

DEL INTESTINO A LA PIEL:

**PAPEL DE LOS PROBIÓTICOS
EN DERMATITIS ATÓPICA**



XI CONGRÉS
DE L'ASSOCIACIÓ CATALANA
D'INFÈRMERIA PEDIÀTRICA
FIRA DE RECUS

30, 31 DE MAIG I 1 DE JUNY



El cuerpo humano y los billones de microorganismos que habitan en él, conforman un

ECOSISTEMA

Relación entre bacteria y hospedador

*Después de miles de años de co-evolución se podría decir que las **bacterias** y sus **hospedadores** “se reparten el trabajo”: El hombre les proporciona hábitat y alimento y ellas le proporcionan salud*

- **Comensal:** Una de las partes se beneficia
- **Mutualista:** Se benefician mutuamente
- **Patógena:** Solo una pequeña parte de las bacterias que conviven con el ser humano son o pueden llegar a ser patógenas

La **microbiota humana** se puede considerar un órgano más, con funciones imprescindibles para mantener la salud

La microbiota humana

- Todas las partes de nuestro cuerpo contienen bacterias, aunque son particularmente abundantes en la piel y el tracto digestivo
- Entre uno y dos kilos del peso corporal de un individuo de 70 kg no es el individuo, son las bacterias que cohabitan con el
- Entre el 20 y el 60% de estas bacterias (dependiendo de la localización) son incultivables

Composición de la microbiota

- ✓ Alrededor de **1000 especies** bacterianas y otros gérmenes, algunas de ellas son comunes a los individuos y otras varían. Combinación única.
- ✓ Fundamentalmente del grupo *Bacteroidetes* y *Firmicutes*
- ✓ Los *lactobacilos* y las *bifidobacterias* son las mutualistas (bacterias que hacen una acción beneficiosa sobre el hospedador) más frecuentes

Funciones de la microbiota

Estructurales

- Desarrollo del sistema inmune
- Producción IgA
- Modulación respuesta Th1/Th2
- Mantenimiento de la función de barrera intestinal

Protectoras

- Producción de bacteriocinas
- Competición por nutrientes
- Competición por hábitat

Metabólicas

- Síntesis de vitaminas
- Síntesis de AGCC
- Fermentación de hidratos de carbono
- Aumento del gasto de energía

