

Serie
**Tratamiento
de la Dermatitis Atópica (I)**

**Efectos de los Probióticos en Pacientes Jóvenes
con Dermatitis Atópica Moderada**

JAMA Dermatology
154(1):37-43, Ene 2018

Comentario crítico
Prof. Dr. Vicente Navarro López



Efectos de los Probióticos en Pacientes Jóvenes con Dermatitis Atópica Moderada

En el estudio clínico aleatorizado con 50 niños con dermatitis atópica moderada, la administración oral de una mezcla de probióticos durante 12 semanas, respecto de placebo, se asoció con reducciones significativas del índice de actividad SCORAD y del uso de corticoides tópicos. Los probióticos se toleraron muy bien.

Introducción

El prurito intenso, la inflamación y los trastornos de la función de barrera de la piel son los principales hallazgos de la dermatitis atópica (DA), una enfermedad inflamatoria crónica de la piel. La prevalencia estimada de DA en adultos y niños es de entre 3% y 10% y de hasta 20%, respectivamente. Por lo general, las primeras manifestaciones clínicas aparecen durante la niñez, y alrededor del 50% de los casos se diagnostican en el primer año de vida. La DA se asocia con deterioro importante de la calidad de vida de los pacientes y sus familiares; los sujetos con DA tienen riesgo aumentado de presentar otros trastornos atópicos, como asma, rinitis alérgica y sinusitis crónica. Al igual que en otras enfermedades atópicas, la inflamación mediada por linfocitos T colaboradores 2 (Th2) cumple un papel fisiopatogénico decisivo, ya que el desequilibrio Th1/Th2 se asocia con incrementos de los niveles de inmunoglobulina E y con activación de citoquinas involucradas en la inflamación cutánea.

En relación con la integridad de la función de barrera de la piel, la filagrina interactúa con filamentos intermedios, especialmente queratinas, con la formación de agregados. Los defectos de la filagrina se asocian con alteración de la barrera cutánea y, por ende, con reducción de la protección frente a microbios y alérgenos.

Las principales manifestaciones clínicas de la DA consisten en eritema cutáneo, edema o pápulas, exudados, excoriación y liquenificación, prurito intenso y trastornos del sueño. Los corticoides tópicos han sido, durante años, el pilar del tratamiento farmacológico en pacientes con DA leve a moderada; para la DA moderada a grave se utilizan corticoides tópicos e inhibidores tópicos de la calcineurina, entre otros agentes. Sin embargo, no se dispone de información a largo plazo para estas alternativas terapéuticas en niños. Los pacientes con enfermedad refractaria grave podrían beneficiarse con un curso breve de terapia sistémica con inmunosupresores, como corticoides, ciclosporina y azatioprina; no obstante, todas estas alternativas generan riesgo importante de efectos adversos y recurrencia de la sintomatología, luego de interrumpida la terapia.

En los últimos años se han sugerido asociaciones entre la alteración de la barrera intestinal y la aparición de DA, por activación de respuestas inflamatorias predominantemente de tipo 2. En este sentido, la microbiota intestinal ejerce un importante papel en la tolerancia inmunológica normal. En análisis recientes de la microbiota intestinal en pacientes con DA se observaron cambios en la composi-

ción, sobre todo en *Faecalibacterium prausnitzii*, con reducción del número de gérmenes productores de butirato y propionato, ácidos grasos de cadena corta con efectos antiinflamatorios, sintetizados por microorganismos. Asimismo, se ha visto que el butirato ejerce un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad de la barrera cutánea. El principal objetivo de este estudio fue conocer la eficacia de una mezcla de probióticos en términos de las mejoras del índice de actividad de la DA (SCORing Atopic Dermatitis [SCORAD]) y del porcentaje de días con necesidad de tratamiento con corticoides tópicos por exacerbaciones agudas de la DA.

