunológica y el trastorno de la función barrera.

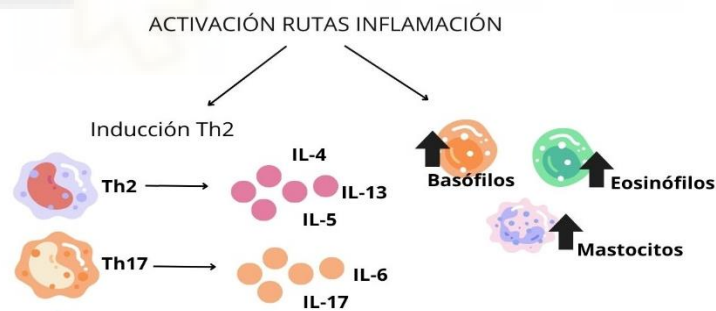


Figura 6: Mecanismo de la DA. Activación de la ruta de inflamación

Dicho aumento de producción de IgE por sobreestimulación de la respuesta Th2, se muestra hasta en un 80% de los pacientes con DA lo que conlleva a una mayor unión a mastocitos y por ende una mayor desgranulación y liberación de moléculas inflamatorias como histamina, triptasa, leucotrienos y prostaglandinas. En estadios más avanzados de la enfermedad y en lesiones cutáneas crónicas, se observa un incremento leve en la participación de linfocitos T tipo 17 (Th17) con efectos proinflamatorios, ya sea a través de la

interleucina-17 (IL-17) o de los linfocitos T tipo 1 (Th1), que mediante la liberación de interferón gamma (IFN- γ) favorecen la cronificación y la migración de células inflamatorias.¹⁸

1.1.4 TRATAMIENTO

El tratamiento de la dermatitis atópica (DA) varía de acuerdo con la gravedad de los síntomas y los requerimientos individuales del paciente. A pesar de la existencia de diversas opciones terapéuticas disponibles, ninguna de ellas es completamente efectiva y puede llegar a presentar limitaciones significativas, además de ser tratamientos sintomáticos que no consiguen abordar la causa subyacente de la enfermedad.

En un primer escalón encontramos las medidas no farmacológicas, centradas en el cuidado de la piel y en la identificación y evitación de los desencadenantes que lo causan, sin embargo, pueden no ser suficientes en el control de los síntomas. Estas medidas suelen implicar una hidratación adecuada, la evitación del uso de ropa de lana o fibras sintéticas que causen picor, el control de los cambios de temperatura y de la humedad, la evitación de jabones irritantes o la realización de baños con agua tibia.

Cuando no existe un control sintomático, el procedimiento habitual de la DA implica el tratamiento farmacológico con la finalidad de remitir la sintomatología aumentando así la calidad de vida del paciente. Los antihistamínicos como hidroxicina (Atarax) y polaramine son los más efectivos en el tratamiento del prurito asociado, sin embargo, pueden causar somnolencia como efecto secundario además de presentar un uso controvertido al no existir ensayos clínicos concluyentes. Los corticosteroides tópicos, considerados altamente efectivos y siendo el tratamiento más empleado en esta patología, conllevan una alta incidencia de efectos adversos produciendo alteraciones de la morfología de la piel¹⁹, incluso, el uso prolongado podría desencadenar brotes de DA en determinados pacientes¹. Como tratamiento de segunda línea, los inhibidores de la calcineurina como tacrolimus y pimecrolimus, son una gran opción pudiendo ser administrados durante periodos más largos. No obstante, se ha recalado el riesgo asociado con la exposición a la luz solar, alertándose sobre una posible asociación con el desarrollo de cáncer de piel o linfomas.²⁰

En relación con los tratamientos sistémicos, los corticoides sistémicos se emplean en casos graves y resistentes al tratamiento tópico, siguiendo ciclos cortos. Los inmunomoduladores como ciclosporina, azatioprina y metotrexato se pueden emplear, no obstante, su uso está limitado por los posibles riesgos asociados de infecciones o desarrollo

de neoplasias. La ciclosporina A es el de elección en la edad pediátrica,²¹ a pesar de que su uso no es recomendado en este rango de edad debido a su frecuencia de exacerbación del cuadro.²²

Los agentes biológicos, como el anticuerpo monoclonal Dupilumab, ofrecen una alternativa terapéutica con gran eficacia y menor toxicidad a diferencia de otras terapias sistémicas. Estos actúan inhibiendo el estímulo de las inmunoglobulinas sobre los linfocitos cooperadores, lo que ayuda a controlar los síntomas de la dermatitis atópica.

Por último, la fototerapia UVB de banda ancha se considera una opción terapéutica adecuada, especialmente como tratamiento adyuvante en pacientes cortico-dependientes o en aquellos con dermatitis atópica grave que no han respondido a otras terapias convencionales. Sin embargo, se debe tener precaución y no se aconseja su uso en niños menores de 12 años.

La sobreinfección bacteriana es común en la dermatitis atópica, agravando los síntomas y provocando áreas de exudación y costras. En caso de evidencia clínica de infección, se emplean antibióticos tópicos como la mupirocina, la retapamulina y el ácido fusídico tratando de evitar un uso excesivo debido a su rápida generación de resistencia.

Pese a los avances realizados recientemente, la dermatitis atópica sigue siendo una enfermedad sin remisión y con un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Debido a los efectos secundarios, las recaídas y las respuestas subóptimas asociadas a los tratamientos convencionales se están explorando constantemente nuevas estrategias terapéuticas. Como es el caso de enfoques basados en el uso tópico de compuestos con propiedades bactericidas, como el ozono²³ o la modulación de la disbiosis intestinal debido al vínculo existente entre el microbioma intestinal y la dermatitis atópica.

1.2 INFLUENCIA MICROBIOTA INTESTINAL, EJE INTESTINO -PIEL

La microbiota intestinal se refiere a la comunidad de microorganismos que habitan en el tracto gastrointestinal. Ésta además de contribuir al correcto funcionamiento intestinal al garantizar un pH apropiado, una peristalsis y un ritmo regular de evacuación adecuado, ejerce funciones esenciales en el organismo entre las cuales se incluye la producción de moléculas antimicrobianas y la defensa contra patógenos, la digestión y metabolismo de vitaminas y nutrientes esenciales, la preservación de la barrera intestinal, el equilibrio

energético, la neutralización de toxinas y la modulación del sistema inmunitario y nervioso. Se encuentra compuesta por virus, hongos y bacterias siendo estas últimas las más abundantes. Las cepas bacterianas más comunes pertenecen a los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, aunque también se encuentran representadas otras como *Proteobacteria* y *Actinobacteria*.²⁴

Su formación inicia en el tracto gastrointestinal tras el nacimiento, viéndose influenciada por los microorganismos obtenidos tras el contacto durante el parto como en la lactancia materna, la cual proporciona nutrientes que favorecen el crecimiento de bacterias beneficiosas como Bifidobacterias.²⁵ Una colonización bacteriana inicial adecuada es esencial para el desarrollo y la maduración del sistema inmunológico, así como para el equilibrio entre su respuesta innata y adaptativa, asegurando una adecuada tolerancia inmunológica y una respuesta inflamatoria equilibrada.

La composición de ésta puede variar significativamente entre individuos. La dieta, el entorno, la exposición a antibióticos y otros factores pueden influir en la diversidad y abundancia de las especies bacterianas en el intestino. Un microbioma intestinal diverso y equilibrado se asocia generalmente con una mejor salud.²⁶

El intestino representa la parte más amplia del sistema inmunitario recibiendo la gran mayoría de antígenos, procedentes de alimentos y bacterias comensales.²⁷ El sistema inmunológico gastrointestinal se compone de la barrera intestinal, la lámina propia y el tejido linfoide asociado (GALT) en el que la microbiota intestinal juega una labor clave en la protección contra la colonización de agentes patógenos²⁸ y en la regulación del propio sistema. Esta regulación incluye la diferenciación de los linfocitos T cooperadores, el equilibrio de las respuestas celulares Th1 y Th2, la elaboración de citocinas antiinflamatorias y de inmunoglobulinas y la generación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que modulan las células T reguladoras (Th-17 y Treg).

Es por ello por lo que alteraciones en los mecanismos de defensa gastrointestinal, así como desequilibrios anatómicos o fisiológicos, pueden resultar en un aumento en el número de bacterias y una consiguiente alteración de la diversidad de esta. Estos desequilibrios en la microbiota, denominados disbiosis, conducen a numerosas anomalías como la alteración de la peristalsis intestinal, alteraciones en la digestión y la absorción, alteraciones en la producción o el metabolismo de las vitaminas y la destrucción de la barrera intestinal,

permitiendo la entrada de toxinas, antígenos y microorganismos al torrente sanguíneo y tejidos circundantes con la consiguiente estimulación excesiva del sistema inmunológico. Estos han sido asociados con diversas afecciones, como trastornos gastrointestinales, alergias, obesidad y enfermedades autoinmunes pues la microbiota intestinal no sólo afecta directamente al intestino, sino que también afecta potencialmente la fisiología normal y la homeostasis de otros órganos.

En los últimos años, se ha estudiado la estrecha conexión bidireccional entre el sistema gastrointestinal y la piel, conocido como eje intestino-piel.²⁹ Los científicos proponen que el eje intestino-piel forma parte del eje intestino-cerebro-piel, y que las células del intestino, el cerebro y la piel derivan de la misma capa germinal.³⁰ Afirman que la regulación del sistema inmunológico está dominada principalmente por la microbiota intestinal por lo que una disfunción y un desequilibrio en esta ejercen un efecto intermediario en enfermedades inflamatorias de la piel.³¹ (Figura 7)

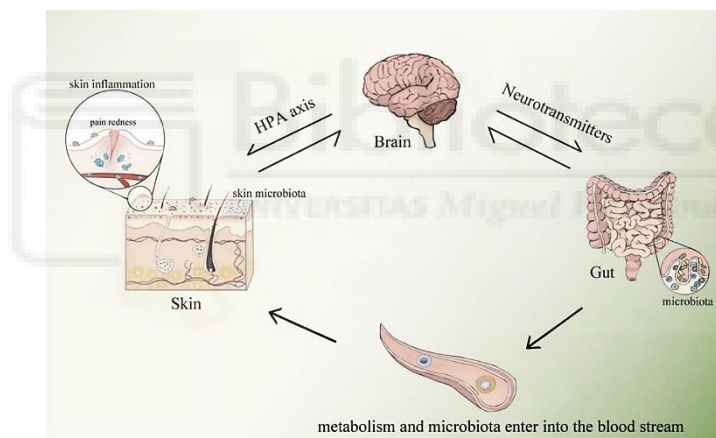


Figura 7: Relación eje intestino-cerebro-piel²⁹

Esta relación se evidencia en la presencia simultánea de trastornos gastrointestinales en diversas afecciones cutáneas, así como en el aumento del sobrecrecimiento de microbiota patógena que agrava las enfermedades dermatológicas. Además, se ha observado que la restauración de la microbiota intestinal mediante el uso de probióticos, prebióticos y trasplante fecal puede conducir a mejoras significativas en las manifestaciones cutáneas.^{32,33}