Desarrollo cognitivo-mental

- Eje intestino-cerebro

DISBIOSIS INTESTINAL ASOCIADAS CON VARIAS ENFERMEDADES

Cerebro

- Trastorno del espectro autista
- Estrés

Pulmón

- Asma alérgico

Hígado

- Hígado graso

Piel

- Dermatitis atópica

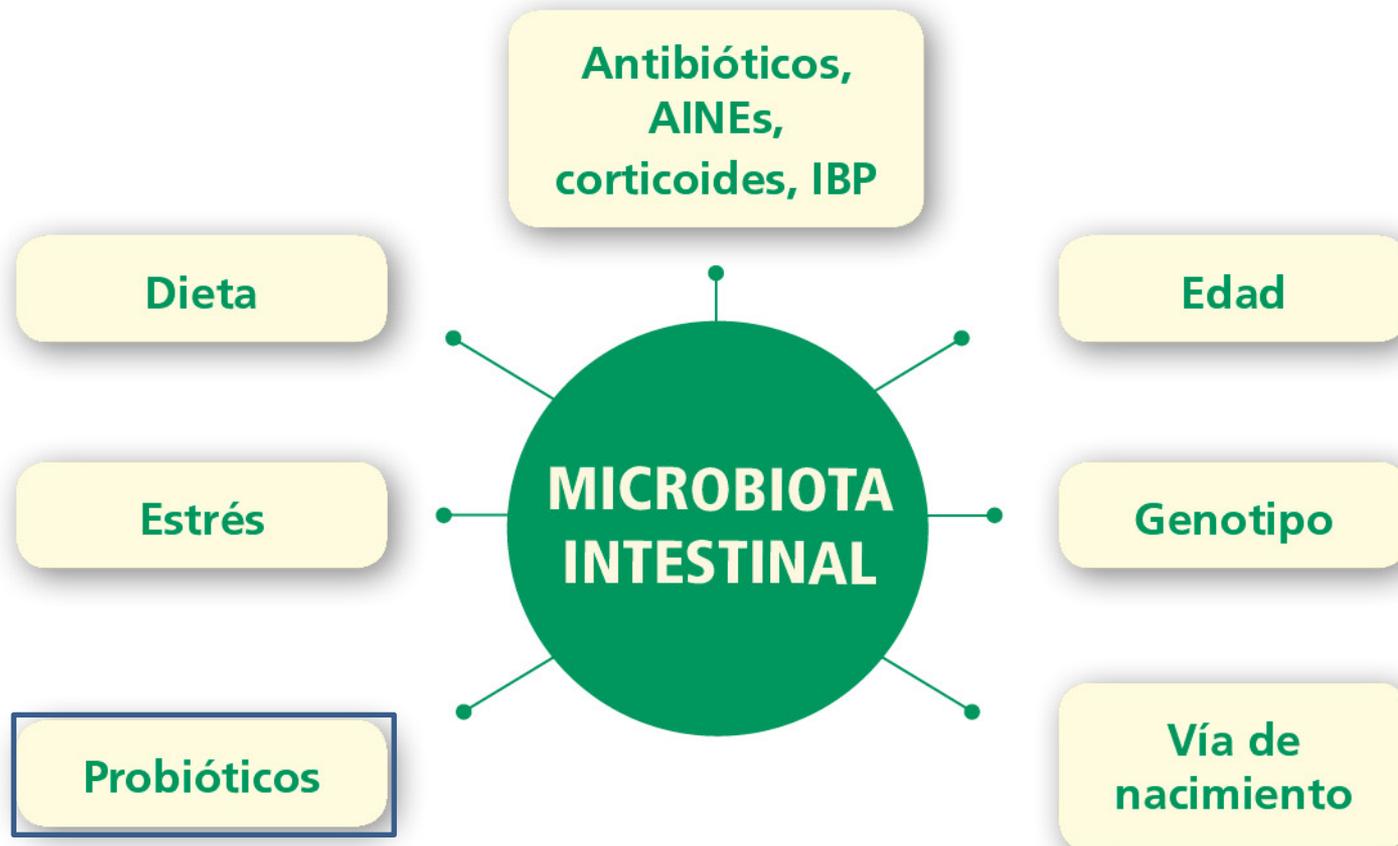
Trastornos sistémicos

- Diabetes tipo II
- Lupus eritematoso sistémico
- Aterosclerosis
- Desnutrición

Tejido adiposo

- Inflamación
- Obesidad

Factores determinantes de la microbiota intestinal



Definiciones utilizadas por las asociaciones científicas para probióticos y prebióticos

- ✓ **Probióticos:** Microorganismos vivos que confieren un beneficio a la salud del huésped cuando se los administra en cantidades adecuadas
- ✓ **Prebióticos:** Ingredientes fermentados selectivamente que dan lugar a cambios específicos en la composición y/o actividad de la flora gastrointestinal, confiriendo así beneficios a la salud del huésped
- ✓ **Simbióticos:** Productos que contienen tanto probióticos como prebióticos

Género

Lactobacillus

Especie

Rhamnosus

Cepa

CNCM I-4036

Las propiedades son cepa-dependientes

Selección

De leche materna humana o de heces de niños menores de 3 meses

Identificación

Secuenciación de la región variable de la unidad de repetición ribosomal 16S

Seguridad

Ensayos de seguridad de los alimentos, in vitro e in vivo, siguiendo las directrices de la OMS y la FAO

Escalado

Ampliación de la producción y optimización (1, 20 y 300L)

Producción

Optimización de la producción industrial y secado; Ensayos de estabilidad (bajo diferentes condiciones)

