

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

**Probióticos y Dermatitis Atópica
en Niños y Adolescentes**

Clinical and Experimental Dermatology
48(5):495-503, Abr 2023

Comentario crítico
Prof. Dr. Vicente Navarro López



Probióticos y Dermatitis Atópica en Niños y Adolescentes

El eje intestino-piel tendría una importante participación en la fisiopatogenia de la dermatitis atópica. En niños y adolescentes, la administración de una mezcla específica de probióticos (*Bifidobacterium lactis*, *B. longum* y *Lactobacillus casei*) mejora los síntomas de la dermatitis y podría reducir la dosis de corticoides tópicos.

Introducción

La prevalencia estimada de dermatitis atópica (DA) en la población general es de 8%; la mayoría de los casos se diagnostican en la niñez o la adolescencia. La DA leve a moderada habitualmente se trata con emolientes, corticoides tópicos y fototerapia. En los casos graves se suelen indicar corticoides orales u otros inmunosupresores sistémicos, como ciclosporina, metotrexato o azatioprina. Ciertos anticuerpos monoclonales y los inhibidores de la quinasa Janus han mostrado resultados alentadores. En la fisiopatogenia de la DA participan factores ambientales, inmunológicos y genéticos. En los últimos años se prestó especial atención al microbioma de los seres humanos, posiblemente relacionado con el riesgo de DA. La introducción de técnicas genéticas de avanzada ha permitido conocer, cada vez mejor, los microorganismos que colonizan el intestino y sus funciones, entre las que se destaca la degradación de polisacáridos complejos no digeribles y la producción de ciertos nutrientes. Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) surgen de la fermentación bacteriana de las fibras de la dieta en el tracto gastrointestinal y confieren protección contra la translocación de bacterias desde la luz intestinal. Este proceso se demostró en ciertas enfermedades inflamatorias de la piel, por ejemplo en la psoriasis; de hecho, se observó en sangre ADN de bacterias intestinales durante las exacerbaciones sintomáticas. Los sujetos con microbiota intestinal enriquecida en bacterias productoras de AGCC tienen, con menor frecuencia, translocación bacteriana desde el intestino. Este fenómeno explicaría, en parte, la conexión entre la microbiota del intestino y de la piel. Estudios previos sugirieron que la microbiota intestinal se compromete en pacientes con DA, respecto de controles sanos. En algunos trabajos, la intervención con preparaciones específicas de probióticos se asoció con cambios en la composición microbiana y con mejoría de la enfermedad, valorada con los cambios en el índice de actividad de la DA (*SCORing of Atopic Dermatitis* [SCORAD]). En el presente estudio se utiliza la misma mezcla y dosis de probióticos, evaluada en un ensayo previo en el que se obtuvieron resultados alentadores, con el objetivo de determinar no solo la eficacia clínica de los probióticos y confirmar los hallazgos antes obtenidos, sino también para medir el efecto sobre la dosis total de esteroides administrados a los pacientes, y el efecto sobre el tiempo libre de nuevos episodios agudos, luego de finalizada la intervención con el producto en investigación.

Pacientes y métodos

El estudio tuvo un diseño a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Se analizaron 70 pacientes

de entre 4 y 17 años, de ambos sexos, con diagnóstico de DA según los criterios de Hanifin y Rajka, e índice SCORAD de entre 20 y 40.

Los participantes fueron reclutados en los departamentos de dermatología de 5 hospitales universitarios y en un centro privado de España. Se tuvieron en cuenta la edad, el sexo y la edad en el momento de inicio de la enfermedad. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria a cada uno de los dos grupos de intervención: administración oral de un comprimido con una mezcla de probióticos: *Bifidobacterium animalis* subespecie *lactis* CECT 8145, *B. longum* CECT 7347 y *Lactobacillus casei* CECT 9104, en concentración de 1×10^9 unidades formadoras de colonias con maltodextrina, durante 12 semanas. Esta mezcla de probióticos se seleccionó sobre la base de los resultados alentadores obtenidos en diversos trabajos preclínicos y en un ensayo clínico piloto en pacientes con DA moderada. En el grupo control se administró placebo, es decir solo polvo de maltodextrina. Los pacientes recibieron también, de manera no enmascarada en ambos grupos, corticoides tópicos (metilprednisolona o diflucortolona), tratamiento adyuvante con emolientes, corticoides sistémicos, antihistamínicos por vía oral y antibióticos tópicos. Todas las medicaciones recibidas se registraron de manera precisa.