En el caso de la dermatitis atópica, estudios recientes muestran una alteración de la microbiota intestinal, caracterizada por una disminución de *Bifidobacterium* y *Bacteroides*, un aumento de *Enterobacteriaceae* y *Clostridium difficile* y una disminución en la diversidad

del microbioma, lo que resulta en una actividad inmune inadecuada, específicamente hacia la célula T colaboradora 2 (Th2), respuesta característica de la fisiopatología de la DA.³⁴ (Figura 8)

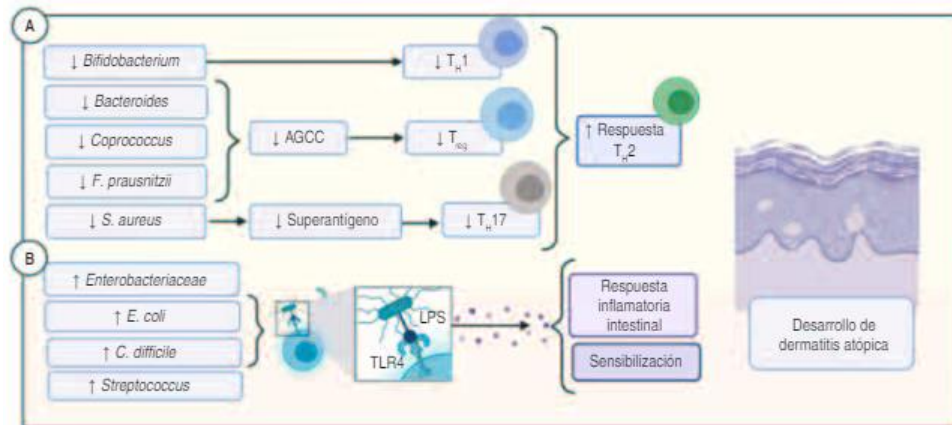


Figura 8: Alteración de la microbiota intestinal, alteración actividad inmune

AGCC = ácidos grasos de cadena corta, TH1 = célula T cooperadora 1, TH2 = célula T cooperadora 2, TH17 = célula T cooperadora 17, Treg: célula T reguladora, LPS = lipopolisacáridos, TLR4 = receptor 4 tipo toll.

Con relación a ello, se ha demostrado que los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), metabolitos obtenidos tras la fermentación anaeróbica de carbohidratos no digeribles por parte del microbioma intestinal, como el ácido acético, propiónico y butírico, se encuentran disminuidos. Estos desempeñan diversas funciones cruciales entre las cuales destaca un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador, el mantenimiento de la integridad epitelial y de la capa mucosa al aumentar la expresión de uniones estrechas y la secreción de péptidos antimicrobianos y ejercer como fuentes de energía para las células intestinales. Dicha disminución se encuentra relacionada con la disminución en la diversidad de microbios en el lumen intestinal, puesto que hay especialmente disminución de las bacterias productoras de AGCC (*Bifidobacterium*, *Blautia*, *Coprococcus*, *F. prausnitzii*, *Eubacterium* y *Propionibacterium*), lo que conlleva a una permeabilidad intestinal alterada, con la consiguiente penetración de toxinas a través del epitelio intestinal donde son fagocitados por parte de macrófagos causando una activación de respuesta Th2, ya aumentada, en circulación sistémica dando lugar a los signos y síntomas característicos de la dermatitis. (Figura 9)

Esta disminución de producción de ácidos grasos de cadena corta provoca una disminución de las células Treg así como una disminución en su respuesta antiinflamatoria a la hora de producir (IL-10).³⁵

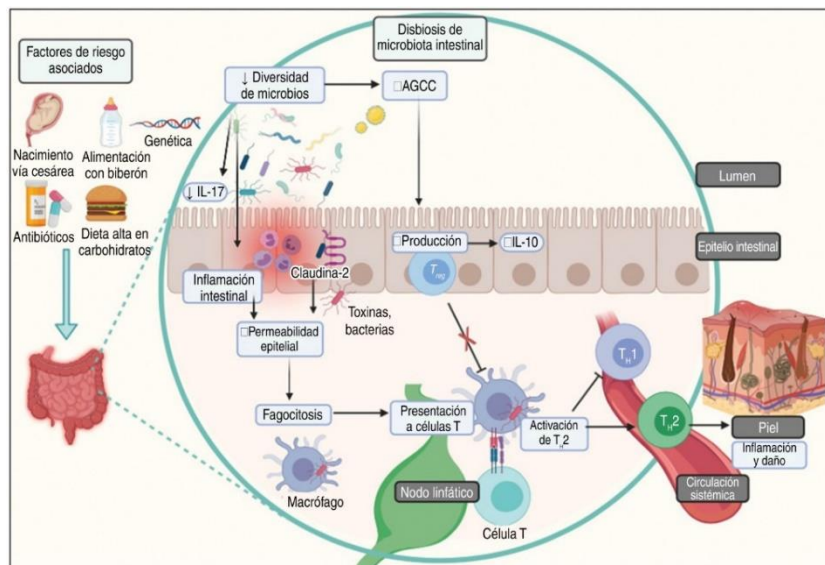


Figura 9: Modulación de la microbiota intestinal y la inflamación de la piel. Relación intestino-cerebro-piel
 AGCC = ácidos grasos de cadena corta, TH1 = célula T cooperadora 1, TH2 = célula T cooperadora 2, Treg = célula T reguladora, LPS = lipopolisacáridos, IL-10: interleucina-10

1.3 PROBIÓTICOS

1.3.1 DEFINICIÓN

Los probióticos, cuyo nombre deriva del griego "pro", que significa 'a favor', y "biotikos", que se traduce como 'la vida', son microorganismos vivos que, cuando se consumen en cantidades adecuadas, ofrecen beneficios para la salud más allá de su valor nutricional, según la definición establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2001.³⁶

Se ha demostrado que los probióticos tienen efectos beneficiosos en múltiples áreas como en la prevención de la diarrea inducida por el uso de antibióticos, en el tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable, en la mejora del tránsito intestinal, en el tratamiento de las alergias, en la prevención de infecciones del tracto urinario, en la erradicación de la bacteria *Helicobacter pylori*, en el refuerzo del sistema inmunológico e incluso en el apoyo a la salud mental, incluyendo la reducción de estrés y ansiedad.³⁷

Aunque existen numerosas bacterias en la naturaleza, solo unas pocas pueden considerarse probióticas. Estas bacterias pertenecen a cuatro géneros: lactobacilos, bifidobacterias, estreptococos y lactococos, y engloban una amplia variedad de especies y cepas. Cada cepa tiene propiedades específicas, por lo que no hay un probiótico universal. Para cada problema de salud, se debe seleccionar una cepa probada y demostradamente

eficaz. Es fundamental considerar que los efectos de los probióticos pueden diferir según el tipo de microorganismo empleado, la dosis administrada, la duración del tratamiento y las particularidades individuales de cada individuo.

1.3.2 CARACTERÍSTICAS

Para que ciertos microorganismos puedan ser considerados probióticos, deben cumplir con ciertas características esenciales que deben mantenerse invariables. Es crucial que la cepa esté claramente identificada, lo que implica conocer la especie específica del microorganismo, debe ser inocuo, es decir, carecer de factores de virulencia que puedan causar daño al organismo huésped. También es importante que no tenga la capacidad de producir metabolitos indeseables que puedan ser perjudiciales para la salud. Los probióticos deben mostrar tolerancia a las condiciones del entorno donde ejercen sus efectos beneficiosos, lo que garantiza su supervivencia y actividad en el cuerpo humano. Por último, es fundamental que hayan sido objeto de estudios en humanos que confirmen su eficacia en la promoción de la salud y el bienestar.

Para que sean efectivos, es crucial que cumplan con ciertos requisitos de viabilidad. Deben mantenerse activos en el producto en el que se incluyen, lo que garantiza su eficacia durante el almacenamiento y el consumo. Además, deben ser capaces de sobrevivir al paso por el tracto gastrointestinal, resistiendo las condiciones adversas del estómago y el intestino para llegar al lugar donde ejercen su función. Finalmente, es fundamental que puedan implantarse correctamente en el intestino y mantenerse vivos y funcionalmente activos una vez allí.

1.3.3 MECANISMO DE ACCIÓN. RELACIÓN CON ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DE LA PIEL, DERMATITIS ATÓPICA

Los probióticos, según su definición, contribuyen al mantenimiento saludable de la microbiota intestinal, lo que permite que esta cumpla eficazmente sus funciones inmunomoduladoras, así como la generación de productos metabólicos específicos, como ácidos grasos de cadena corta, y la comunicación con las células de nuestro cuerpo mediante señales químicas. A través de estas acciones, que promueven el reequilibrio y la salud de la microbiota intestinal, los probióticos ejercen la mayoría de sus efectos beneficiosos. Principalmente, actúan a nivel intestinal, donde interactúan con las células epiteliales y las células inmunitarias presentes en la mucosa gastrointestinal.

Una de las formas en que los probióticos influyen en el sistema inmunitario es mediante la modulación de la respuesta inmunitaria promoviendo un equilibrio entre las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, regulándose así la actividad de las células dendríticas (DC). Por consiguiente, los probióticos actúan como un adyuvante no específico de la respuesta inmune innata

Los probióticos ejercen sus efectos inmunomoduladores equilibrando la respuesta inmune Th1/Th2. Por una parte, estimulan la respuesta Th1 ante la presencia de citocinas antiinflamatorias, como IL-10 y TGF- β e disminuyen la respuesta Th2, a través de la secreción de diferentes citoquinas, característica de las reacciones alérgicas que inducen la producción de IgE y la posterior desgranulación de mastocitos y basófilos que contribuyen a la inflamación y los síntomas característicos de las enfermedades alérgicas. Por otro lado, inducen la diferenciación y proliferación de células Tregs mediante la inducción de células CD4+ Foxp3+ y CD103+DC en presencia de IL-2 y TGF- β . Las células Treg representan una subpoblación de células T especializada que determina el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria y regula el equilibrio Th1 y Th2. Por lo que en líneas generales modulan negativamente la síntesis de IgE y reducen las reacciones alérgicas.³⁸

Los probióticos han emergido como una herramienta prometedora en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, como el acné, la dermatitis atópica y la psoriasis, debido a su capacidad para influir positivamente en la salud intestinal y modular la respuesta inmune del cuerpo. Estos son capaces de reducir la producción de citocinas proinflamatorias y fortalecer la barrera cutánea al aumentar la producción de péptidos antimicrobianos y mejorar la función de las células epiteliales, evidenciando así la conexión entre la piel y el intestino.³⁹

En el caso específico de la dermatitis atópica, los probióticos juegan un papel crucial en la inhibición de las células Th2, un componente central de la inflamación característica de esta enfermedad. Diferentes estudios han revelado que los probióticos al mejorar la proporción Th1/Th2 e incrementar la expresión de IL-10 y células T reguladoras contrarrestan la respuesta inflamatoria que media el daño a la barrera cutánea.⁴⁰ Además, los probióticos promueven la secreción de una variedad de metabolitos y neurotransmisores (AGCC, fenólicos, 5-HT, triptófano, etc.) que modifican la permeabilidad de la mucosa

intestinal, reduciendo la entrada de sustancias nocivas al sistema circulatorio que puedan llegar a afectar la función de la barrera cutánea.⁴¹

Dada la relación establecida entre la disfunción de la barrera intestinal, la alteración en la composición de la microbiota intestinal y la dermatitis atópica (DA), surge la hipótesis de que la modulación de la microbiota mediante probióticos podría representar una estrategia terapéutica efectiva para esta enfermedad inflamatoria cutánea. Esta relación se fundamenta en la asociación documentada entre la alteración de la barrera intestinal, la activación inmunológica y la inflamación Th2 en pacientes con DA, así como en la observación de una reducción en la producción de ácidos grasos de cadena corta por parte de la microbiota intestinal en estos individuos, lo que contribuye al estado proinflamatorio y la pérdida de la integridad de la barrera intestinal.