Pacientes y métodos

En el estudio a doble ciego, de dos grupos y controlado con placebo se incluyeron pacientes de entre 4 y 17 años, con diagnóstico de DA, que reunían los criterios de Hanifin y Rajka; además, debían presentar entre 20 y 40 puntos en el índice SCORAD y debían recibir corticoides tópicos como modalidad de tratamiento. El estudio se realizó en el Centro Dermatológico Estético de Alicante, España. Fue requisito que los pacientes consumieran una dieta mediterránea de calidad alta, con puntaje del *Mediterranean Diet Quality Index* (KIDMED) de más de 7. El reclutamiento tuvo lugar entre marzo y junio de 2016 en una única institución. Cada niño se clasificó en una de 8 categorías según la combinación de 3 variables binarias al inicio: sexo, edad (entre 4 y 12 años respecto de más de 12 años), y edad en el momento del inicio de la enfermedad (entre 0 y 4 años, respecto de más de 4 años). Los participantes fueron asignados de manera aleatoria al agregado de probióticos o placebo durante 12 semanas. En ese período, los pacientes fueron tratados con metilprednisolona tópica, emolientes y antihistamínicos orales, según las recomendaciones para el tratamiento de la DA. Los pacientes asignados a probióticos recibieron diariamente comprimidos con una mezcla de 10^9 unidades formadoras de colonias de 3 cepas de probióticos (1:1:1), con maltodextrina como transportador. El compuesto incluyó lactobacilos y bifidobacterias, ya que en estudios previos estos microorganismos se asociaron con los beneficios más importantes. Específicamente, el compuesto incluyó *Bifidobacterium lactis* CECT 8145, *B. longum* CECT 7347 y *Lactobacillus casei* CECT 9104, con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antimicrobianas, respectivamente. Los criterios principales de valoración fueron el cambio en el índice SCORAD a las 12 semanas de intervención, respecto de los valores basales,

Tabla 1. Estimación del efecto de la intervención sobre la escala *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD).^a

Parámetro	Basal		Cambio respecto del inicio					
	Placebo	Probiótico	Semana 4		Semana 8		Semana 12	
			Placebo	Probiótico	Placebo	Probiótico	Placebo	Probiótico
Índice SCORAD	32.2 (27.4, 37.0)	33.8 (29.0, 38.5)	-5.6 (-9.8, 10.8)	-14.8 (18.1, 10.8)	-6.4 (-10.6, -2.3)	-23.2 (-27.3, -19.1)	-7.8 (-11.9, -3.6)	-27.0 (-31.1, -22.8)
Efecto proporcional (%) ^b	N/A	N/A	-17 (-30, -4)	-45 (-58, -33)	-20 (-32, -7)	-71 (-84, -59)	-24 (-36, -11)	-83 (-95, -70)
Diferencia								
Índice SCORAD	1.5 (-2.3, 5.3)		-9.2 (-13.4, -5.1)		-16.7 (-20.9, -12.6)		-19.2 (-23.4, 15.0)	
Efecto proporcional (%) ^b	N/A		-28 (-41, -16)		-51 (-64, -39)		-59 (-72, -46)	

^a Los efectos son estimados por medio de modelos lineales de efectos mixtos con interacción de grupo por semana, interceptos aleatorios a nivel de participante y con ajuste según las variables aplicadas para la aleatorización estratificada.

^b Estas filas son los efectos de las filas de arriba divididas por el SCORAD basal promedio de todos los participantes (32.6) y multiplicadas por 100. Esto aporta el efecto proporcional o porcentaje de efectividad. N/A, no aplicable.

y el cambio en el uso de corticoides tópicos (porcentaje de días con utilización de corticoides tópicos durante las exacerbaciones agudas, en el transcurso de las 12 semanas de seguimiento). Los parámetros bioquímicos, es decir los niveles séricos de interleuquina (IL) 4, IL-5, IL-10 e IL-13 fueron criterios secundarios de valoración. Para las comparaciones entre los grupos se aplicaron modelos lineales de efectos mixtos, con ajuste según diversas variables, y modelos de regresión logística.