El criterio principal de valoración fue la diferencia en el índice SCORAD entre los grupos al final del período de estudio. Los criterios de valoración secundarios fueron el número de días que cada paciente requirió tratamiento tópico con corticoides en el curso de las 12 semanas del estudio, la dosis total de corticoides tópicos usados durante la intervención, el número de sujetos con mejoría de la *Investigator Global Assessment* (IGA) de 1 punto o más respecto de los valores basales y el número de efectos adversos por grupo. Se planificaron 6 controles, tres de ellos de manera presencial (al inicio y en las semanas 6 y 12), y los otros, telefónicamente, en las semanas 2, 4 y 9. Se tuvieron en cuenta los efectos adversos en ambos grupos. El análisis principal se realizó en la población modificada con intención de tratamiento, es decir en los pacientes que recibieron al menos la primera dosis de la intervención asignada. Se aplicaron modelos mixtos de regresión lineal para las comparaciones entre los grupos de los cambios del puntaje SCORAD, respecto de los valores de inicio, en los diferentes controles. La distribución de los datos se determinó con prueba de Kolmogorov–Smirnov. Los valores de *p* se obtuvieron con prueba de Wald. Las comparaciones se realizaron con prueba de Fisher, de chi al cuadrado y de la *U* de Mann-Whitney, según el caso. Los niños con DA fueron reclutados entre octubre de 2018 y febrero de 2021.

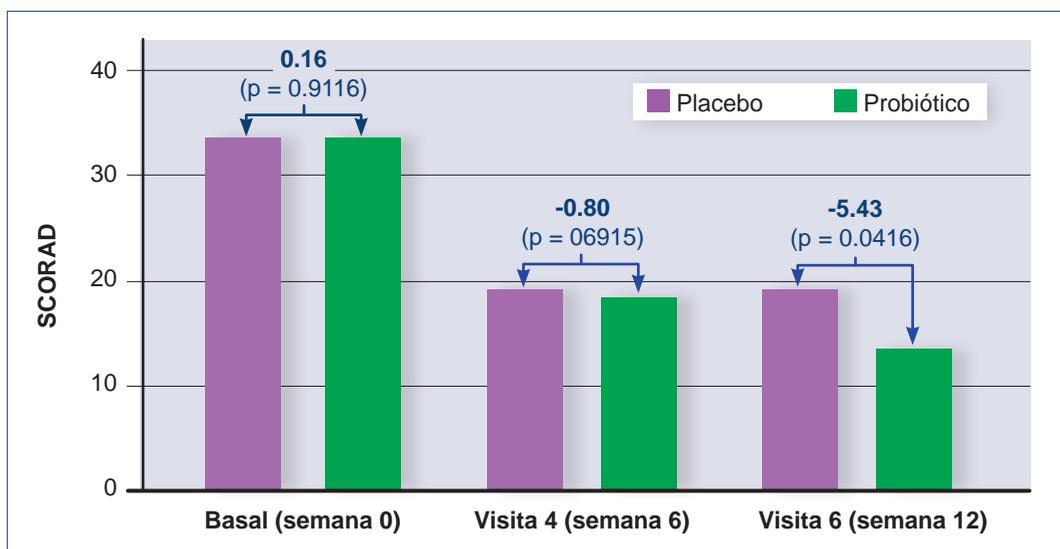


Figura 1. Valores ajustados y diferencias en el SCORing of Atopic Dermatitis (SCORAD) entre los grupos.

Resultados

Se observaron divergencias en las trayectorias del índice SCORAD al final de la semana 12 de intervención, y se observaron diferencias estadísticamente significativas en las medias de -5.43 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -10.65 a -0.21; $p = 0.0416$), entre los participantes asignados a placebo (SCORAD basal de 33.51 y SCORAD al final del seguimiento de 18.96), en comparación con los datos obtenidos de los pacientes asignados a probióticos (SCORAD basal de 33.68, y SCORAD al final del seguimiento de 13.52; Figura 1).

Se comprobaron diferencias estadísticamente significativas en la IGA entre los grupos, en términos del número de pacientes con mejoría de 1 punto o más a las 12 semanas, respecto de los valores basales: 29 de 32 (90.5%) pacientes en el grupo de probióticos, y 17 de 30 (56.7%) en el grupo placebo ($p < 0.002$).

Días con tratamiento con corticoides tópicos

No se registraron diferencias significativas entre el uso basal y al final del estudio; sin embargo, un análisis *post hoc* de los datos obtenidos entre las semanas 6 y 12 mostró una reducción estadísticamente significativa en el grupo de probióticos, respecto del grupo placebo.