Teniendo en cuenta que las terapias actuales para la dermatitis atópica pueden ocasionar efectos adversos significativos y presentan diversas limitaciones, resulta imperativo explorar enfoques terapéuticos alternativos que sean más seguros y efectivos. En este contexto, el uso de probióticos emerge como una opción prometedora.

2. OBJETIVOS

Con los presentes antecedentes y dada la prevalencia e incidencia propia de la DA, los objetivos planteados son: Realizar una investigación y análisis sistemático de la literatura científica disponible relacionada con el impacto de la suplementación con probióticos en la modulación de la microbiota intestinal de pacientes diagnosticados con dermatitis atópica, evaluando su eficacia en la reducción de los síntomas y signos de la enfermedad frente al tratamiento estándar.



3. METODOLOGÍA

3.1 DISEÑO Y FUENTE DE OBTENCIÓN DE DATOS

Siguiendo con el objetivo de este estudio descriptivo, se realizó una revisión crítica y sistemática de los artículos seleccionados publicados mediante revisión bibliográfica exploratoria.

Los datos se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía Internet, a las siguientes bases de datos bibliográficas del ámbito de las ciencias de la salud: MEDLINE (vía PubMed), Scopus y EMBASE y The Cochrane Library

3.2 TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

Inicialmente, se llevó a cabo una búsqueda amplia en MEDLINE sobre la dermatitis atópica y los aspectos relacionados con la etiología, epidemiología y patogenia, con la finalidad de obtener una visión general de la enfermedad, sus fenotipos y factores desencadenantes y generar una base contextual para el estudio.

Para la búsqueda de artículos, se utilizó el Thesaurus de Medical Subject Headings (MeSH), desarrollado por la U.S. National Library of Medicine, con los descriptores "probiotics", "Dermatitis, Atopic" y "treatment outcome" tras su búsqueda en el DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud).

En la construcción de la ecuación de búsqueda final, se incluyeron estos términos como descriptores y texto libre en títulos y resúmenes, junto con términos relacionados "entry terms" como "eczema atopic". Se emplearon conectores booleanos para refinar la búsqueda siguiendo el esquema PICO. Además, se aplicó el filtro de "ensayo clínico". La ecuación final desarrollada para su uso en la base de datos MEDLINE a través de PubMed fue:

```
((("probiotic s"[All Fields] OR "probiotical"[All Fields] OR "probiotics"[MeSH Terms] OR "probiotics"[All Fields] OR "probiotic"[All Fields] OR "probiotics"[MeSH Terms] OR "probiotics"[Title/Abstract]) AND "dermatitis, atopic"[MeSH Terms]) OR "dermatitis atopic"[Title/Abstract] OR "dermatitis, atopic"[MeSH Terms]) AND "clinical trial"[Publication Type] AND ("probiotic s"[All Fields] OR "probiotical"[All Fields] OR "probiotics"[MeSH Terms] OR "probiotics"[All Fields] OR "probiotic"[All Fields]) AND "clinical trial"[Publication Type])
```

Siguiendo las características específicas de cada base de datos, se implementó la misma estrategia de búsqueda en las mencionadas anteriormente como es el caso de Embase: (('treatment outcome'/exp OR 'treatment outcome') AND ('atopic dermatitis'/exp OR 'atopic dermatitis') AND ('probiotic agent'/exp OR 'probiotic agent') OR symbiotic) AND ('clinical trial'/exp OR 'clinical trial')

3.3 SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

En la presente revisión, se llevó a cabo una cuidadosa selección de artículos de interés, siguiendo una serie de criterios de inclusión y exclusión con la finalidad de asegurar la calidad y relevancia de los estudios considerados.

Como criterios de inclusión se consideraron los siguientes aspectos: Se incluyeron estudios que exploran la posible conexión causal entre las alteraciones de la microbiota intestinal y la dermatitis atópica en busca de evidencia sólida al respecto, creando una base para poder llegar a evaluar la eficacia del uso de probióticos en pacientes con dermatitis atópica como estrategia terapéutica. Se consideraron los estudios con un tamaño de muestra adecuado garantizando así una validez estadística. Se dieron preferencia a estudios con diseño de ensayo clínico. Se incluyeron aquellos estudios en los que se utilizaron probióticos, prebióticos o simbióticos orales como terapia de intervención. Otro criterio de inclusión fue la medición del índice SCORAD en los pacientes con DA y el empleo de este como variable principal en el estudio.

Como criterios de exclusión; Se omitieron estudios realizados en animales o en poblaciones con enfermedades distintas a la dermatitis atópica, manteniendo el enfoque en la pregunta de investigación específica. Se descartaron las revisiones bibliográficas y metaanálisis, centrándose en investigaciones primarias. Se excluyeron los artículos escritos en idiomas distintos al español o inglés, debido a las limitaciones de comprensión. Se descartaron los estudios que carecían de información relevante para los objetivos de la revisión, como aquellos con datos incompletos o metodologías poco claras. Aquellos que no estuvieran disponibles en su totalidad o que no pudieran obtenerse a través de los recursos disponibles.

Los estudios fueron agrupados conforme a las variables de interés, con el propósito de estructurar y simplificar la interpretación de los resultados. Para ello, se consideraron relevantes los siguientes datos: apellido del primer autor de la referencia bibliográfica, año

de publicación, el tipo de estudio o diseño, el país de origen, número y edad de los participantes, la intervención realizada, el período de realización del estudio, la cepa empleada, los resultados obtenidos y las conclusiones. Este enfoque permitió una organización sistemática de la información y facilitó el análisis comparativo entre los diferentes estudios incluidos en el análisis.

Se realizó una evaluación conjunta de la calidad metodológica de los artículos seleccionados utilizando la guía CONSORT "The Consolidated Standards of Reporting Trials" (CONSORT).⁴² Esta guía consta de 25 ítems (y un diagrama de flujo), que deben describirse en la publicación de estos artículos donde a cada uno de los artículos se le asigna una puntuación de "0" si no cumple el ítem ninguna de sus partes; "1" cumple el ítem en su totalidad; "0 a 1" cumple parcialmente el ítem; "NA" no aplica. Cuando un ítem consta de varios puntos, cada uno de ellos se evalúa de manera independiente, siéndole asignado el mismo valor. Posteriormente, se calcula un promedio de estos puntos para obtener el resultado del ítem. Es importante destacar que, en ningún caso, la puntuación por ítem podrá exceder 1 punto.



4. RESULTADOS

Al aplicar los criterios de búsqueda descritos, se recuperaron un total de 220 referencias: 26 (11,81%) en EMBASE, 102 (46,36%) en Scopus, 92 (41,81%) en MEDLINE. De todos los artículos identificados, se rechazaron 20 (9,09%) al estar duplicados en más de una base de datos bibliográfica. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión y de realizar una revisión más detallada, de los 200 restantes (90,90%), se excluyeron un total de 183 artículos quedando un total de 17 estudios (8,18%) para su revisión y análisis crítico. (Tabla 2) El diagrama de flujo PRISMA⁴³ (Figura 10) muestra cómo se seleccionaron los estudios relevantes.

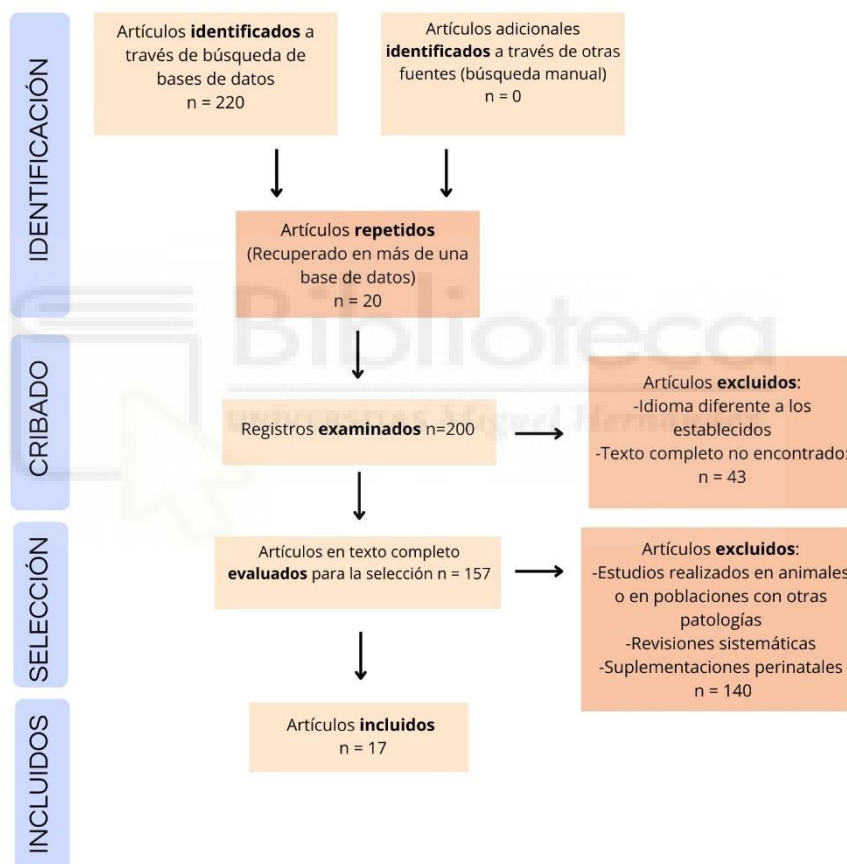


Figura 10: Diagrama de flujo. Modificación de la versión de la Declaración PRISMA

Los artículos incluidos ^{44,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60} consistían en ensayos clínicos controlados aleatorizados (RCT) que comparan la terapia con probióticos administrados por vía oral a comparación de la administración de placebo, para disminuir la gravedad de la dermatitis atópica. Los dieciocho estudios se describieron como "doble ciego", por lo que los participantes, los médicos y los evaluadores estaban cegados.