Resultados

No se observaron diferencias relevantes entre los grupos en el puntaje del KIDMED al inicio y al final del estudio (más de 7 puntos en todos los participantes). Las características basales de los enfermos de ambos grupos fueron similares.

El 96% de los pacientes (22 de 23) asignados a probióticos, en comparación con el 46% (11 de 24) de los niños que recibieron placebo, presentaron mejoras en el índice SCORAD (Tabla 1).

Al inicio no se observaron diferencias importantes entre los grupos en ninguna de las variables; sin embargo, luego de comenzado el tratamiento, las diferencias entre los grupos se incrementaron y fueron más importantes en el grupo de probióticos para el puntaje total del SCORAD, la intensidad del eccema y la diseminación del eccema, aunque no para los síntomas subjetivos. Después de 12 semanas de seguimiento, el cambio promedio en el SCORAD fue, en términos relativos, de -83% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -95% a -70%) en el grupo de probióticos, y de -24% (IC 95%: -36% a -11%) en el grupo placebo, con diferencia para la efectividad de -19.2 puntos (IC 95%: -23.4 a -15.0) en el SCORAD, o de

-59% (IC 95%: -72% a -46%; $p < 0.001$) a favor del uso de probióticos. Los pacientes de ambos grupos tuvieron mejoras del índice de actividad de la DA, valorado con la *Investigator Global Assessment* (IGA), al cabo de 12 semanas. El 91% de los pacientes en el grupo de probióticos, en comparación con el 21% de los niños del grupo control, presentaron respuesta al tratamiento, es decir 0 o 1 punto en la IGA.

Al final del seguimiento, con 2032 días-paciente de observación en el grupo control y de 2084 días-paciente en el grupo con probióticos, se utilizaron esteroides para el tratamiento de las exacerbaciones agudas en 220 (10.8%) y 161 (7.7%) días-paciente, respectivamente. En la regresión logística con ajuste se estimó un *odds ratio* (OR) de 0.63 (IC 95%: 0.51 a 0.78; $p < 0.001$) para el efecto del tratamiento sobre la reducción del uso de corticoides. El OR para el número total de días de tratamiento con corticoides (incluso en ausencia de exacerbaciones) fue de 0.77 (IC 95%: 0.65 a 0.91; $p < 0.003$), un hallazgo que indica una reducción significativa del uso de corticoides en el grupo asignado a probióticos.

No se observaron diferencias entre los grupos en los cambios en los niveles séricos de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13; el recuento de eosinófilos; la concentración de IgE, y los niveles de lactato deshidrogenasa.

No surgieron efectos adversos importantes en ninguno de los grupos.

Conclusión

Según los resultados del presente estudio, la mezcla evaluada de probióticos sería eficaz para reducir el índice SCORAD y el uso de corticoides tópicos en pacientes con DA moderada.

Título: 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

Autores: Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Codoñer-Cortés F y colaboradores

Institución: Universidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia; Lifesequencing, Paterna; Hospital Universitario del Vinalopó, Elche, España

Fuente: JAMA Dermatology 154(1):37-43, Ene 2018

Eficacia clínica y seguridad del uso de probióticos en el tratamiento de la dermatitis atópica



Prof. Dr. Vicente Navarro López

Médico infectólogo, coordinador de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario del Vinalopó, Elche. Director de la Cátedra de Microbiota Humana, Universidad Católica de Murcia, Murcia, España.

Desde hace años, el uso de corticosteroides tópicos es la base del tratamiento de la dermatitis atópica (DA) leve y moderada. Recientemente, varios estudios han evaluado el impacto de la microbiota intestinal en pacientes con DA, y han demostrado cambios en la composición microbiana y reducción de las especies productoras de ácidos grasos de cadena corta en estos individuos, al comparar los datos con la microbiota de sujetos sanos. La consecuencia de este cambio en la composición microbiana es un estado proinflamatorio con pérdida de la permeabilidad intestinal, que estaría asociada con la patogénesis de la enfermedad. Por este motivo, varios trabajos y dos metanálisis han evaluado durante los últimos 10 años el efecto modulador sobre la microbiota intestinal de diferentes probióticos.