- Fermentación Carbohidratos

- Actividad enzimática

Probióticos generalistas

Probióticos específicos

Estudios clínicos

Funciones de la microbiota

Estructurales

Desarrollo del sistema inmune

Producción IgA

Modulación respuesta Th1/Th2

Mantenimiento de la función de barrera intestinal

Protectoras

Producción de bacteriocinas

Competición por nutrientes

Competición por hábitat

Metabólicas

Síntesis de vitaminas

Síntesis de AGCC

Fermentación de hidratos de carbono

Aumento del gasto de energía

Desarrollo cognitivo-mental

Eje intestino-cerebro

Sistema inmunitario

- Se sabe que los niños alérgicos tienen una composición alterada de su microbiota, con menor variedad en sus poblaciones bacterianas
- La mayor presencia de bacterias probióticas en la microbiota intestinal, se correlaciona con la protección contra la atopia

Allergies and Asthma: Do Atopic Disorders Result from Inadequate Immune Homeostasis arising from Infant Gut Dysbiosis?

Expert Rev Clin Immunol 2016;12:379-388

Christine C. Johnson & Dennis R. Ownby

J Allergy Clin Immunol. 2018 Jan 12. pii: S0091-6749(18)30033-2. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.045. [Epub ahead of print]

Perturbations of the gut microbiome genes in infants with atopic dermatitis according to feeding type.

Lee MJ¹, Kang MJ², Lee SY³, Lee E⁴, Kim K⁵, Won S⁶, Suh DJ⁷, Kim KW⁸, Sheen YH⁹, Ahn K¹⁰, Kim BS¹¹, Hong SJ¹².

PLoS One. 2017 Oct 19;12(10):e0184955. doi: 10.1371/journal.pone.0184955. eCollection 2017.

Immune-modulatory genomic properties differentiate gut microbiota of infants with and without eczema.

Oh S^{1,2}, Yap GC³, Hong PY^{4,5}, Huang CH³, Aw MM^{3,6}, Shek LP^{3,6}, Liu WT², Lee BW^{3,6}.

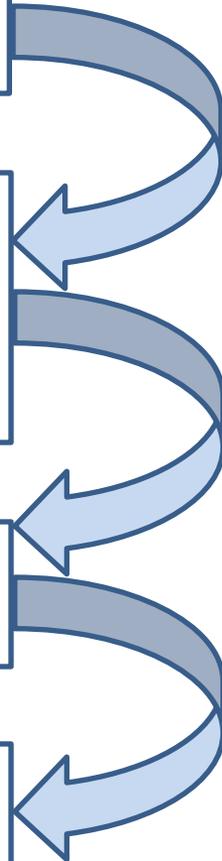
Microbiota intestinal/ Sistema inmune

- El desarrollo del sistema inmune en el niño tiende a dirigirse hacia un predominio Th2

- Para evitar el desarrollo de enfermedades alérgicas, las respuestas neonatales Th2 deben madurar a través del contacto microbiano en el período postnatal temprano: (teoría de la higiene; sobreuso de ATB)

- Las bacterias de la microbiota intestinal pueden ayudar a desarrollar esta respuesta de tolerancia

- La mayor presencia de bacterias probióticas en la microbiota intestinal, se correlaciona con la protección contra la atopia



DERMATITIS ATÓPICA



Hallazgos típicos

- La dermatitis atópica (también conocida como “eczema atópico”) es una enfermedad dermatológica inflamatoria crónica.
- Afecta predominantemente a niños (10-20%), aunque puede persistir en la edad adulta (1-3%) e incluso iniciarse en ella.
- Es una enfermedad que cursa típicamente en brotes.
- Durante las últimas décadas la incidencia de dermatitis atópica casi se ha duplicado.

Placas características de dermatitis atópica en pliegues axilares y fosas antecubitales

Liquenificación y excoriaciones: hallazgos característicos del eczema crónico.