Tabla 2: Características de los 17 estudios (evaluados) sobre el uso de probióticos como terapia alternativa en la DA

Autor, año	País	Diseño	Participantes	Intervención	Duración	Cepa empleada	Resultados observados	Conclusiones
Feito-Rodríguez, 2023 ⁴⁴	España	RCT doble ciego	70 entre 4 y 17 años índice SCORAD 20-40	Grupo probiótico: 1 × 10 ⁹ ufc por cápsula/día Grupo control recibió placebo, maltodextrina en polvo.	12 semanas	Mezcla probiótica de <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> y <i>Lactobacillus</i>	El grupo probiótico mostró una reducción significativa del SCORAD (13.52 vs. 18.96) y una mejora en la puntuación IGA (90.5% vs. 56.7%) en comparación con el grupo placebo. Hubo una reducción en el uso de corticosteroides tópicos en el grupo probiótico	La mezcla de probióticos demostró eficacia en el uso en DA al modificar la sintomatología a comparación del grupo placebo
Carucci, 2022 ⁴⁵	Italia	RCT doble ciego	100 bebés entre 6 y 36 meses	El grupo A recibió una cápsula de placebo una vez al día. El grupo B recibió cápsulas que contenían 1 × 10 ¹⁰ UFC LGG una vez al día.	12 semanas + 4 de seguimiento t = 16	<i>Lactocaseibacillus rhamnosus GG (LGG)</i>	El Grupo B tuvo una mayor proporción de sujetos que alcanzaron una reducción de ≥8,7 puntos en el índice SCORAD en T12 y T16 (p < .05), más días sin medicamentos de rescate, y una mejora en el DLQI en T12 (p < .05).	El probiótico LGG resulta útil terapia adyuvante en la dermatitis atópica pediátrica. Además de ejercer efectos beneficiosos en la gravedad de la enfermedad y la calidad de vida, modulan favorablemente el microbioma intestinal y cutáneo
Cukrowska, 2021 ⁴⁶	Polonia	RCT doble ciego	134 menores de 2 años índice SCORAD > 10 puntos	Grupo probiótico: mezcla de tres cepas probióticas (1 × 10 ⁹) UFC/ día El grupo de placebo recibió maltodextrina	3 meses	50 % de <i>Lactobacillus casei</i> , 25 % de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , 25 % de <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Ambos grupos experimentaron una disminución SCORAD, persistiendo hasta nueve meses después en el grupo probiótico. La diferencia de IgE entre grupos no fue estadísticamente significativa.	La terapia es segura y produce efectos beneficiosos, especialmente en pacientes sensibilizados a alérgenos, resultando en una mejora significativa en la gravedad de los síntomas de dermatitis atópica según el índice SCORAD
Michelotti, 2021 ⁴⁷	Italia	RCT doble ciego	80 (12M y 68F) entre 18 y 50 años	Grupo probiótico: mezcla de tres cepas (1 × 10 ⁹) UFC/ día Grupo control/placebo recibió cápsulas de almidón de maíz y magnesio vegetal	56 + 28 días de seguimiento = 84 días	mezcla de lactobacilos (<i>L. plantarum</i> , <i>L. reuteri</i> y <i>L. rhamnosus</i>).	El grupo probiótico mostró una mejora en la suavidad y la hidratación de la piel, una disminución significativa del índice SCORAD frente al grupo placebo y una disminución en los marcadores inflamatorios, manteniéndose con una tendencia positiva hasta T84d	La administración de cepas probióticas seleccionadas resultó en una mejora rápida y sostenida de los síntomas y las condiciones de la piel relacionadas con la dermatitis atópica.

DA: Dermatitis atópica RCT: ensayos clínicos controlados aleatorizados M/F: Male y Female SCORAD; índice de gravedad (SCORing Atopic Dermatitis) Ufc; unidades formadoras de colonias IGA: índice de gravedad (Investigator Global Assessment) DLQI; índice de gravedad (Dermatology Life Quality Index) IgE: Inmunoglobulina E IL-31: interleucina-31 IL-4: interleucina-4 IL-17: interleucina-17 IFN-γ: interferón gamma CD24: marcador linfocito TCD24+ CD25: marcador linfocito TCD25+ L-92; *Lactobacillus acidophilus*

Jeong, 2019 ⁴⁸	Corea	RCT doble ciego	100 niños de 1 a 12 años SCORAD entre 25 y 50	Grupo probiótico: bacterias $1,0 \times 10^{10}$ UFC/día) Grupo control: placebo	12 semanas	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> tindalizado	La disminución del índice SCORAD fue significativamente mayor en el grupo probiótico (-13.89 ± 10.05) comparado con el grupo de control (-8.37 ± 9.95) Los niveles de (ECP) e IL-31 disminuyeron en el grupo probiótico	El probiótico mostró un efecto inmunomodulador al modificar significativamente el índice SCORAD además de disminuir los parámetros inflamatorios
Prakoeswa 2017 ⁴⁹	Indonesia	RCT doble ciego	22 niños	Grupo probiótico (10^{10} ufc/día) Grupo control (leche desnatada-Avicel) dos veces al día	12 semanas	<i>L. plantarum</i>	Índice SCORAD disminuyó en ambos grupos, siendo significativamente mayor en el grupo probiótico (18.533 ± 14.200) vs (22.040 ± 8.817) en placebo. Los niveles de IL-4, IFN- γ e IL-17 fueron más bajos en el grupo de probióticos y los niveles de IgE no cambiaron significativamente	Sugiere que los probióticos pueden ser un tratamiento potencial para prevenir la recurrencia o la progresión a dermatitis atópica crónica en niños. Sin embargo, no modula la respuesta inmune adaptativa Th1
Wu, 2015 ⁵⁰	Taiwán	RCT doble ciego	66 niños de 4 a 48 meses (SCORAD) ≥ 15	Grupo probiótico: cápsula diaria con 350mg de <i>L.rhamnosus</i> Grupo control una cápsula de maltodextrina al día	8 semanas	<i>L. rhamnosus</i>	El índice SCORAD disminuyó en ambos grupos, pero hubo una diferencia significativa entre el grupo probiótico y el grupo placebo, -21.69 vs -12.35 . No hubo diferencia significativa entre los dos grupos en el uso de corticosteroides tópicos,	Los resultados indicaron que <i>L. rhamnosus</i> fue eficaz para disminuir los síntomas de la dermatitis atópica al disminuir notablemente el índice SCORAD en grupo probiótico a comparación del grupo placebo
Wang, 2015 ⁵¹	Taiwán	RCT doble ciego	220 niños entre 1 y 18 años (SCORAD) >15	Grupo probiótico 1: <i>Lactobacillus fermentum</i> (2×10^9 ufc/día) Grupo probiótico 2: <i>Lactobacillus paracasei</i> (2×10^9 ufc/día) Grupo probiótico 3: LP + LF 4×10^9 ufc/día) Grupo placebo	12 semanas	<i>Lactobacillus paracasei</i> (LP), <i>Lactobacillus fermentum</i> (LF), y mezcla de LF y LP	Reducción del índice SCORAD y del DLQI mucho más significativa en los grupos probióticos que en el grupo placebo ($p < 0,001$ y $p < 0,03$), manteniéndose esta diferencia hasta 4 meses. Los marcadores inflamatorios descendieron, aunque solo IL-4 de forma significativa ($p < 0,04$)	La suplementación con probióticos se asocia con una mejoría significativa de la clínica de la DA.

Gerasimov, 2010 ⁵²	Ucrania	RCT doble ciego	96 niños de 12 a 36 meses	Grupo probiótico: 2 cápsulas (5 X10 ⁹ ufc/día. Grupo placebo: cápsulas con polvo puro de maltodextrina de arroz.	8 semanas	mezcla de <i>Lactobacillus acidophilus</i> DDS-1 y <i>Bifidobacterium lactis</i> UABLA-12	La disminución en SCORAD fue del 33,7% en el grupo de probióticos vs un 19,4% en el grupo de placebo. DLQI disminuyó significativamente en un 34,1% en el grupo de probióticos y en un 21,4% en el grupo de placebo. Disminuyó el uso de corticosteroides tópicos y los niveles de CD4 y CD25 en el grupo probiótico	La administración de una mezcla de probióticos se asoció con una mejoría clínica significativa en niños con EA, con los correspondientes cambios en el subconjunto de linfocitos en la sangre periférica.
Van Der Aa, 2010 ⁵³	Países Bajos	RCT doble ciego, multicéntrico	90 niños <7 meses (SCORAD) ≥ 15.	Grupo simbiótico; fórmula con 1,3 × 10 ⁹ UFC/100 ml, la ingesta media fue de 778 ml/día Grupo control: placebo 760 ml/día	12 semanas	<i>Bifidobacterium breve</i>	La puntuación SCORAD disminuyó en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ninguno de los valores estudiados	La mezcla simbiótica no presenta un efecto beneficioso sobre la gravedad de la EA a pesar de modular positivamente la microbiota intestinal.
Drago, 2011 ⁵⁴	Italia	RCT doble ciego, multicéntrico	38 entre 18 y 46 años	Grupo probiótico: 1 × 10 ⁹ unidades formadoras de colonias por cápsula/día con maltodextrina Grupo control recibió un placebo, maltodextrina en polvo.	16 semanas	<i>Lactobacillus salivarius</i> LS01	Los pacientes tratados con probióticos mostraron una mejora estadística, SCORAD p<0,0001 comparados con el grupo placebo	Se asoció con una mejora significativa de la manifestación clínica y la calidad de vida, pudiendo tener un papel importante en la modulación de los perfiles de citoquinas Th1/Th2. Se considera como una terapia complementaria en el tratamiento de la EA
Gore, 2012 ⁵⁵	Reino Unido	RCT doble ciego	137 niños de 3 a 6 meses SCORAD ≥ 10	Grupo probiótico 1: suplemento diario que contenía 10 ¹⁰ ufc de <i>L. paracasei</i> en polvo liofilizado. Grupo probiótico 2: 10 ¹⁰ ufc <i>B. lactis</i> Grupo control: placebo (maltodextrina)	12 semanas	<i>Lactobacillus paracasei</i> CNCM I-2116 o <i>Bifidobacterium lactis</i> CNCM I-3446	Los índices SCORAD disminuyeron en ambos grupos sin diferencias significativas. Marcadores como IgE, EXP tampoco mostraron diferencias	No se encontró beneficio del uso de probióticos en el tratamiento de la DA
Navarro López, 2018 ⁵⁶	España	RCT doble ciego	50 niños de 4 a 17 años	Grupo probiótico: cápsula diaria con polvo liofilizado con 10 ⁹ ufc y maltodextrina como vehículo Grupo control: placebo (maltodextrina).	12 semanas	<i>Bifidobacterium lactis</i> CECT 8145, <i>B. longum</i> CECT 7347 y <i>Lactobacillus casei</i> CECT 9104	Reducción media SCORAD en el grupo de probióticos fue >19,2 puntos VS grupo de control (P < 0,001). Mostró una reducción significativa en el uso de esteroides tópicos en el grupo de probióticos [7,7%] vs el grupo de control [10,8%]	La mezcla de probióticos fue efectiva para reducir el índice SCORAD y reducir el uso de esteroides tópicos en pacientes con EA moderada