El ensayo clínico, a doble ciego, aleatorizado y comparado con placebo aquí comentado, propone

la evaluación de una combinación de tres probióticos seleccionados específicamente por los investigadores para el tratamiento de la DA leve y moderada. La selección de estas cepas probióticas se realizó sobre la base de una serie de ensayos preclínicos llevados a cabo con anterioridad, en los cuales se evaluaban las propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias de dichas cepas.

Los datos analizados en el ensayo clínico incluyen la eficacia del producto probiótico mediante la medición de la actividad de la enfermedad, utilizando el índice *SCORing of Atopic Dermatitis* (SCORAD) de los pacientes. Además, se evaluó durante el estudio el uso de tratamientos para la enfermedad, principalmente los corticosteroides tópicos. También se analizó, durante el tiempo de intervención, la seguridad del producto, tomando en cuenta los posibles efectos secundarios. La intervención con

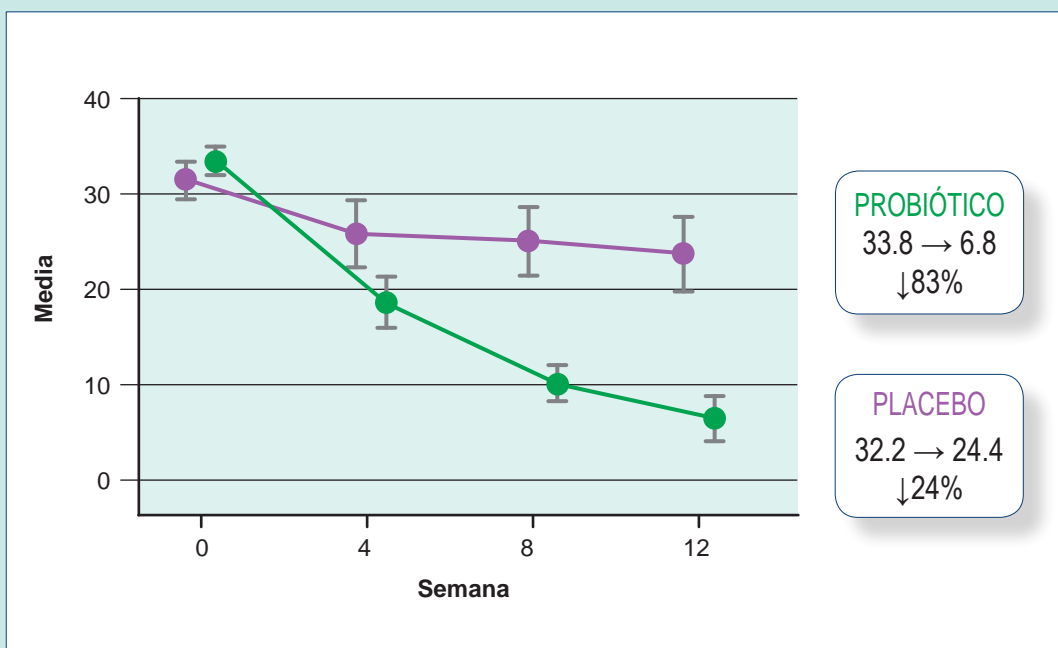


Figura 1. Evolución del índice de SCORAD en cada grupo de intervención durante las 12 semanas de tratamiento.

Fuente: Adaptado de JAMA Dermatol 154(1):37-43, 2018.

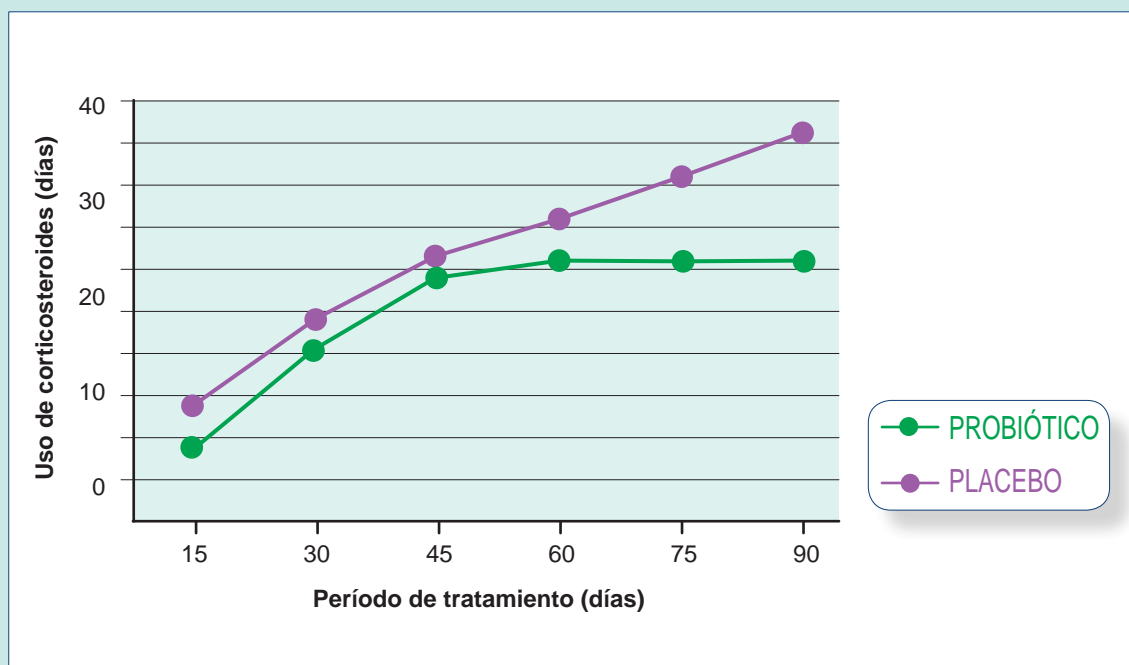


Figura 2. Número de días acumulados de administración de corticoides tópicos por paciente, durante las 12 semanas de intervención.

Fuente: Elaboración del autor.

el probiótico se llevó a cabo durante tres meses, durante los cuales se evaluaron los pacientes con una frecuencia mensual para documentar su evolución clínica, la adhesión al tratamiento y los posibles efectos secundarios que pudieran aparecer.

Los resultados finales del estudio, al finalizar la intervención, muestran una reducción clínicamente muy relevante y estadísticamente significativa en el SCORAD, acompañada de una disminución en el uso de corticosteroides tópicos en el grupo de pacientes tratados con el probiótico, en comparación con los resultados obtenidos en el grupo que no recibió el producto. Estas diferencias en el uso de corticosteroides tópicos son especialmente relevantes en la segunda mitad de la investigación, en la que los pacientes tratados con probióticos casi no necesitan recibir corticosteroides tópicos para controlar la enfermedad; además, gracias al preparado probiótico, la actividad de la enfermedad siguió mejorando durante la segunda mitad del estudio.

No se observaron efectos secundarios relevantes relacionados con el uso del probiótico en ninguno de los participantes del estudio.

Como conclusión, podemos afirmar que los resultados de este ensayo clínico han demostrado que el preparado con probióticos es un tratamiento eficaz y seguro y, tal como se recoge en un comentario editorial de la revista *JAMA Dermatology* en la que se publicó el artículo, la mezcla de tres probióticos incluidos en el producto en análisis debería ser considerada para el tratamiento de todos los pacientes con DA moderada. Esto ya ocurre en los territorios en los que esta combinación de probióticos se viene comercializando desde hace años, entre ellos EE.UU., España y otros países de la Unión Europea, donde los clínicos ya disponen de este producto para el beneficio de los pacientes en la práctica clínica habitual, corroborando los resultados de eficacia y seguridad descritos en el ensayo clínico.