Síntoma principal: PRURITO

Otros síntomas:

Sequedad de piel

Inflamación

ETIOPATOGENIA DE LA DERMATITIS ATÓPICA

FACTORES GENÉTICOS

- Condición atópica
- Alteraciones inmunológicas:
 - Predominio Th2
 - Aumento de IgE
- Mutaciones en el gen de la filagrina

FACTORES AMBIENTALES

- Uso de jabones o detergentes inapropiados
- Determinados alimentos
- Infecciones cutáneas

Niveles reducidos de ácidos grasos de cadena corta de carácter antiinflamatorio

Estado proinflamatorio en el intestino

Alteraciones en la tolerancia inmunológica

- Se ha sugerido una menor diversidad y / o mayor presencia de *Clostridium difficile* o *Escherichia coli*, especialmente en la infancia más temprana como factores de riesgo de DA
- Algunas especies probióticas son productoras de butirato y propionato, que son sustancias capaces de producir ácidos grasos de cadena corta con propiedades antiinflamatorias.
- La reducción de las especies probióticas formadoras de butirato puede ayudar a entender los cambios en la función de barrera intestinal como consecuencia de la inflamación

Alteración en la
microbiota intestinal

PAPEL DE LOS PROBIÓTICOS EN LA DERMATITIS ATÓPICA



Papel de los probióticos en la dermatitis atópica

- **Mecanismo de acción:**

- Modulación de la respuesta inmunitaria
- Restauración de la barrera intestinal (permeabilidad intestinal)

- **Eficacia:**

- Se ha demostrado en diferentes estudios con distintas cepas probióticas.
- En el tratamiento y en la prevención
- Especialmente en niños, en etapas pre y postnatales.

Referencias

- Navarro-López, V., Ramírez-Boscá, A., Ramón-Vidal, D., Ruzafa-Costas, B., Genovés-Martínez, S., Chenoll-Cuadros, E., ... & Codoñer-Cortés, F. M. (2018). Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology*, *154*(1), 37-43.
- Wickens, K., Black, P., Stanley, T. V., Mitchell, E., Barthow, C., Fitzharris, P., ... & Crane, J. (2012). A protective effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 against eczema in the first 2 years of life persists to age 4 years. *Clinical & Experimental Allergy*, *42*(7), 1071-1079.
- Han, Y., Kim, B., Ban, J., Lee, J., Kim, B. J., Choi, B. S., ... & Kim, J. (2012). A randomized trial of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology*, *23*(7), 667-673.
- Gerasimov, S. V., Vasjuta, V. V., Myhovich, O. O., & Bondarchuk, L. I. (2010). Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children. *American journal of clinical dermatology*, *11*(5), 351-361.
- Rather, I. A., Bajpai, V. K., Kumar, S., Lim, J., Paek, W. K., & Park, Y. H. (2016). Probiotics and atopic dermatitis: an overview. *Frontiers in microbiology*, *7*.
- Prakoeswa, C. R. S., Herwanto, N., Prameswari, R., Astari, L., Sawitri, S., Hidayati, A. N., ... & Surono, I. S. (2017). *Lactobacillus plantarum* IS-10506 supplementation reduced SCORAD in children with atopic dermatitis. *Beneficial Microbes*, *8*(5), 833-840
- Rø, A. D. B., Simpson, M. R., Rø, T. B., Storrø, O., Johnsen, R., Videm, V., & Øien, T. (2017). Reduced Th22 cell proportion and prevention of atopic dermatitis in infants following maternal probiotic supplementation. *Clinical & Experimental Allergy*.
- Niccoli, A. A., Artesi, A. L., Candio, F., Ceccarelli, S., Cozzali, R., Ferraro, L., ... & Rossi, L. (2014). Preliminary results on clinical effects of probiotic *Lactobacillus salivarius* LS01 in children affected by atopic dermatitis. *Journal of clinical gastroenterology*, *48*, S34-S36.
- Rosenfeldt, V., Benfeldt, E., Nielsen, S. D., Michaelsen, K. F., Jeppesen, D. L., Valerius, N. H., & Paerregaard, A. (2003). Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *111*(2), 389-395.
- Matsumoto, M., Ebata, T., Hirooka, J., Hosoya, R., Inoue, N., Itami, S., ... & Fujita, A. (2014). Antipruritic effects of the probiotic strain LKM512 in adults with atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, *113*(2), 209-216.
- Panduru, M., Panduru, N. M., Sălăvăstru, C. M., & Tiplica, G. S. (2015). Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, *29*(2), 232.
- Chang, Y. S., Trivedi, M. K., Jha, A., Lin, Y. F., Dimaano, L., & García-Romero, M. T. (2016). Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Pediatrics*, *170*(3), 236-242.