Nakata, 2019 ⁵⁷	Japón	RCT doble ciego	59 niños de entre 10 meses y 3 años	Grupo probiótico dosis diaria de 20mg de 2X10 ¹⁰ UFC/día Grupo control: placebo, dextrina	24 semanas	<i>Lactobacillus acidophilus L-92</i>	En comparación con el valor inicial, se observó una disminución significativa de SCORAD en el grupo de L-92 pero no en el grupo de placebo. No se observó una diferencia significativa entre los 2 grupos.	La ingesta de cantidades suficientes de L-92 funciona como complemento tratamiento de niños pequeños afectados por EA con diagnóstico o sospecha
Yang, 2013 ⁵⁸	Corea	RCT doble ciego, paralelo	100 niños (de 2 a 9 años de edad)	Grupo probiótico: dosis de 2 x 10 ⁹ unidades formadoras de colonias (UFC) de cada cepa bacteriana diaria Grupo control: placebo (anhidro de glucosa pura)	8 semanas	<i>Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus plantarum, y Bifidobacterium lactis</i>	Se valoró los valores SCORAD, EASI, (VASP). Como resultados secundarios, comparamos las UFC fecales para cada cepa de probióticos y los niveles de citocinas séricas (IL-4;IL-10;TNF-α)	La gravedad clínica mejoró significativamente en ambos grupos, sin embargo, no se encontraron efectos inmunomoduladores asociados a la ingesta de probióticos por lo que no se pudo determinar un efecto terapéutico por parte de los probióticos
Antonio A. Niccoli, 2014 ⁵⁹	Italia	RCT doble ciego	43 de 0 a 11 años	Grupo probiótico: 2 sobres/día de una forma liofilizada de <i>L. salivarius</i> LS01 (1x10 ⁹ UFC/sobre) durante 8 semanas, y 1 sobre/día durante el siguientes 8 semanas	20 semanas	<i>L. salivarius</i>	Grupo probiótico mostró una mejora significativa en los parámetros clínicos (SCORAD y valores de picazón) desde el inicio, manteniéndose después de interrumpir.	<i>L. salivarius</i> LS01 parece ser capaz de mejorar la calidad de vida de los niños afectados por EA
Isolaari, 2000 ⁶⁰	Finlandia	RCT doble ciego	27 bebés con una edad media de 4,6 meses	Grupo probiótico 1: 3x10 ⁸ (<i>LactobacillusGG</i>) UFC/G Grupo probiótico 2: <i>Bifidobacterium lactis</i> 1x10 ⁹ ufc/g Grupo control: placebo	2 meses	<i>Bifidobacterium lactis Bb-12 o Lactobacillus cepa GG</i>	Se produjo una mejora significativa en la condición de la piel en los grupos probióticos, en comparación con el grupo control al verse disminuido el índice SCORADA significativamente y una reducción en la concentración de CD4 soluble en suero y proteína X eosinófila en orina.	Los resultados constituyen la primera demostración clínicamente documentada de un posible efecto terapéutico en la DA e inflamaciones alérgicas

Los 17 estudios revisados cumplían con el criterio de ser ensayos clínicos y al evaluar la calidad de los artículos aceptados para la revisión mediante el cuestionario CONSORT, las puntuaciones oscilaban entre una media de 18 puntos (exceptuando el trabajo de A.Niccoli et al, que cuenta con una puntuación de 9,5), una buena puntuación que refleja un adecuado seguimiento de las directrices del CONSORT⁴², garantizando calidad y transparencia. (Tabla 3).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	TOTAL	%	
Feíto-Rodríguez	1	1	1	1	1	1	1	0,5	0	1	0,5	1	1	1	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	22,5	90
Carucci	0,5	1	0,5	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0,5	1	NA	1	0	0,5	1	1	1	1	1	20	83
Cukrowska	0,5	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0,5	1	1	1	1	0,5	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	20,5	82
Michelotti	1	1	0,5	1	1	1	0	0	0,5	0	0,5	1	0,5	1	1	1	1	NA	1	0	1	1	0	1	NA	15,5	67	
Jeong	0,5	1	0,5	1	0,5	1	0,5	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,5	0	1	NA	17	71
Prakoeswa	0	1	0,5	1	1	1	0,5	0,5	0	0	0	1	1	0	1	1	1	NA	1	1	1	0,5	0	NA	NA	14	64	
Yi-Jie Wu	1	1	1	1	1	1	0,5	0,5	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	NA	1	17	71
I.-J. Wang	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,5	1	1	0	1	1	0,5	1	1	1	0,5	1	1	NA	1	21	88	
Gerasimov	0,5	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	NA	1	0	0,5	1	0	1	1	18	75	
Van Der Aa	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,5	0,5	1	1	1	23	92	
Drago	0,5	1	1	1	1	1	0	0	0,5	1	0,5	0,5	1	1	1	0,5	1	1	1	0	1	1	0	NA	NA	16	70	
Gore	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0,5	1	1	NA	1	21	88	
Navarro López	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	21	84	
Nakata	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	NA	1	21	88
Yang	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	21	84	
Antonio A. Niccoli	0,5	1	0	1	0,5	0,5	0	0	0	0	0	0	0,5	1	0	0	0	NA	1	1	1	1	1	NA	NA	9,5	43	
Isolauri	0,5	1	0,5	1	1	1	0,5	0,5	0	0	0	1	1	0	1	0	1	NA	0	1	0,5	1	0	NA	1	13,5	59	

Tabla 3: Evaluación de la calidad metodológica de los estudios analizados mediante los 25 ítems del CONSORT 2010. "0" si no cumple el ítem; "1" cumple el ítem en su totalidad; "0 a 1" cumple parcialmente el ítem; "NA" no aplica.

La procedencia de los artículos fue variada, abarcando varios países de diferentes continentes, destacando una mayor representación de Europa, con contribuciones significativas de España, Italia, Polonia, Países Bajos, Finlandia, Ucrania y Reino Unido, seguido por Asia, con artículos procedentes de Corea, Japón, Indonesia y Taiwán.

El año de publicación de los artículos es muy variado, siendo el más reciente el Feíto-Rodríguez et al.⁴⁴ publicado en 2023 y el más antiguo el de Isolauri⁶⁰ publicado en el año 2000. En el año 2022 Carucci et al.⁴⁵, 2021 Cukrowska et al.⁴⁶ y Michelotti et al.⁴⁷, 2018 Jeong et al.⁴⁸ y Nakata et al.⁵⁷, 2018 Navarro-López et al.⁵⁶, 2017 Prakoeswa et al.⁴⁹, 2015 Yi-Jie Wu et al.⁵⁰ y J.Wang⁵¹, 2014 Niccoli et al.⁵⁹, 2013 Yang et al.⁵⁸, 2012 Gore et al.⁵⁵ y 2011 Drago et al.⁵⁴, 2010 Gerasimov et al.⁵² y Van Der Aa et al.⁵³.

El número de participantes de cada uno de los estudios era muy variado, yendo de poblaciones de tamaño muy reducido como es el caso de Prakoeswa et al.⁴⁹, Drago et al.⁵⁴, Niccoli et al.⁵⁹ y Isolauri et al.⁶⁰ con un total de 22, 38, 43 y 27 sujetos estudiados

respectivamente. En cambio, los artículos publicados por Cukrowska et al⁴⁶, Wang⁵¹ y Gore et al⁵⁵ presentaban más de 100 participantes en sus estudios. Finalmente, en los 17 artículos incluidos se incluyeron a 1424 pacientes diagnosticados de dermatitis atópica.

Respecto a los datos de resultados incompletos, seguimiento y exclusiones, en la mayoría de los estudios, se indicó el flujo de participantes con respecto a las pérdidas durante el seguimiento o acerca de cómo se trataron los datos faltantes en los análisis.^(44,45,48,46,56,49,50,51,52,53) Teniendo diferentes causas el abandono; como la violación de protocolo de estudio y uso de medicamentos restringidos para el estudio, como la antibioticoterapia empleados en el tratamiento de infecciones normalmente causadas *S.aureus*.

Las poblaciones estudiadas en los 17 estudios seleccionados estuvieron compuestas por personas de ambos sexos, el rango de edad fue muy amplio, entre los 4 meses de edad y 50 años, estando la mayoría de ellos centrados en poblaciones pediátricas. Todos los participantes debían cumplir una serie de criterios de inclusión establecidos a la hora de la realización del estudio, cumpliéndose dos de ellos en la mayoría de los artículos seleccionados, haber sido diagnosticados de dermatitis atópica y mostrar un puntaje mínimo en el índice SCORAD. Siendo empleado para ello en la mayoría de los artículos escogidos, el criterio de diagnóstico de Hanifin y Rajka,^(44,46,56,49,50,52,53,58,60) una serie de criterios clínicos para el diagnóstico de la dermatitis atópica, con el consenso de autores estadounidenses y europeos. En cuanto a la gravedad de la enfermedad, un valor SCORAD>10 en la mayoría de los estudios incluidos.^(44,46,55,56,47,53,56,50)

Los ensayos se realizaron en entornos de atención primaria y secundaria, el período de seguimiento de los estudios incluidos en esta revisión osciló desde un periodo de 8 semanas hasta un periodo de 24 semanas, siendo un total de 12 semanas en la mayoría de los estudios.

En referencia al tipo de intervención, todos emplearon preparados probióticos u simbióticos⁵³, 6 utilizaron combinaciones de cepas y 10 utilizaron cepas únicas siendo utilizada con mayor frecuencia la especie *Lactobacillus rhamnosus*. En el caso del ensayo realizado por Wang⁵¹, se estudió tanto la administración de cepas únicas como mezclas de estas, evaluando las diferentes eficacias. La frecuencia de administración del probiótico oscila entre de 1 a 2 veces al día, sin establecerse una dosis estándar. Los diferentes ensayos

utilizaron una variedad de concentraciones de probióticos, entre 3×10^8 y 1×10^4 unidades formadoras de colonias (ufc) al día.

Se emplearon diferentes formulaciones bacterianas que contenían probióticos específicos. La mayoría de ellos incluían el género *Lactobacillus* (L), presentada en diferentes especies. El género *Bifidobacterium* se utilizó en 8 de ellos, empleándose como cepa exclusiva de estudio en el caso de Van Der Aa et al.⁵³. De los once estudios que administraron preparados con una sola cepa de probióticos, 9 utilizaron especies de *Lactobacillus* (L), (*L. rhamnosus*, *L. paracasei*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. sakei*, *L. salivarius*, *L. fermentum*)^{45,48,49,50,41,54,55,57,59,60} y 4 de ellos utilizaron *Bifidobacterium* especie (*B. lactis* o *B. breve*)^{55,60}. Seis utilizaron una mezcla de cepas probióticas, que eran especies de *Lactobacillus* combinadas con especies de *Bifidobacterium* (*B. lactis*, *B. breve* o *B. langum*)^{44,52,56,58} o mezclas de especies de los mismos géneros.^{46,47,51}

Las variables empleadas en los diferentes estudios clínicos se definen como toda característica observada y/o medida en los sujetos de estudio que permite diferenciar el efecto encontrado en los grupos de poblaciones comparados o en el propio sujeto a lo largo de la intervención, clasificándose estas en primarias y secundarias. Todos los estudios empleados en la presente revisión valoran sus resultados siguiendo y empleando el índice SCORAD como variable principal estudiada, facilitando así la revisión y comparación de los resultados. La mayoría de ellos concluyen con una reducción significativa del índice SCORAD en el grupo probiótico a diferencia del grupo placebo, concluyendo un efecto terapéutico eficaz por parte de los probióticos, exceptuando los trabajos de Van Der Aa et al.⁵³, Gore et al.⁵⁵ y Yang et al.⁵⁸ quienes afirman que no hay una modificación significativa en la clínica de la patología. Otras de las variables estudiadas fue la puntuación de calidad de vida (DLQI)⁶¹, desarrollado en el Reino Unido por Lewis-Jones, Finlay y Dykes en el año 2001.^{45,50,52,57} En algunos estudios^{50,55,56} muestran que, si bien los puntajes de calidad de vida mejoraron significativamente a lo largo del tiempo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados. Sin embargo, otros estudios^{45 52 57} concluyeron que el valor DLQI al finalizar el estudio resultaron significativamente menores en el grupo de probióticos en comparación con el grupo placebo, manteniéndose dicho resultado en el tiempo con diferencias significativas de hasta ($p < 0,05$).

El uso requerido de corticosteroides tópicos fue otra variable empleada en la mayoría de los estudios, tanto en términos duración que habían sido necesarios como en la dosis

empleada^(44,45,50,52,53,56). Entre los cuales se destaca una reducción significativa en el requerimiento del uso de corticosteroides tópicos por parte del grupo probiótico en el periodo de intervención frente al grupo placebo: una diferencia de -0,052 (-0,078 a -0,027) $p < 0,001$ en los días que habían sido requeridos⁴⁴, un número medio de días sin medicamento de rescate de 101,8 en el grupo probiótico frente a 98,7 en el grupo control⁴⁵ y un total de 7,7 g menos de corticosteroides durante las 8 semanas de estudio ($p = 0,006$)⁵². A pesar de ello otros estudios concluyen que, a pesar de presentar una reducción, no diferían estadísticamente entre los dos grupos en ningún momento durante el estudio^{50,53}.

El número de efectos adversos fue evaluado en varios de los ensayos ^(44,48,50,52,53) concluyéndose de forma general en cada uno de ellos la presencia de episodios de efectos adversos, descritas en ambos grupos de estudio sin encontrar diferencias significativas, además de afirmar que se trataban de condiciones comunes en sujetos atópicos no estando demostrado que estuviesen relacionados con el tratamiento de la intervención. Por lo que demostraban que los preparados probióticos en el tratamiento son seguros y no producen efectos adversos destacables.

Además, algunos estudios incluyeron análisis bioquímicos en un intento de hallar correlaciones entre la disminuciones de SCORAD, la mejoría de la clínica, las cepas empleadas y el mecanismo por el cual los diferentes probióticos ejercen su efecto inmunomodulador. Entre ellos, la reducción de IgE total, los valores de las diferentes citoquinas, estudio de subpoblaciones linfocitarias en sangre, proteína X eosinófila urinaria y modificaciones en las cepas de colonias fecales.

En cuanto a las concentraciones plasmáticas de IgE total, nueve estudios informaron esta ^(46,49,51,53,54,56,57). La mayoría de ellos concluyen una reducción de los niveles totales sin alcanzar diferencias significativas^(46,53,54,56) a diferencia de Wang⁵¹ quien afirma que los niveles totales de IgE se redujeron significativamente después del tratamiento en los grupos probióticos ($P < 0,05$), Nakata et al.⁵⁷ que sostiene una disminución media de IgE total de 144 UI/mL en el grupo probiótico, significativamente mayor que en el grupo placebo (12 UI/mL, $p = 0,02$) y Prakoeswa et al.⁴⁹, que informa sobre una tendencia decreciente en los niveles medios de IgE sérica en el grupo de probióticos.

Drago et al.⁵⁴ detectó una reducción en las citoquinas que promueven TH1 (IL-12, IFN- γ) ($P=0,03$) y un aumento de la producción de IL-4 en el grupo placebo a diferencia del grupo probiótico, favoreciéndose así un predominio de la respuesta Th2 en el grupo control

y un equilibrio en el grupo probiótico. Además, la relación entre Th1 y Th2 (IL-12, IFN- γ – IL-5, IL-4) se redujo en ambos grupos siendo estadísticamente significativo en el grupo placebo ($p=0,019$). Por lo que, si que pudo demostrar que los pacientes tratados con probiótico reducían los niveles de citocinas Th2 manteniendo estables las de Th1, manteniéndose así un equilibrio en la regulación Th1/Th2.

Por su parte Navarro-López et al.⁵⁶ afirmó que, durante el periodo de intervención, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en los niveles sanguíneos de IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, eosinófilos y lactato deshidrogenasa. Durante su estudio, Jeong et al.⁴⁸ reportó que los niveles de eosinófilos y niveles de IL-31 mostraron una tendencia decreciente en el grupo probiótico al contrario que los niveles del grupo placebo que mostraron una tendencia creciente. Sin embargo, los niveles IL-4, IL-10, CRP, TNF- α , y TARC/CCL17 no fueron estadísticamente significativos.

Prakoeswa et al.⁴⁹, mostró una reducción significativa de citocinas Th1 (IFN- γ) y Th2 (IL-4) en el grupo probiótico ($P = 0,000$ y $P = 0,006$, respectivamente). Por otra parte, se mostró una mayor activación de las células Treg (Foxp3+/ IL-10) a diferencia del grupo placebo ($P=0.001$) y una reducción en la activación Th17. Concluyendo una reducción de los síntomas clínicos mediante la supresión de la respuesta mediada por Th2 sin llegar a aumentar la respuesta Th1, manteniéndose así una homeostasis gracias al aumento de Treg. En el caso de Wang⁵¹, informó una disminución significativa en los niveles de IL-4 ($P = 0,04$) en el grupo probiótico.

Gerasimov et al.⁵² estudió los cambios en los linfocitos sanguíneos. En la semana 8, el recuento absoluto de CD4 y CD25 disminuyó, y el porcentaje de CD8 aumentó en el grupo de probióticos. La correlación entre los parámetros clínicos e inmunológicos mostró una asociación significativa con los valores de SCORAD ($r = 0,642$, $r = 0,746$, $r = 0,733$, respectivamente; $p < 0,05$) pudiéndose ver reflejado el papel inmunomodulador de los probióticos en la DA. Sugiriendo así que los probióticos ejercen sus efectos beneficiosos al disminuir CD4 y CD25 y aumentando CD8. En relación con ello, Isolauri et al.⁶⁰ mostró una reducción de la concentración sérica de CD4 con diferencias estadísticamente frente al grupo control. ($P = 0,005$) Las concentraciones de CD8 e IL-2 tendieron a disminuir en los tres grupos. La concentración sérica de TGF- β presentó una disminución en los pacientes que recibieron *Bifidobacterium lactis* Bb-12 ($P = 0,04$), y un aumento con *Lactobacillus GG* ($P = 0,07$). Por ello afirma que la reducción de CD4 soluble indica una menor activación de las

células T, lo que puede contribuir a una menor inflamación en la piel. Por otro lado, el aumento de TGF- β 1 promueve la producción de IgA y la tolerancia oral, sugieren que el uso de probióticos puede ser beneficioso para moderar la inflamación y mejorar los síntomas clínicos en pacientes con dermatitis atópica.

Otro valor estudiado dentro de los análisis bioquímicos fue los niveles de mediadores derivados de gránulos de eosinófilos (ECP, EPX), pues estos se correlacionan con enfermedades respiratorias atópicas y dermatitis atópica.⁶² En el caso de Jeong et al.⁴⁸, aseguró una diferencia significativa entre el grupo probiótico y el grupo placebo (51.52% vs 24.24%, P = .0224) en los niveles de eosinófilo proteína catiónica (ECP) proponiendo así una relación directa con los efectos terapéuticos del probiótico. Isolauri et al.⁶⁰, detectó una reducción significativa en la EPX urinaria en los grupos suplementados con probióticos.

Por su parte, Wang⁵¹ y Gore et al.⁵⁵, obtuvieron disminuciones en los niveles de EPX en orina después del tratamiento, sin embargo, no fueron estadísticamente significativas.

La modificación de las colonias fecales y de los microorganismos intestinales fue otra de las variables estudiadas. Los aumentos de bacterias beneficiosas para la salud intestinal fueron detectados en diversos estudios como es el caso de, Wang⁵¹ quien obtuvo un mayor recuento de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en el grupo probiótico a diferencia del grupo placebo (P = 0,10 y p=0,004 respectivamente) y en el caso de Van der Aa et al.⁵³ *Bifidobacterium* fue detectado con niveles significativamente mayores que en el grupo placebo. Por otro lado, varios estudios destacan disminuciones de diferentes cepas en los grupos tratados con probióticos a diferencia de los grupos placebo; como de *Clostridium* (P = 0,03) en el caso de Wang⁵¹, de *C. lituseburense*/*C. histolyticum* y *E. rectale*/*C. coccoides* en comparación con el grupo placebo en el caso de Van der Aa et al.⁵³. En el estudio de Nakata et al.⁵⁷, hubo una disminución significativa en *Enterobacteriaceae* y en ambos grupos, se observó una disminución significativa en *Clostridium lecithinase*. En el caso de Carucci⁴⁵, no se observaron diferencias en la microbiota intestinal entre grupos al inicio y final del estudio, sin embargo, en el grupo tratado con probiótico se observó un aumento de *Akkermansia* y *Ruminococcus*, y una disminución de *Porphyromonadaceae*, *Enterobacteriaceae* y *Haemophilus* en comparación con el grupo placebo. Todos estos cambios se reflejaron en un perfil metabólico con pH bajo, lactato alto y ácidos butírico, isobutírico e isovalérico bajos, encontrándose una asociación entre niveles de butirato y mejoría en dermatitis atópica.

4.1 MODULACIÓN DE LA DERMATITIS ATÓPICA

Entre los 17 estudios incluidos en esta revisión, tres de ellos mostraron que el consumo de probióticos en personas con dermatitis atópica no desempeñaba ningún beneficio inmunomodulador que mejorase la clínica de la patología.

En el caso del estudio realizado por Van der Aa et al.⁵³, afirma que a pesar de demostrarse una modulación significativa de la microbiota intestinal en el grupo simbiótico, con más bifidobacterias y menos bacterias patógenas, como las especies relacionadas con los clostridios y una mejora en la actividad metabólica intestinal, no se concluye un efecto beneficioso sobre la gravedad de la EA en los lactantes por parte de la mezcla simbiótica que contenía *Bifidobacterium breve*.

Gore et al.⁵⁵ por su parte, no encontró ningún beneficio de la suplementación de probiótico como complemento del tratamiento de la DA, al no encontrar diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas durante su ensayo.

Yang et al.⁵⁸ afirmó que, a pesar de demostrar una colonización intestinal después de 6 semanas por parte de los probióticos, no suprimieron el crecimiento de otras bacterias intestinales por lo que no se demostró un efecto inmunomodulador en la regulación de citocinas Th2 y Th1 así como de células T reguladoras. Concluyendo que no existe correlación entre la mejora de la clínica de la dermatitis atópica y los valores analizados, no siendo observadas mejoras significativas.

Sin embargo, la mayoría de los estudios evaluados en el presente trabajo, afirman una reducción considerable de los índices de gravedad SCORAD siendo evidentes por las diferencias significativas observadas entre el grupo probiótico y el grupo placebo de los diferentes ensayos, destacando así un efecto beneficioso en el uso de probióticos.