No se observaron diferencias significativas en la cantidad de corticoides administrados al final del estudio, respecto de los registros basales. Sin embargo, un análisis *post hoc* con los datos obtenidos entre las semanas 6 y 12 reveló diferencias estadísticamente significativas en el uso de corticoides entre los grupos de probióticos y de placebo.

Valoración de la seguridad y adhesión al tratamiento

No se observaron diferencias significativas en el número de efectos adversos entre los grupos. En un análisis *post hoc* se observaron índices de adhesión superiores al 95% en el grupo de probióticos y el grupo placebo: 96.6% respecto de 95.5%, respectivamente, en la semana 6, y 95.2% respecto de 97.6% al final de la intervención.

Conclusión

La microbiota intestinal se compromete en los pacientes con DA, en comparación con sujetos sanos. Algunas intervenciones con preparaciones específicas de probióticos se han asociado con mejoría de la enfermedad, motivo por el cual el objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia clínica de una mezcla de probióticos y determinar el efecto de la intervención sobre la dosis total de corticoides usados durante el período de investigación. Se confirmó la eficacia superior de los probióticos en el índice SCORAD; asimismo, se registró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en el número de pacientes con mejoría del puntaje IGA en el transcurso de las 12 semanas de intervención, a favor de los probióticos. Por lo tanto, se confirma que la administración oral de esta mezcla de probióticos es eficaz para reducir la actividad de la DA (índice SCORAD). Asimismo, entre las semanas 6 y 12 se registró una disminución significativa en la cantidad total de corticoides usados y en el número de días con necesidad de tratamiento con corticoides.

Título: 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

Autores: Feito-Rodríguez M, Ramírez-Boscà A, Navarro-López V y colaboradores

Institución: University Hospital La Paz, Madrid; Centro Dermatológico-Estético, Alicante; UCAM Universidad Católica de Murcia Murcia, Murcia, España

Fuente: Clinical and Experimental Dermatology 48(5):495-503, Abr 2023

Uso de probióticos para 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.

En este ensayo clínico aleatorizado se evaluó tanto la eficacia clínica como la seguridad, así como el uso de corticosteroides tópicos, en un mayor número de pacientes con respecto a un estudio anterior en el que se utilizó la misma mezcla de probióticos.

Como dato adicional, con respecto al primer ensayo clínico (publicado cinco años antes, y que demostró la eficacia y seguridad de las mismas cepas probióticas en pacientes con dermatitis atópica), se incluyó en este segundo trabajo la cuantificación de la dosis total de corticosteroides tópicos administrados a cada paciente.

Otra diferencia con respecto al primer ensayo clínico es que, en este caso, la inclusión de pacientes se realizó de manera multicéntrica, en cinco hospi-

tales universitarios ubicados en diferentes ciudades en España.

Los resultados clínicos de eficacia mostraron el efecto beneficioso del producto: *Bifidobacterium lactis* CECT, *B. longum* CECT y *Lactobacillus casei* CECT, administrado a una dosis diaria de 1×10^9 unidades formadoras de colonias, durante 12 semanas de intervención. Tanto al evaluar la variable del *SCORing of Atopic Dermatitis* (SCORAD) como al evaluar el Índice Global de Actividad (IGA), el efecto fue beneficioso para el grupo de pacientes que tomaron el probiótico.

La diferencia absoluta en la mejoría entre los grupos de intervención fue de -5.43 (IC 95%: -10.65 a -0.21), con SCORAD de 13.52 en el grupo de probiótico, y SCORAD de 18.96 en el grupo