Referencias

- Navarro-López, V., Ramírez-Boscá, A., Ramón-Vidal, D., Ruzafa-Costas, B., Genovés-Martínez, S., Chenoll-Cuadros, E., ... & Codoñer-Cortés, F. M. (2018). Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology*, *154*(1), 37-43.
- Wickens, K., Black, P., Stanley, T. V., Mitchell, E., Barthow, C., Fitzharris, P., ... & Crane, J. (2012). A protective effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 against eczema in the first 2 years of life persists to age 4 years. *Clinical & Experimental Allergy*, *42*(7), 1071-1079.
- Han, Y., Kim, B., Ban, J., Lee, J., Kim, B. J., Choi, B. S., ... & Kim, J. (2012). A randomized trial of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology*, *23*(7), 667-673.
- Gerasimov, S. V., Vasjuta, V. V., Myhovich, O. O., & Bondarchuk, L. I. (2010). Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children. *American journal of clinical dermatology*, *11*(5), 351-361.
- Rather, I. A., Bajpai, V. K., Kumar, S., Lim, J., Paek, W. K., & Park, Y. H. (2016). Probiotics and atopic dermatitis: an overview. *Frontiers in microbiology*, *7*.
- Prakoewa, C. R. S., Herwanto, N., Prameswari, R., Astari, L., Sawitri, S., Hidayati, A. N., ... & Surono, I. S. (2017). *Lactobacillus plantarum* IS-10506 supplementation reduced SCORAD in children with atopic dermatitis. *Beneficial Microbes*, *8*(5), 833-840
- Rø, A. D. B., Simpson, M. R., Rø, T. B., Storrø, O., Johnsen, R., Videm, V., & Øien, T. (2017). Reduced Th22 cell proportion and prevention of atopic dermatitis in infants following maternal probiotic supplementation. *Clinical & Experimental Allergy*.
- Niccoli, A. A., Artesi, A. L., Candio, F., Ceccarelli, S., Cozzali, R., Ferraro, L., ... & Rossi, L. (2014). Preliminary results on clinical effects of probiotic *Lactobacillus salivarius* LS01 in children affected by atopic dermatitis. *Journal of clinical gastroenterology*, *48*, S34-S36.
- Rosenfeldt, V., Benfeldt, E., Nielsen, S. D., Michaelsen, K. F., Jeppesen, D. L., Valerius, N. H., & Paerregaard, A. (2003). Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *111*(2), 389-395.
- Matsumoto, M., Ebata, T., Hirooka, J., Hosoya, R., Inoue, N., Itami, S., ... & Fujita, A. (2014). Antipruritic effects of the probiotic strain LKM512 in adults with atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, *113*(2), 209-216.
- Panduru, M., Panduru, N. M., Sălăvăstru, C. M., & Tiplica, G. S. (2015). Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, *29*(2), 232.
- Chang, Y. S., Trivedi, M. K., Jha, A., Lin, Y. F., Dimaano, L., & García-Romero, M. T. (2016). Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Pediatrics*, *170*(3), 236-242.

Efecto de la administración oral de una mezcla de cepas probióticas en el índice SCORAD y el uso de corticoesteroides tópicos en pacientes jóvenes con dermatitis atópica moderada

Diseño del estudio:

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad del uso de una mezcla de probióticos durante 12 semanas en la reducción de los síntomas y del uso de corticoides tópicos en 50 pacientes de 4 a 17 años con dermatitis atópica moderada

- ✓ Grupo con cápsula de mezcla de cepas probióticas + corticoesteroides tópicos (a demanda):
 - *Bifidobacterium lactis* CECT 8145, *Bifidobacterium longum* CECT 7347 y *Lactobacillus casei* 9104
- ✓ Grupo con cápsula de placebo + corticoesteroides tópicos (a demanda)

Objetivo:

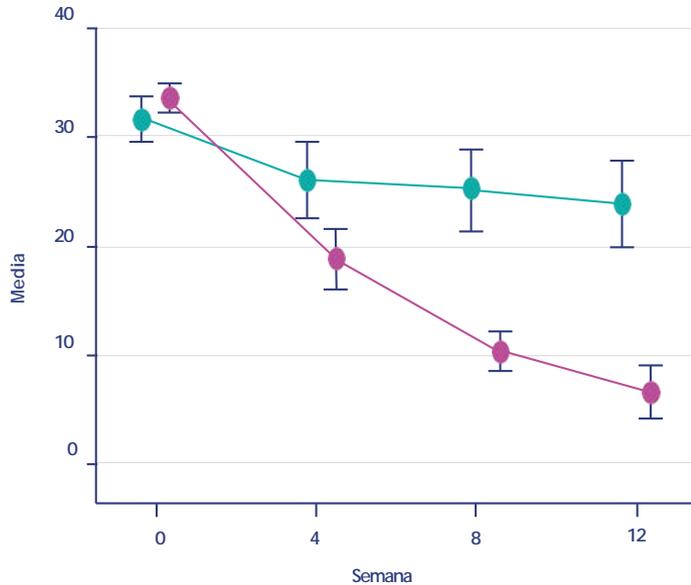
Determinar si una mezcla de probióticos orales es segura y eficaz en el tratamiento de los síntomas de la DA y evaluar su influencia en el uso de corticoesteroides tópicos en una población joven

Navarro-López, Vicente, et al. "Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial." *JAMA Dermatology* (2018).

Resultados

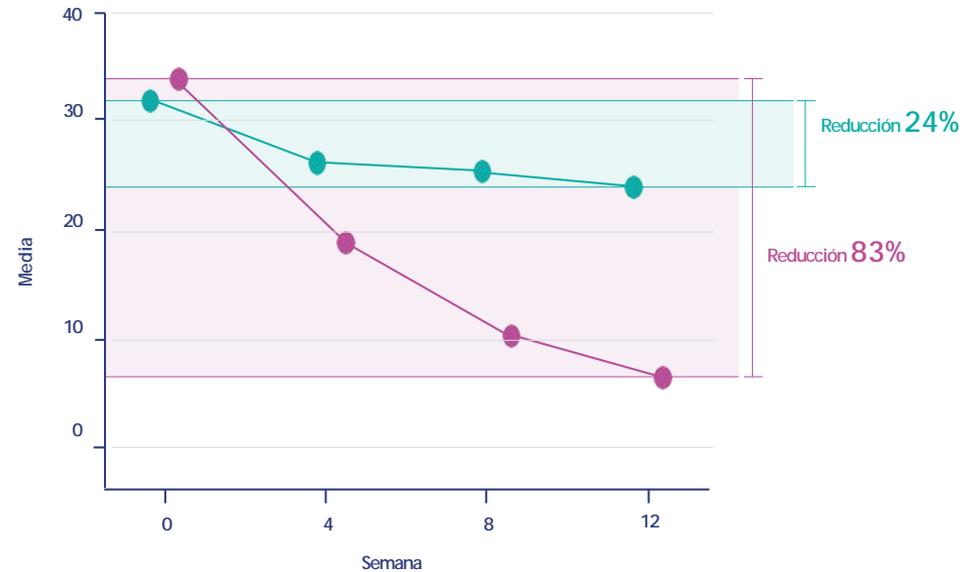
● Placebo ● Probiótico

Índice SCORAD



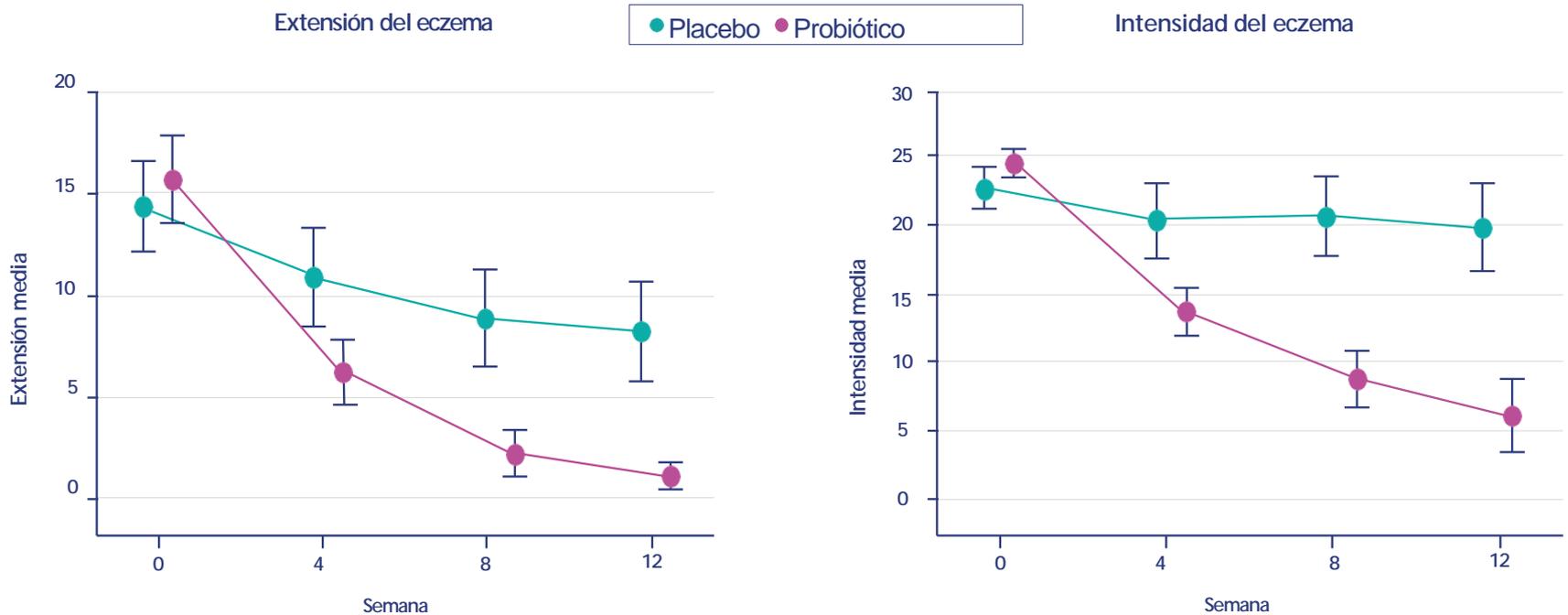
- El índice SCORAD disminuyó 19,2 puntos más en el grupo probiótico que en el de placebo.
- El índice SCORAD se redujo a cero en el 28% de los pacientes tratados con probiótico.

Nivel basal SCORAD



- Nivel basal SCORAD: 83% de reducción en el grupo probiótico frente al 24% en el grupo placebo.

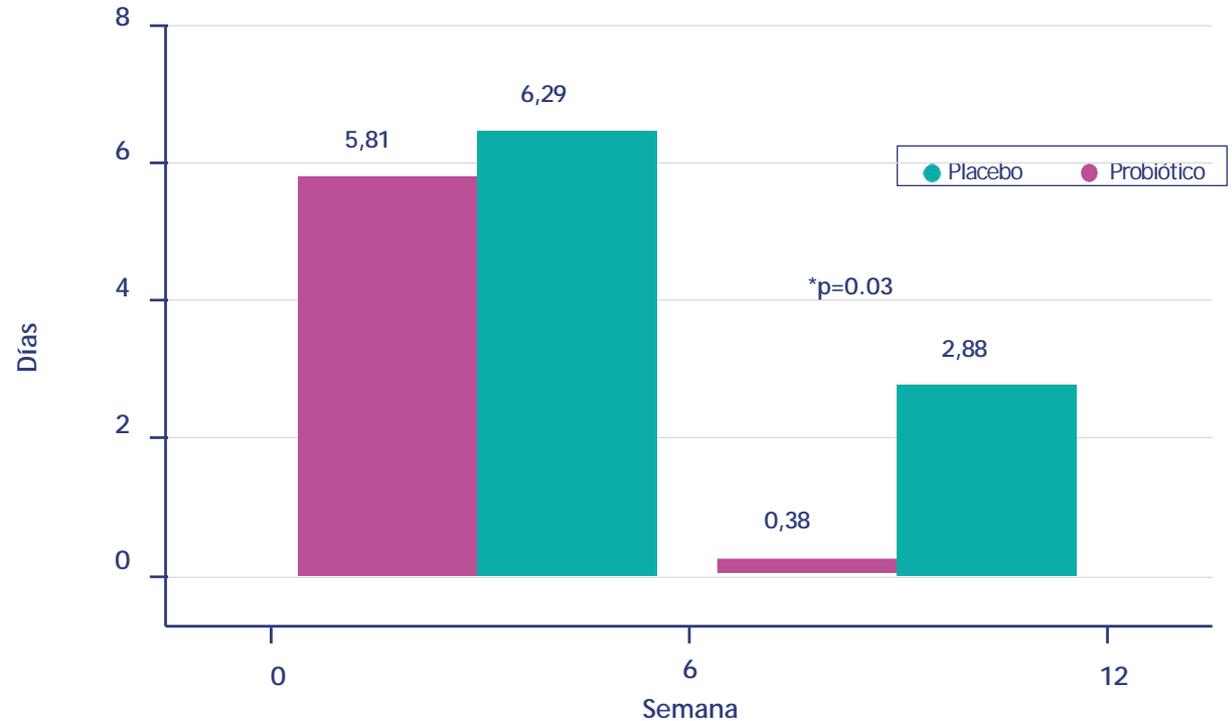
Resultados



- **Mejoría estadísticamente significativa en la extensión e intensidad del eczema a favor del grupo probiótico cuando se comparó con el grupo placebo**

Uso medio de corticoides por paciente

- Reducción significativa en uso de corticoides tópicos en el grupo de probióticos.
- Tras la sexta semana, el uso de corticoides se reduce a 0,38 días por paciente en el grupo tratado con probiótico.



Conclusiones

- La mezcla probiótica es efectiva en la reducción de los síntomas de la DA.
- El grupo de niños que recibieron la combinación de probióticos en comparación con el grupo que recibió placebo tuvo una reducción estadísticamente significativa en la intensidad y extensión del eccema, y reducción en el uso de corticoides durante el estudio
- Siete niños (28%) en el grupo probiótico redujeron el índice SCORAD a 0.
- La evaluación de seguridad de cada cepa probiótica en la mezcla se ha evaluado siguiendo las directrices de OMS / FAO.
- No se asociaron efectos secundarios relevantes ni con la mezcla probiótica ni con la ingesta de placebo.

In This Issue

JAMA Dermatology

Research

Este tratamiento seguro y efectivo debe considerarse para niños con dermatitis atópica moderada. (JAMA Dermatology January 2018 Volume 154, Number 1)



Probióticos 1x10 ⁹ UFC	Prebióticos 60 mg	Vitamina H 40% VRN (20 µg)
<i>Bifidobacterium lactis</i> CECT 8145 <i>Bifidobacterium longum</i> CECT 7347 <i>Lactobacillus casei</i> CECT 9104	FOS	Contribuye al mantenimiento de la piel en condiciones normales

Modo de empleo

Tomar una cápsula al día, preferentemente por la mañana.
Ciclo de tratamiento recomendado: 3 meses.

Presentación: Estuche con 14 ó 28 cápsulas

Adultos y niños mayores de 1 año:

- Existe una relación mutualista entre la microbiota y el ser humano
- La microbiota está presente en todo el organismo y tiene que ver con importantes funciones a nivel digestivo, metabólico o inmunológico entre otras
- Existen numerosos factores que condicionan cambios en la microbiota intestinal
- Muchas patologías se asocian a disbiosis
- La investigación avala el uso de probióticos en determinadas patologías como la dermatitis atópica como factor de salud

RESUMEN



MUCHAS GRACIAS