5. DISCUSIÓN

En los últimos años, se ha debatido ampliamente la existencia de un eje intestino-cerebro-piel^{28, 30,31} concepto que ha ido ganando considerablemente atención por parte de la comunidad científica viéndose reflejado en el crecimiento exponencial de publicaciones que analizan y exploran la microbiota intestinal y los mecanismos mediante los cuales alteraciones o modificaciones en su composición pueden llegar a influir de forma directa más allá del intestino, contribuyendo en el desarrollo de trastornos digestivos y extradigestivos.

El concepto de eje intestino-cerebro-piel amplía la conexión del sistema complejo ya existente y estudiado, eje intestino-microbiota-cerebro, el cual ya se encuentra bien documentado, demostrando la influencia de la microbiota en la función cerebral modulando la producción de neurotransmisores, metabolitos y moduladores inmunológicos, llegando a concluir la posibilidad de proceder todos ellos de la misma capa germinal³⁰. La extensión de dicho concepto se basa en la evidencia demostrada del impacto de la salud intestinal en la salud cutánea, técnicas emergentes como la metranscriptómica y la metagenómica han demostrado como los microorganismos locales pueden influir en la función inmune en sitios distales como es el caso de la microbiota intestinal y la piel a través de efectos inmunomoduladores⁶³. Dichos estudios reflejan como la homeostasis de la piel se ve afectada por factores externos como la dieta, el estado de ánimo, los medicamentos o el consumo de alcohol.

La evidencia emergente sobre la existencia de este eje ha permitido establecer nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento de diferentes patologías inflamatorias de la piel como es el caso de la dermatitis atópica. A pesar de no haber sido explorado íntegramente los mecanismos mediante los cuales influye la microbiota intestinal en la homeostasis de la piel, estos parecen estar vinculados con efectos sobre la inmunidad sistémica. No obstante, existen nuevas evidencias de un posible mecanismo más directo a través de la metástasis de la flora intestinal y sus metabolitos en la piel⁶⁴. Estos hallazgos además de evidenciar la interconexión existente abren camino a una posibles nuevas estrategias basadas en manipulación de la microbiota intestinal, con el uso de probióticos para obtener efectos terapéuticos significativos sobre la salud cutánea.

En la presente revisión se incluyeron 17 ensayos controlados aleatorios, un total de 1424 participantes tanto niños como adultos. Lo que permite una visión integral de la

eficacia y los posibles mecanismos de acción del uso de probióticos en el manejo de la dermatitis atópica. Los hallazgos presentes respaldan una evidencia existente del uso de probióticos, llegando a ofrecer beneficios significativos en el tratamiento de la DA.

Los probióticos utilizados en estos estudios fueron muy variados, empleándose en todos los casos especies de *Lactobacillus* o *Bifidobacterias* y más comúnmente cepas de *Lactobacillus rhamnosus* (45-48,50,58)

La mayoría de los estudios analizados reportan una mejoría significativa en la reducción de la gravedad de los síntomas en los participantes. Estos resultados se reflejan principalmente en reducciones significativas en los niveles del índice SCORAD, así como en disminuciones en el nivel de impacto en la calidad de vida (DLQI) (34,39,41,46) y una reducción en el requerimiento de corticosteroides tópicos (33,34,39,41,42,45), demostrándose así una eficacia directa en la reducción de los síntomas y signos.

Además, los diferentes estudios verifican posibles asociaciones entre la reducción de los índices SCORAD y el efecto inmunomodulador proporcionado por los probióticos, efectos con implicaciones significativas para la patogenia de la dermatitis atópica. La intervención con probióticos llevó a una notable modulación del microbioma intestinal, evidenciada a través de los análisis de las colonias fecales, donde se observó un aumento en la presencia de bacterias beneficiosas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (34,40,42) y una disminución de cepas como *Enterobacteriaceae* y *Clostridium* (40,42,46). Estos resultados, se relacionan con una mayor producción de AGCC, esenciales en la salud intestinal y por tanto con una menor producción de citocinas inflamatorias IL-4 y TNF- α (38,40,43,45) un aumento de citocinas antiinflamatorias (como TGF- β) (40,41), así como una mayor activación de células Treg. Dichos resultados evidencian una reducción de la respuesta Th2 manteniéndose así un equilibrio en la regulación Th1/Th2. Todo ello conlleva a una reducción general de la inflamación correlacionándose con la disminución del índice SCORAD y la mejoría de los signos y síntomas de la dermatitis atópica.

A pesar de la tendencia hacia la mejora clínica en pacientes con dermatitis atópica tratados con probióticos, los resultados no siempre alcanzan significación estadística. De la misma forma, también encontramos estudios en los que no se observa una mejora significativa o consistente en los síntomas de la DA, concluyendo así que no se encuentra ningún beneficio en el uso de probióticos en el tratamiento de la DA (53, 55, 58). Estos hallazgos resaltan la complejidad de la interacción entre los probióticos y la dermatitis atópica, y

subrayan la necesidad de investigaciones adicionales para comprender mejor los factores que pueden influir en la eficacia de los probióticos en esta afección cutánea, estableciéndose como punto en común en todos ellos en una posible conexión más robusta del uso de probióticos en personas con dermatitis atópica asociada a IgE, estos resultados resaltan la importancia de considerar factores como la diversidad de las cepas probióticas empleadas, así como variables individuales como la genética, la dieta y el estado inmunológico del paciente.

Estas discrepancias pueden atribuirse a una variedad de factores, incluyendo la diversidad de las cepas probióticas utilizadas, dosis administrada, las diferencias en las poblaciones de estudio, la duración del tratamiento con probióticos y los métodos de evaluación de los resultados. Es importante destacar que la efectividad de los probióticos en el manejo de la dermatitis atópica puede depender de varios factores, como la edad, el sexo, la dieta y la composición genética del individuo, la exposición a los rayos UV, el uso de corticosteroides locales o el número de exacerbaciones de la EA.

Pese a las inconsistencias en los resultados de la investigación, existe un interés continuo en explorar el potencial terapéutico de los probióticos en el manejo de la dermatitis atópica. Se necesitan más estudios clínicos bien diseñados para determinar con precisión qué cepas probióticas son más efectivas y en qué poblaciones de pacientes pueden ser beneficiosas. Además, se requiere una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes mediante los cuales los probióticos pueden afectar la dermatitis atópica, lo que podría conducir al desarrollo de enfoques de tratamiento más personalizados y efectivos para esta afección cutánea común.

Es importante mencionar las limitaciones de la revisión, como la alta heterogeneidad presentada entre los ensayos estudiados. Esta heterogeneidad viene dada principalmente por el rango de edad de los participantes en estudio, si bien el estudio incluyó a pacientes con diversas edades la respuesta puede variar en los diferentes rangos, pudiendo afectar a las conclusiones. El tamaño de la muestra y la duración del seguimiento. La variedad de probióticos, combinaciones, dosis y concentraciones empleados en las intervenciones puede haber contribuido también a la heterogeneidad. Es importante destacar, la variabilidad de países en los que se han llevado a cabo los estudios, lo que implica que el estilo de vida de los participantes puede variar significativamente entre las investigaciones. Esta variabilidad en los hábitos de vida y condiciones ambientales puede influir en la respuesta de los

pacientes al tratamiento con probióticos, lo que dificulta la identificación de las cepas probióticas óptimas para prevenir la dermatitis atópica. También pueden establecerse sesgos en la inclusión de casos de cada estudio, dado que la historia familiar de atopías difiere entre los progenitores.



6. CONCLUSIÓN

La presente revisión realizada subraya la relación entre la microbiota intestinal y el desarrollo de la dermatitis atópica, lo que sugiere nuevas posibilidades terapéuticas para mejorar los síntomas de esta afección cutánea. Los hallazgos indican que el tratamiento con el preparado probiótico tiene el potencial de modular la microbiota intestinal reduciendo así la inflamación mediante el aumento de AGCC y la mejora del equilibrio inmunitario. Esta modulación se traduce en reducciones significativas en los valores de SCORAD y la mejora en la sintomatología, lo que respalda su uso como posible estrategia terapéutica efectiva para el manejo de esta condición, ofreciendo un enfoque integral que no solo alivia los síntomas, sino que también aborda los mecanismos subyacentes de la enfermedad. Sin embargo, es importante tener en cuenta que también se han observado resultados contradictorios en algunos ensayos clínicos, donde no se ha demostrado un beneficio significativo o un efecto positivo en la reducción de los síntomas de la enfermedad.

A pesar de los resultados alentadores obtenidos, se presentan de la misma manera algunas discrepancias que destacan la necesidad de interpretar los resultados con cautela debido a la heterogeneidad metodológica y de las poblaciones estudiadas, así como a las diferencias en las cepas probióticas utilizadas indicándose así el requerimiento de una investigación más exhaustiva y rigurosa para comprender completamente la eficacia de los probióticos y el momento óptimo para el manejo de la dermatitis atópica.

7. BIBLIOGRAFIA

- ¹ Huang R, Ning H, Shen M, Li J, Zhang J, Chen X. Probiotics for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017 Sep 6;7.
- ² Conde-Taboada A, González-Barcala FJ, Toribio J. Dermatitis atópica infantil. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2008 Nov;99(9):690–700.
- ³ Ruiz-Villaverde R, Domínguez-Cruz J, Navarro-Triviño FJ, Galán-Gutiérrez M, Armario-Hita JC, Pereyra-Rodríguez JJ. Atopic Dermatitis: Background, Objectives and Future Perspectives (Superresponders). *Life*. 2022 Aug 4;12(8):1192.
- ⁴ Dra. Adriana Gamarra. PITIRIASIS ALBA [Internet]. 2022. Disponible en: <https://limaderma.com/dermatologia/pitiriasis-alba/>
- ⁵ Isabela Ruiz. Queilitis exfoliativa | Causas, síntomas, características y posibles tratamientos [Internet]. 2022 [citado 7 mayo 2022]. Disponible en: https://enfermedadesdelapiel.info/enfermedades/queilitis-exfoliativa/#google_vignette
- ⁶ Ruiz-Villaverde R, Domínguez-Cruz J, Navarro-Triviño FJ, Galán-Gutiérrez M, Armario-Hita JC, Pereyra-Rodríguez JJ. Atopic Dermatitis: Background, Objectives and Future Perspectives (Superresponders). *Life*. 2022 Aug 4;12(8):1192.
- ⁷ Querol Nasarre I. Dermatitis atópica. *Pediatría Atención Primaria* [Internet]. 2009 Dec 1;11:317–29. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322009000700003
- ⁸ Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Journal of Clinical & Cellular Immunology*. 2014;05(02).
- ⁹ Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder J-F, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: Consensus report of the European task force on atopic dermatitis. *Dermatology* [Internet]. 1997;195(1):10–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000245677>
- ¹⁰ Tofte S. Eczema area and severity index (EASI): A new tool to evaluate atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 1998;11:S197. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0926-9959\(98\)95291-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0926-9959(98)95291-6)
- ¹¹ Silverberg JI, Lei D, Yousaf M, Janmohamed SR, Vakharia PP, Chopra R, et al. Measurement properties of the product of investigator's global assessment and body surface area in children and adults with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2021;35(1):180–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16846>
- ¹² Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *British Journal of Dermatology*. 2010 Sep 6;132(6):942–9.
- ¹³ Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:1.
- ¹⁴ Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* [Internet]. 2006;38(4):441–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ng1767>
- ¹⁵ Armengot-Carbo M, Hernández-Martín Á, Torrelo A. Filagrina: papel en la barrera cutánea y en el desarrollo de patología. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2015;106(2):86–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.10.019>
- ¹⁶ Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2018;32(6):850–78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14888>
- ¹⁷ Munera-Campos M, Carrascosa JM. Innovación en dermatitis atópica: de la patogenia a la terapéutica. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2020;111(3):205–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2019.11.002>

-
- ¹⁸ Sullivan M, Silverberg NB. Current and emerging concepts in atopic dermatitis pathogenesis. *Clinics in Dermatology*. 2017 Jul;35(4):349–53.
- ¹⁹ Saila O. Tratamiento antiinflamatorio tópico Fototerapia Tratamiento sistémico [Internet]. Euskadi.eus. [citado el 21 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2023/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_31_3_dermatitis-atopica.pdf
- ²⁰ Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre Elidel® (pimecrolimus) y Protopic® (tacrolimus) | AEMPS [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [cited 2024 Apr 8]. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2005/ni_2005-07_elidel-protopic/
- ²¹ Pérez-Cotapos S ML, Zegpi T MS, Santa María MLSD. Dermatitis atópica. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet]. 2011;22(2):197–203. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640\(11\)70413-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640(11)70413-8)
- ²² Mikhaylov D, Ungar B, Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. Oral Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2023 Feb;
- ²³ Zeng J, Dou J, Gao L, Xiang Y, Huang J, Ding S, et al. Topical ozone therapy restores microbiome diversity in atopic dermatitis. *International Immunopharmacology*. 2020 Mar;80:106191.
- ²⁴ Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2015 Jan;31(1):69–75.
- ²⁵ Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal Microbiota in early infancy. *Pediatrics* [Internet]. 2006;118(2):511–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-2824>
- ²⁶ Pessôa R, Clissa PB, Sanabani SS. The interaction between the host genome, epigenome, and the gut–skin axis microbiome in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(18):14322. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms241814322>
- ²⁷ Ramiro-Puig E, Pérez-Cano FJ, Castellote C, Franch A, Castell M. The bowel: a key component of the immune system. *Rev Esp Enferm Dig* [Internet]. 2008;100(1):29–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/s1130-01082008000100006>
- ²⁸ Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota-gut-brain axis in psychiatric disorders. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022;23(19). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms231911245>
- ²⁹ Qu B, Zhang X-E, Feng H, Yan B, Bai Y, Liu S, et al. Microbial perspective on the skin–gut axis and atopic dermatitis. *Open Life Sci* [Internet]. 2024;19(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/biol-2022-0782>
- ³⁰ Bowe WP, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - back to the future? *Gut Pathog* [Internet]. 2011;3(1):1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1757-4749-3-1>
- ³¹ Szántó M, Dózsa A, Antal D, Szabó K, Kemény L, Bai P. Targeting the gut-skin axis—Probiotics as new tools for skin disorder management? *Exp Dermatol* [Internet]. 2019;28(11):1210–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/exd.14016>
- ³² Jiang X, Liu Z, Ma Y, Miao L, Zhao K, Wang D, et al. Fecal microbiota transplantation affects the recovery of AD-skin lesions and enhances gut microbiota homeostasis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2023;118(110005):110005. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110005>
- ³³ Kiecka A, Macura B, Szczepanik M. Modulation of allergic contact dermatitis via gut microbiota modified by diet, vitamins, probiotics, prebiotics, and antibiotics. *Pharmacol Rep* [Internet]. 2023;75(2):236–48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s43440-023-00454-8>
- ³⁴ Rodarte-Acosta, Jessica Sulema, and Martha Alejandra Morales-Sánchez. “El Rol de La Microbiota Intestinal En La Dermatitis Atópica.” *Revista Del Centro Dermatológico Pascua*, vol. 30, no. 2, 2021, pp. 76–83, <https://doi.org/10.35366/101177>. Accessed 3 Sept. 2021.

-
- ³⁵ Hu, Chen, et al. "A Population-Based Study on Associations of Stool Microbiota with Atopic Diseases in School-Age Children." *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 148, no. 2, Aug. 2021, pp. 612–620, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.001>. Accessed 16 Nov. 2021.
- ³⁶ Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014;11(8):506–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
- ³⁷ Mosquera FEC, Lizcano Martinez S, Liscano Y. Effectiveness of psychobiotics in the treatment of psychiatric and cognitive disorders: A systematic review of randomized clinical trials. *Nutrients* [Internet]. 2024;16(9). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu16091352>
- ³⁸ Hardy, Holly, et al. "Probiotics, Prebiotics and Immunomodulation of Gut Mucosal Defences: Homeostasis and Immunopathology." *Nutrients*, vol. 5, no. 6, 29 May 2013, pp. 1869–1912, <https://doi.org/10.3390/nu5061869>. Accessed 13 Mar. 2019.
- ³⁹ Isolauri E, Salminen S, Ouwehand AC. Probiotics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2004;18(2):299–313. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2003.10.006>
- ⁴⁰ Pachacama López AF, Tapia Portilla MF, Moreno-Piedrahíta Hernández F, Palacios-Álvarez S. Uso de probióticos para disminuir la gravedad de la dermatitis atópica en población pediátrica: revisión sistemática y metaanálisis. *Actas Dermosifilogr* [Internet]. 2021;112(10):881–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2021.06.006>.
- ⁴¹ Qu B, Zhang X-E, Feng H, Yan B, Bai Y, Liu S, et al. Microbial perspective on the skin-gut axis and atopic dermatitis. *Open Life Sci* [Internet]. 2024;19(1):20220782. 2
- ⁴² Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devreux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2010;340(mar23 1):c869–c869. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>
- ⁴³ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med* [Internet]. 2009;6(7):e1000097. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- ⁴⁴ Feito-Rodríguez M, Ramírez-Boscà A, Vidal-Asensi S, Fernández-Nieto D, Ros-Cervera G, Alonso-Usero V, et al. Randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to evaluate the effect of a mixture of probiotic strains on symptom severity and use of corticosteroids in children and adolescents with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2023;48(5):495–503. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ced/llad007>
- ⁴⁵ Carucci L, Nocerino R, Paparo L, De Filippis F, Coppola S, Giglio V, et al. Therapeutic effects elicited by the probiotic *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG in children with atopic dermatitis. The results of the ProPAD trial. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2022;33(8):e13836. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/pai.13836>
- ⁴⁶ Cukrowska B, Ceregra A, Maciorkowska E, Surowska B, Zegadło-Mylik MA, Konopka E, et al. The effectiveness of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei* strains in children with atopic dermatitis and cow's milk protein allergy: A multicenter, randomized, double blind, placebo controlled study. *Nutrients* [Internet]. 2021;13(4):1169. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13041169>
- ⁴⁷ Michelotti A, Cestone E, De Ponti I, Giardina S, Pisati M, Spartà E, et al. Efficacy of a probiotic supplement in patients with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *European Journal of Dermatology*. 2021 Apr;31(2):225–32.

-
- ⁴⁸ Jeong K, Kim M, Jeon SA, Kim Y, Lee S. A randomized trial of *Lactobacillus rhamnosus* IDCC 3201 tyndallizate (RHT3201) for treating atopic dermatitis. *Genuneit J*, editor. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2020 May 31;31(7):783–92.
- ⁴⁹ Prakoeswa CRS, Herwanto N, Prameswari R, Astari L, Sawitri S, Hidayati AN, et al. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 supplementation reduced SCORAD in children with atopic dermatitis. *Beneficial Microbes*. 2017 Oct 13;8(5):833–40.
- ⁵⁰ Wu YJ, Wu WF, Hung CW, Ku MS, Liao PF, Sun HL, et al. Evaluation of efficacy and safety of *Lactobacillus rhamnosus* in children aged 4–48 months with atopic dermatitis: An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* [Internet]. 2017 Oct;50(5):684–92.
- ⁵¹ Wang IJ., Wang JY. Children with atopic dermatitis show clinical improvement after *Lactobacillus* exposure. *Clinical & Experimental Allergy*. 2015 Mar 19;45(4):779–87
- ⁵² Gerasimov SV, Vasjuta VV, Myhovich OO, Bondarchuk LI. Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *American journal of clinical dermatology* [Internet]. 2010 [cited 2019 Sep 8];11(5):351–61.
- ⁵³ Van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, Sillevius Smitt JH, Knol J, Ben Amor K, et al. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clinical & Experimental Allergy*. 2010 Feb;
- ⁵⁴ Drago L, Iemoli E, Rodighiero V, Nicola L, De Vecchi E, Piconi S. Effects of *Lactobacillus salivarius* LS01 (DSM 22775) treatment on adult atopic dermatitis: a randomized placebo-controlled study. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* [Internet]. 2011 Oct 1;24(4):1037–48.
- ⁵⁵ Gore C, Custovic A, Tannock GW, Munro K, Kerry G, Johnson K, et al. Treatment and secondary prevention effects of the probiotics *Lactobacillus paracasei* or *Bifidobacterium lactis* on early infant eczema: randomized controlled trial with follow-up until age 3 years. *Clinical & Experimental Allergy*. 2011 Oct 18;42(1):112–22.
- ⁵⁶ Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D, Ruzafa-Costas B, Genovés-Martínez S, Chenoll-Cuadros E, et al. Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatology*. 2018 Jan 1;154(1):37.
- ⁵⁷ Nakata J, Hirota T, Umemura H, Nakagawa T, Kando N, Futamura M, et al. Additive effect of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on children with atopic dermatitis concomitant with food allergy. *Asia Pacific Allergy*. 2019;9(2).
- ⁵⁸ Yang HJ, Min TK, Lee HW, Pyun BY. Efficacy of Probiotic Therapy on Atopic Dermatitis in Children: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Allergy, Asthma & Immunology Research* [Internet]. 2014 [cited 2019 Apr 23];6(3):208.
- ⁵⁹ Niccoli AA, Artesi AL, Candio F, Ceccarelli S, Cozzali R, Ferraro L, et al. Preliminary Results on Clinical Effects of Probiotic *Lactobacillus salivarius* LS01 in Children Affected by Atopic Dermatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2014 Nov;48(Supplement 1):S34–6
- ⁶⁰ Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema: Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2000;30(11):1604–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00943.x>.
- ⁶¹ Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *British Journal of Dermatology*. 2001 Jan;144(1):104–10.
- ⁶² Breuer K, Kapp A, Werfel T. Urine eosinophil protein X (EPX) is an in vitro parameter of inflammation in atopic dermatitis of the adult age. *Allergy*. 2001 Aug;56(8):780–4.

⁶³ Qu B, Zhang X, Feng H, Yan B, Bai Y, Liu S, He Y. Perspectiva microbiana sobre el eje piel-intestino y dermatitis atópica. *Ciencias de la vida abiertas* . 2024;19(1): 20220782. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0782>

⁶⁴ O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *BioEssays*. 2016 Aug 24;38(11):1167–76.