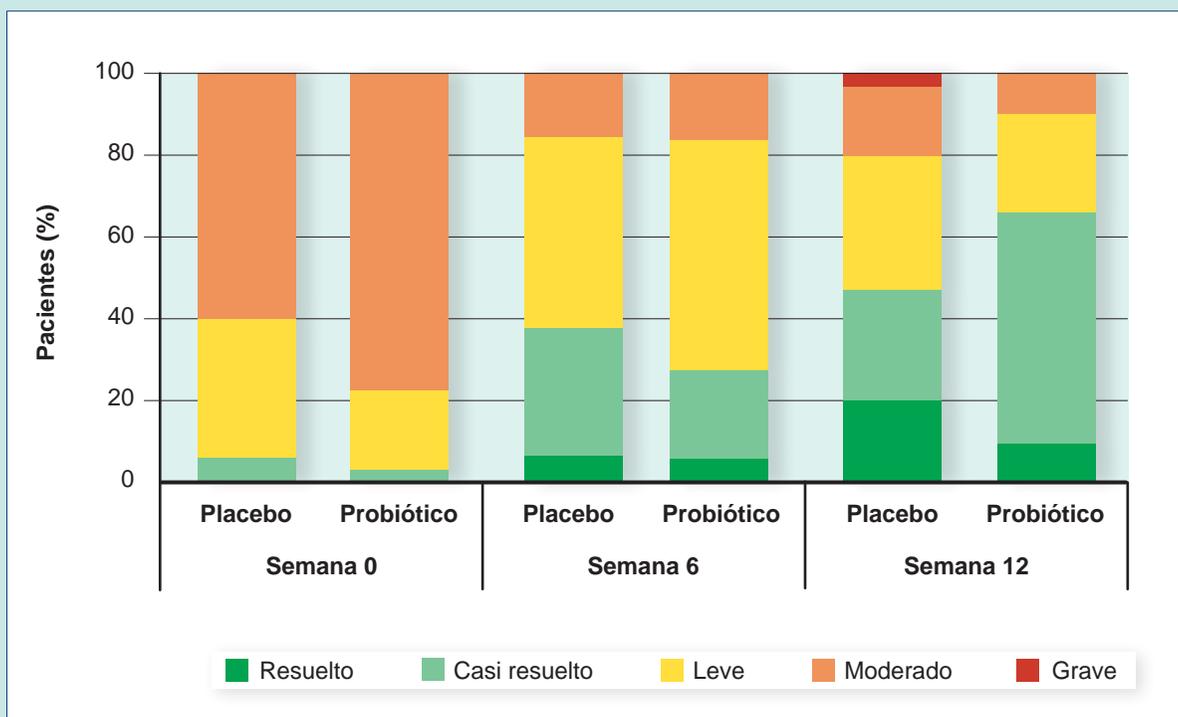


Figura 1. Evolución del índice IGA en cada una de las visitas, para los dos grupos de intervención. La figura refleja el porcentaje de pacientes en cada una de las categorías del IGA para cada visita clínica.

Fuente: Clin Exp Dermatol 48(5):495-503, 2023.

Tabla 1. Número de días de uso de corticosteroides tópicos en cada grupo de intervención, con diferencias que son clínicamente relevantes y llegan a alcanzar la significación estadística durante la segunda mitad del estudio: 209 días en el grupo placebo vs. 136 en el grupo de probiótico; $p < 0.001$.

Intervalo	Grupo	Días de uso	Días en el estudio	Proporción	Diferencia promedio (IC 95%)	Valor de p
Inicio a semana 6	Placebo	210	1522	0.138	-0.020 (-0.006, 0.046)	0.13
	Probiótico	231	1460	0.158		
Semana 6 a semana 12	Placebo	209	1378	0.152	-0.052 (-0.078, 0.027)	< 0.001
	Probiótico	136	1370	0.099		
Inicio a semana 12	Placebo	419	2900	0.144	-0.015 (-0.033, 0.003)	0.11
	Probiótico	367	2830	0.130		

Fuente: Adaptado de Clin Exp Dermatol 48(5):495-503, 2023.

placebo ($p = 0.04$). Al tener en cuenta el número de pacientes con mejora del índice IGA (mejora en al menos una categoría de este índice), fue también favorable al grupo de probiótico: 29 de 32 (90.5%) casos mejoraron, frente a 17 de 30 (56.7%) en el grupo placebo ($p < 0.002$). En cuanto al número total de días de uso de corticosteroides y a la dosis total utilizada durante el estudio en cada paciente, ambas variables se comportaron mejor en el grupo de probiótico, especialmente durante la segunda mitad del ensayo, en la que las diferencias fueron estadísticamente significativas a favor del grupo de probiótico. En cuanto al número de efectos adversos, fueron de nuevo poco frecuentes y en ningún caso se observó un efecto adverso significativo relacionado con el tratamiento con probiótico.

Las conclusiones que pueden obtenerse de este ensayo clínico son varias: en primer lugar, la confirmación de los resultados obtenidos en el prime-

ro de los estudios clínicos realizados con la misma mezcla de probióticos incluidos en el producto comercial de referencia, cinco años antes, tanto a nivel de eficacia clínica como de seguridad del preparado.

Además, se debe resaltar que la investigación se llevó a cabo en consultas de dermatología y pediatría de varios hospitales universitarios ubicados en diferentes ciudades de España, y en plena pandemia de COVID-19, lo que hizo más complicado el reclutamiento de pacientes voluntarios, motivo por el cual la inclusión de los participantes se prolongó hasta más allá de año y medio.

Finalmente, podemos afirmar que las cepas de probióticos seleccionadas para este ensayo clínico son las únicas, al día de hoy, que han demostrado eficacia en dos estudios aleatorizados y a doble ciego, para el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica.