

PROBIÓTICOS EN PSORIASIS

Artículo de revisión

AUTORES:

Cassará, María L. Farmacéutica. Fundación Pablo Cassará. Argentina.

Correspondencia: mlcassara@lpc.com.ar

<https://doi.org/10.55634/1.3.7>

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad sistémica que afecta fundamentalmente a la piel caracterizada por la aparición de hiperproliferación de queratinocitos epidérmicos combinada con la inflamación de la epidermis y la dermis. Se estima que aproximadamente del 1 al 5% de la población mundial la padece en algún momento de su vida. El término “microbiota” intestinal hace referencia al ecosistema microbiano que coloniza el tracto gastrointestinal. Están bien documentados la relevancia y el impacto de las bacterias residentes en intestino, sobre la fisiología y la patología del huésped en pacientes con psoriasis. La microbiota y la permeabilidad intestinal son el objetivo clave para las nuevas estrategias de tratamiento en psoriasis.

PALABRAS CLAVE: psoriasis microbioma disbiosis probióticos.

RESUMO

A psoríase é uma doença sistêmica que afeta fundamentalmente a pele, caracterizada pelo aparecimento de hiperproliferação de queratinócitos epidérmicos combinados com inflamação da epiderme e derme. Estima-se que aproximadamente 1 a 5% da população mundial sofra com isso em algum momento de suas vidas. O termo “microbiota intestinal” refere-se ao ecossistema microbiano que coloniza o trato gastrointestinal. A relevância e o impacto das bactérias residentes no intestino na fisiologia e patologia do hospedeiro em pacientes com psoríase estão bem documentados. A microbiota e a permeabilidade intestinal são o alvo chave para novas estratégias de tratamento na psoríase.

PALAVRAS-CHAVE: psoríase microbioma disbiose probióticos.

INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista de la fisiopatología, la psoriasis se caracteriza por la hiperproliferación de queratinocitos epidérmicos combinada con la inflamación de la epidermis y la dermis^{1,2}. Su incidencia oscila entre 1 a 5 % de la población mundial; los individuos con piel clara tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad que los de piel oscura. Los picos de aparición de la psoriasis tienen una distribución principalmente bimodal; la mayoría de ellos ocurren entre dos rangos de edad: 16-22 años y 57-60 años, aunque puede aparecer a cualquier edad. Según un estudio norteamericano de Trusted Source (2021), alrededor de 7,5 millones de adultos estadounidenses mayores de 20 años tienen psoriasis, lo que implica una tasa de prevalencia del 3%. Las tasas de prevalencia en dicho estudio, atendiendo a la raza y etnia son: 3,6 % de los blancos; 3,1 % de personas no hispanas (incluidas personas multirraciales); 2,5 % de los asiáticos; 1,9 % de los hispanos, (incluidos los mexicoamericanos) y 1,5 % de los negros.

La causa de la psoriasis no es clara, pero se sabe que involucra a la estimulación inmunitaria de los queratinocitos epidérmicos y las células T parecen cumplir un papel central. Son frecuentes los antecedentes familiares, y se ha asociado la presencia de algunos genes y antígenos leucocitarios humanos (Cw6, B13, B17) con la psoriasis. El análisis de ligamiento genómico ha identificado numerosos loci de susceptibilidad a la psoriasis; el locus PSORS1 en el cromosoma 6p21 juega el papel más importante en la determinación de la susceptibilidad del paciente a desarrollar psoriasis. Se cree además que puede existir un desencadenante ambiental (trigger) que provoca una respuesta inflamatoria con la consiguiente proliferación excesiva de queratinocitos.

Los factores desencadenantes bien identificados incluyen^{3,4,5}: Heridas (fenómeno de Koebner*), Quemaduras solares, Infección por HIV, Infección por estreptococo beta-hemolítico (psoriasis en gotas); Fármacos como los beta-bloqueantes, cloroquina, litio, inhibidores de la enzima

convertidora de la angiotensina, indometacina, terbinafina, interferón alfa, y otros aún no confirmados; Estrés emocional; Alcohol; Tabaco y Obesidad.

* El fenómeno isomórfico de Koebner consiste en la reproducción de lesiones propias de una dermatosis en zonas que han sufrido un traumatismo previo, idénticas tanto clínica como histopatológicamente a la dermatosis preexistente.

Las escamas suelen desarrollarse en las articulaciones, como los codos y las rodillas. Sin embargo, pueden desarrollarse en cualquier parte de su cuerpo, incluyendo: manos, pies, cuello, cuero cabelludo, rostro.

Los tipos menos comunes de psoriasis afectan uñas, boca, y área perigenital.

MICROBIOTA CUTÁNEA

En la superficie cutánea cohabitan bacterias, hongos y parásitos que, en condiciones normales, constituyen un complejo ecosistema en permanente interacción con el huésped (Fig. 1). Este ecosistema participa activamente

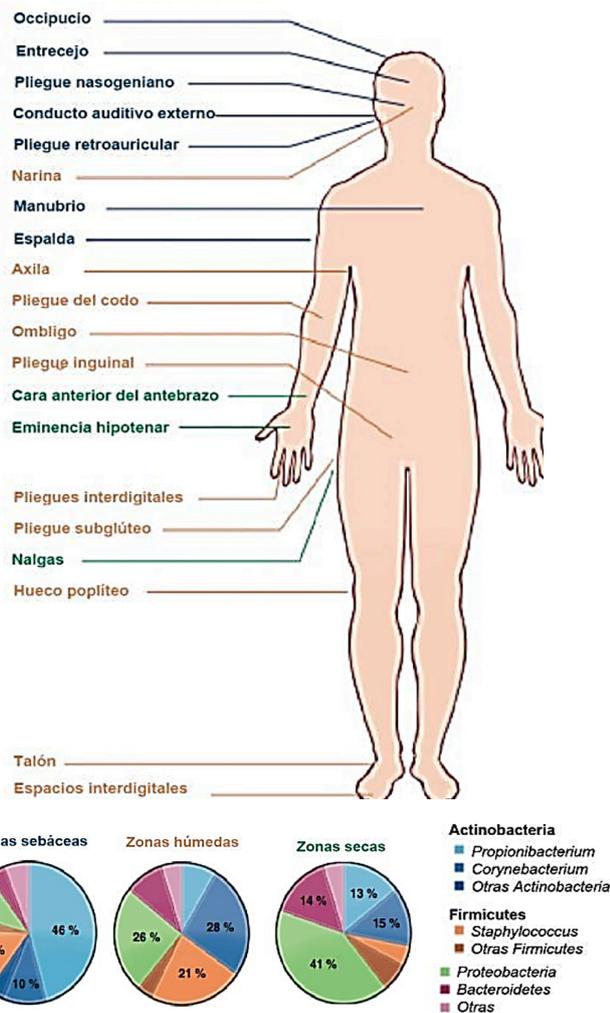


Fig. 1. Microbiota cutánea diferente según zonas: sebáceas, húmedas o secas del cuerpo.

en la doble función protectora de la piel, como barrera física e inmunológica. Cuando el equilibrio del ecosistema se trastorna, se generan consecuencias negativas que predisponen y causan la aparición de enfermedades, tal como ocurre con la psoriasis.

MICROBIOTA INTESTINAL

El término “microbiota” intestinal hace referencia al ecosistema microbiano que coloniza el tracto gastrointestinal. Cuando hablamos de “Microbioma” nos referimos a un término más amplio que engloba el propio ecosistema microbiano, su relación con el huésped y el conjunto de genes, enzimas codificadas por esos genes y los metabolitos consecuencia de la acción de dichas enzimas. Los instrumentos de biología molecular desarrollados recientemente sugieren que todavía no se conoce in extenso su composición (Fig. 2). No obstante, están bien documentados la relevancia y el impacto de las bacterias residentes en la fisiología y en la patología del huésped. Las principales funciones de la microflora intestinal incluyen:

(1) actividades metabólicas que se traducen en recuperación de energía y nutrientes, y (2) protección del huésped frente a invasión por microorganismos patógenos. Las bacterias intestinales desempeñan un papel esencial en el desarrollo y la homeostasis del sistema inmunitario. Estas bacterias se encuentran en íntima relación con los folículos linfoides de la mucosa intestinal, que son áreas principales para la inducción y la regulación del sistema inmune. Por otra parte, se dispone de evidencias que implican a la microbiota intestinal en ciertos procesos patológicos, incluyendo el disfunción inmunológica, el cáncer de colon y la enfermedad inflamatoria intestinal^{6,7}.

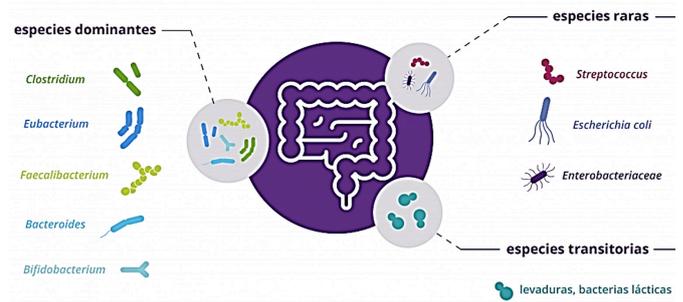


Fig. 2. Composición de la microbiota intestinal

ROL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA PSORIASIS. EJE ENTERO-CUTÁNEO.

Un número creciente de evidencia científica enfatiza el papel de la microbiota cutánea e intestinal en la psoriasis. Estudios recientes evidencian una disbiosis intestinal severa en los pacientes con psoriasis moderada a severa. Nace con ello el concepto del eje entero-cutáneo como

un factor más a tener en cuenta en la fisiopatología de la enfermedad psoriásica.

Un estudio en el que incluyeron 55 pacientes con psoriasis y 27 controles, encontró cambios en la composición del microbioma intestinal según el estado de psoriasis, con menor diversidad y una abundancia relativa alterada para ciertos taxones bacterianos comparado con el grupo control. Se halló un incremento de la relación Firmicutes/Bacteroidetes, al igual que se ha descrito en la obesidad, diabetes tipo II y enfermedades cardiovasculares (frecuentes comorbilidades de la psoriasis). En particular se describe un aumento en Firmicutes y agotamiento de Bacteroidetes en pacientes con psoriasis. Los pacientes con psoriasis de moderada a grave tenían una biodiversidad más baja que los pacientes con psoriasis leve ($p = 0,049$). Este estudio demuestra la existencia de una disbiosis intestinal en pacientes con psoriasis, lo que sugiere un papel en la fisiopatología de la misma⁸. Otros estudios también demuestran que la microbiota intestinal de pacientes con psoriasis en estado grave difiere de los pacientes con psoriasis leve y también de los controles sanos. Los pacientes con psoriasis tienen perfiles de microbiota significativamente alterados^{9,10}.

Por otra parte, la disbiosis intestinal afecta la integridad de la capa mucosa comprometiendo la barrera intestinal, potenciando la inflamación crónica del colon y la inflamación sistémica (Fig. 3). El daño de la barrera intestinal con translocación de metabolitos bacterianos a la sangre modula la respuesta inmunológica e influye en el funcionamiento de otros órganos como la piel. Esta es la base del

concepto de “eje intestino-piel”. La microbiota y la permeabilidad intestinal son el objetivo clave para las nuevas estrategias de tratamiento en psoriasis.

Sikora y colaboradores estudiaron las concentraciones de claudina-3 (estructura de unión estrecha del epitelio intestinal) y de la proteína de unión a ácidos grasos intestinales (I-FABP; marcador de daño de enterocitos) en sangre de pacientes con psoriasis crónica en placas ($n = 20$) e individuos sanos ($n = 20$) usando kits de prueba de inmunoensayo ligado a enzimas. La concentración de claudina-3 fue significativamente mayor en pacientes con psoriasis en comparación con los controles. Los pacientes con psoriasis también mostraron una concentración significativamente elevada de I-FABP en plasma. Se demuestra, así, un aumento de la concentración serológica de marcadores de integridad intestinal en pacientes con psoriasis moderada a severa¹¹.

Otro grupo de investigadores estudiaron la translocación bacteriana intestinal a través del análisis de ADN bacteriano en sangre periférica de pacientes con psoriasis leve a moderada. Hallaron una mayor proporción de ADN bacteriano en la sangre en pacientes con psoriasis en placas en comparación con pacientes con otros fenotipos de psoriasis (35,5 % frente a 0 %; $p < 0,05$). La secuenciación de nucleótidos reveló que *E. coli* era la fuente predominante de ADN bacteriano. El resto de las especies bacterianas de los fragmentos genómicos detectados también correspondían al tipo de flora que se encuentra comúnmente en la luz intestinal. Los niveles de citoquinas en los pacientes

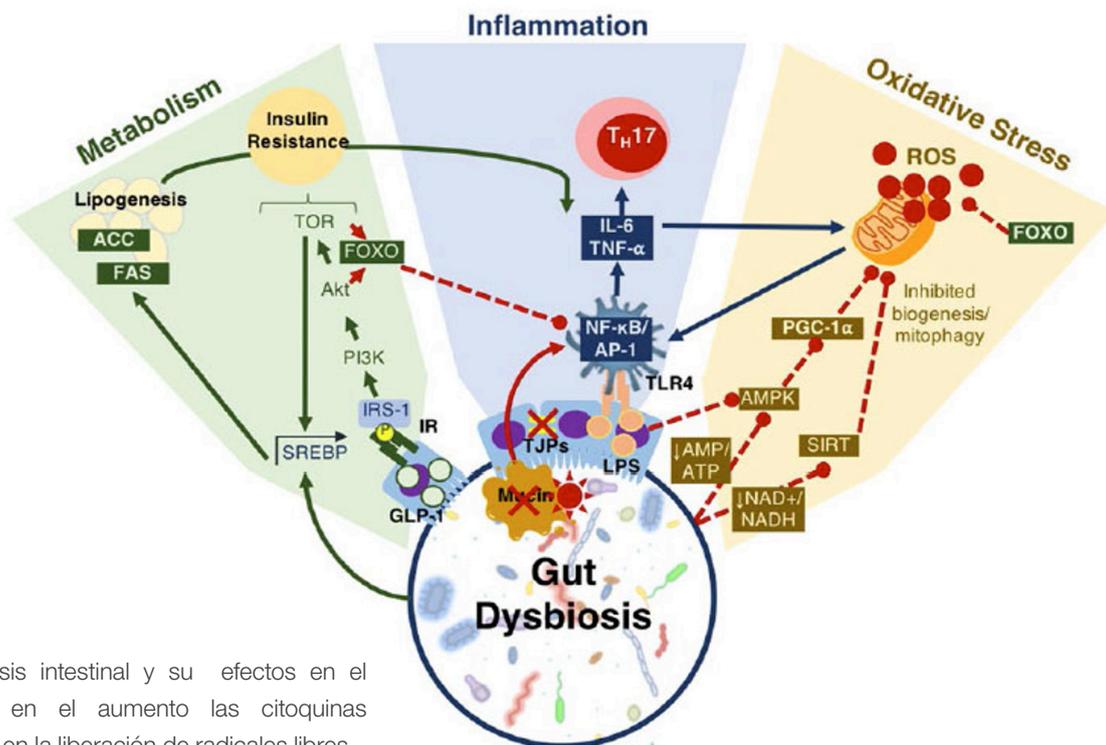


Fig. 3. Disbiosis intestinal y sus efectos en el metabolismo, en el aumento de las citoquinas inflamatorias y en la liberación de radicales libres.

con psoriasis y ADN bacteriano en la sangre fueron significativamente más altos que los de pacientes con psoriasis sin evidencia de ADN bacteriano, poniendo de manifiesto una respuesta inflamatoria sistémica significativamente mayor. Además, la presencia de ADN bacteriano fue evidente en pacientes con mayor duración de la enfermedad y en aquellos cuya enfermedad fue diagnosticada a una edad más temprana. Los resultados de este trabajo sugieren que los brotes de psoriasis en placas activas pueden estar relacionados con la presencia de ADN bacteriano circulante en sangre, originado en la luz intestinal¹².

Un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado contra placebo, de un probiótico multicepa (mezcla de *Lactobacillus* y *Bifidobacterias*) muestra un efecto beneficioso reduciendo la severidad de la psoriasis como tratamiento coadyuvante junto con esteroides tópicos. El estudio, que se llevó a cabo en un grupo de 90 pacientes con psoriasis en placas, observó diferencias significativas en la progresión de la enfermedad al comparar el grupo a los que se les administró la mezcla probiótica durante 12 semanas con los que tomaron placebo. A las 12 semanas de seguimiento, los pacientes del grupo probiótico alcanzaron PASI75 en un 66,7 % frente a un 41,9 % por el grupo placebo ($p=0.0317$). Durante el estudio, los pacientes que recibieron la mezcla de probióticos tenían una mayor diversidad de población bacteriana, poniendo de manifiesto la eficacia del probiótico en la modulación de la composición de la microbiota intestinal. Durante el seguimiento posterior al estudio (a 6 meses post ingesta del probiótico o del placebo), un número menor de pacientes en el grupo probiótico tuvo un nuevo brote, en comparación con el grupo placebo (20% vs 41,9%, $p=0.027$), demostrando un menor riesgo de recaída en los pacientes del grupo probiótico. La mejor evolución de los pacientes, junto con los cambios observados en la microbiota del intestino en pacientes que utilizaron previamente el probiótico mezcla, sugiere un papel preventivo de los probióticos (más tiempo libre de recaída), y no sólo un beneficio terapéutico como tratamiento coadyuvante¹³. Por lo tanto, la disbiosis de la microbiota intestinal puede contribuir al desarrollo de un intestino permeable, lo que facilita la translocación bacteriana, que puede actuar como una fuerza impulsora de la respuesta inflamatoria.

PREBIOTICOS Y PROBIÓTICOS

Los prebióticos se definen generalmente como ingredientes alimentarios no digeribles (generalmente con alto contenido de fibra) que afectan beneficiosamente al huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o la actividad de uno o un número limitado de especies bacterianas ya establecidas en el colon y, por lo tanto, mejoran la salud del huésped¹⁴. El concepto de prebióti-

co tiene esencialmente el mismo objetivo que el de probiótico, que es mejorar la salud del huésped a través de la modulación de la flora intestinal, aunque por un mecanismo diferente.

En términos muy amplios, puede decirse que los prebióticos actúan como nutrientes para la microbiota humana, en tanto los probióticos son suplementos o medicamentos que contienen microorganismos vivos destinados a mantener o mejorar la microbiota normal del huésped. Como microorganismos probióticos se utilizan principalmente miembros de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, pero no exclusivamente.

Los simbióticos se definen como “mezclas de probióticos y prebióticos que afectan beneficiosamente al huésped al mejorar la supervivencia y la implantación de los microorganismos vivos en el tracto gastrointestinal del huésped. Confieren un efecto sinérgico sobre la microbiota intestinal.

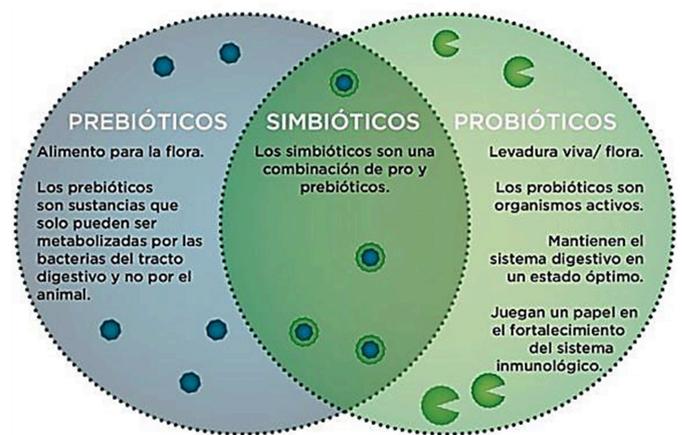


Fig. 4

REQUISITOS PARA QUE UN MICROORGANISMO PUEDA SER CALIFICADO COMO PROBIÓTICO

La definición de probiótico establecida por la OMS hace 20 años es la de microorganismos vivos que administrados en cantidad suficiente, confieren beneficio a la persona que los consume¹⁵. Esta definición supone cumplir una serie de matices y requisitos en la actualidad, tales como:

- Estar correctamente identificado desde el punto de vista taxonómico, ya que los efectos beneficiosos demostrados en una cepa concreta no son extrapolables y atribuibles a otra cepa de la misma especie.
- Carecer de factores de virulencia potencial para el huésped. Si bien es cierto que son muchas las bacterias que colonizan de forma natural las mucosas del ser humano y que proporcionan un beneficio, la gran mayoría de ellas son capaces de provocar-bajo ciertas circunstancias- procesos infecciosos.
- En la práctica, los probióticos proceden de los elementos utilizados en la fermentación de alimentos, fundamentalmente lactobacilos y bifidobacterias. Estos microorganismos

mos han sido reconocidos como organismos GRAS (Generally Recognized As Safe) y QPS (Qualified Presumption of Safety) por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Food Safety Authority (EFSA) respectivamente.

– Demostrar científicamente los efectos beneficiosos en la salud del huésped y la seguridad del microorganismo que los produce.

– Mostrar tolerancia al entorno, y mantenerse viables y funcionalmente activos en el tracto gastrointestinal. Para ello deben ser resistentes a la destrucción por las secreciones gástricas y de la bilis, y deben poseer la capacidad de adherirse al epitelio intestinal, así como la de colonizar el tracto gastrointestinal.

– Estar en una cantidad suficiente para poder ejercer el efecto deseado (de cien a mil millones de unidades formadoras de colonias (UFC) por dosis diaria).

– Los microorganismos incorporados deben ser viables en los productos a los que se incorporan; ser resistentes a las condiciones de procesado y conservación.

SITIOS DE ACCIÓN Y BENEFICIOS PRODUCIDO POR LOS PROBIÓTICOS:

Los probióticos afectan el ecosistema intestinal al afectar los mecanismos inmunológicos de la mucosa, interactuando con microorganismos comensales o potencialmente patógenos, generando productos metabólicos finales, como ácidos grasos de cadena corta, y comunicándose con las células del huésped utilizando señales químicas. Estos mecanismos pueden conducir al antagonismo de patógenos potenciales, a un mejoramiento del ambiente intestinal, a un refuerzo de la barrera intestinal, a la regulación negativa de la inflamación y a la regulación positiva de la respuesta inmunitaria a provocaciones antigénicas¹⁵.

Los ácidos grasos de cadena corta (SCFA: lactato, acetato y butirato) y sustancias como CO₂ y H₂O₂, son los principales metabolitos producidos por fermentación microbiana de prebióticos en el intestino. Los SCFA reducen el pH luminal, creando un ambiente desfavorable para el crecimiento de patógenos, mejoran la solubilidad y la absorción de minerales como el calcio, y regulan positivamente las hormonas. Los probióticos restauran la integridad de la barrera, modulan el transporte de líquido transepitelial, mejoran el tránsito intestinal y alivian los síntomas asociados a un intestino permeable.

Los efectos producidos por el consumo de probióticos se describen a continuación:

1. Lumen intestinal

– Los probióticos modulan la composición de la microbiota intestinal, ya sea mediante la inhibición de microorganismos patógenos, o favoreciendo la presencia y diversidad

de bacterias comensales. La microbiota intestinal tiene una gran influencia en la salud digestiva y en el sistema inmunitario. La ingesta de probióticos es capaz, mediante la reducción del pH del medio y la producción de compuestos antibacterianos (bacteriocinas, peróxido de hidrógeno), de reducir la adherencia, la replicación y la acción de la flora potencialmente patógena para el huésped.

- La modificación de la flora modifica algunas de las funciones metabólicas que esta ejerce, entre las que podemos citar: absorción de determinados nutrientes, degradación de alimento no digerible de la dieta, regulación del almacenamiento de energía, síntesis de vitaminas esenciales (vitamina K y algunas del complejo B) y aumento de absorción de minerales, entre otras.

2. Mucosa y epitelio intestinales

– Mejoran la función barrera intestinal de defensa. La manifestación de desórdenes como la enfermedad inflamatoria crónica intestinal, la psoriasis, la celiaquía, infecciones entéricas, algunas enfermedades autoinmunes, puede ser resultado del compromiso de la integridad de la barrera epitelial. En condiciones de stress se favorecen además los mecanismos de formación de biofilms intestinales lo que deteriora aún más la permeabilidad intestinal y el desequilibrio de la microbiota intestinal. La ingesta de probióticos contribuye al mantenimiento de la integridad de la barrera, así como a previene los daños efectuados en la mucosa intestinal por acción de alérgenos alimentarios, microorganismos patógenos, citoquinas proinflamatorias, y facilita su reparación; normaliza la permeabilidad incrementada y mejorar la respuesta inflamatoria intestinal. Los probióticos estimulan la producción de mucina por parte del epitelio aumentando la resistencia transepitelial, disminuyendo la translocación bacteriana y mejorando la función barrera.

– Intervienen en la metabolización de la lactosa (actividad β-galactosidasa), de proteínas y lípidos, en la síntesis de aminoácidos y vitaminas, fermentación de hidratos de carbono con la obtención de ácidos grasos de cadena corta y aumenta la absorción de minerales como el calcio, magnesio y hierro mediante una disminución de pH intestinal.

– Optimiza el sistema inmunológico. El intestino es el órgano con la función inmunitaria más importante del organismo y donde se controlan respuestas inmunitarias contra las proteínas de la dieta (prevención de alergias alimentarias) y contra microorganismos patógenos: virus (rotavirus, poliovirus), bacterias (Salmonella, Listeria, Clostridium, etc.), parásitos (Toxoplasma). Los beneficios inmunológicos podrían resumirse en la activación de los macrófagos locales para que aumenten la presentación de antígenos a los linfocitos B y la producción de inmu-

noglobulina A secretora local y sistémica; se modulan los perfiles de las citoquinas y se induce la hipo respuesta a los antígenos alimentarios.

3. Otros órganos, como la piel

Numerosos estudios clínicos han demostrado la existencia de una interrelación entre la microbiota intestinal y la microbiota de la piel, llamado eje intestino-piel. La mucosa gastrointestinal está formada por células epiteliales que establecen una barrera efectiva, mediante uniones intercelulares, permitiendo el paso selectivo de ciertas sustancias, y evitando el acceso a otras. En condiciones de intestino saludable las sustancias tóxicas no permean. Las disbiosis intestinales provocadas por enfermedades infecciosas, metabólicas o inflamatorias conducen a procesos inflamatorios y a la pérdida de la función barrera intestinal. La función barrera intestinal alterada (intestino permeable) permite la translocación de bacterias y el paso de antígenos, toxinas y productos microbianos que ingresan a circulación sistémica e impactan en otros órganos. Esto favorece el desarrollo de respuestas inmunitarias exageradas, tanto a nivel intestinal como así también en otras estructuras del organismo, entre ellas, la piel, resultando en el deterioro de la homeostasis y del funcionamiento de la barrera cutánea¹⁶.

Con la modulación intencional del microbioma, los probióticos, prebióticos y simbióticos han demostrado ser beneficiosos en la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel como la dermatitis atópica¹⁷, el acné vulgar¹⁸, y la psoriasis¹³.

BENEFICIOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE PROBIÓTICOS COMO COMPLEMENTO TERAPÉUTICO EN OTRAS PATOLOGÍAS INFLAMATORIAS DERMATOLÓGICAS ADEMÁS DE LA PSORIASIS.

En las últimas décadas se ha profundizado en el conocimiento de las cepas de probióticas que mejoran la dermatitis atópica. Passeron y cols. compararon la utilización de probióticos y prebióticos en niños con dermatitis atópica y descubrieron que ambos mejoraban de manera significativa la dermatitis atópica¹⁹. Diferentes cepas de *Lactobacillus* han demostrado tener efectos beneficiosos sobre la dermatitis atópica moderada-grave sugiriendo que la utilización de probióticos podría tener un efecto potencial en la reducción del índice SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) en niños con dermatitis atópica²⁰. En un clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se analizó el efecto de un simbiótico de siete cepas de bacterias probióticas (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermo philus*, *Bifidobac-*

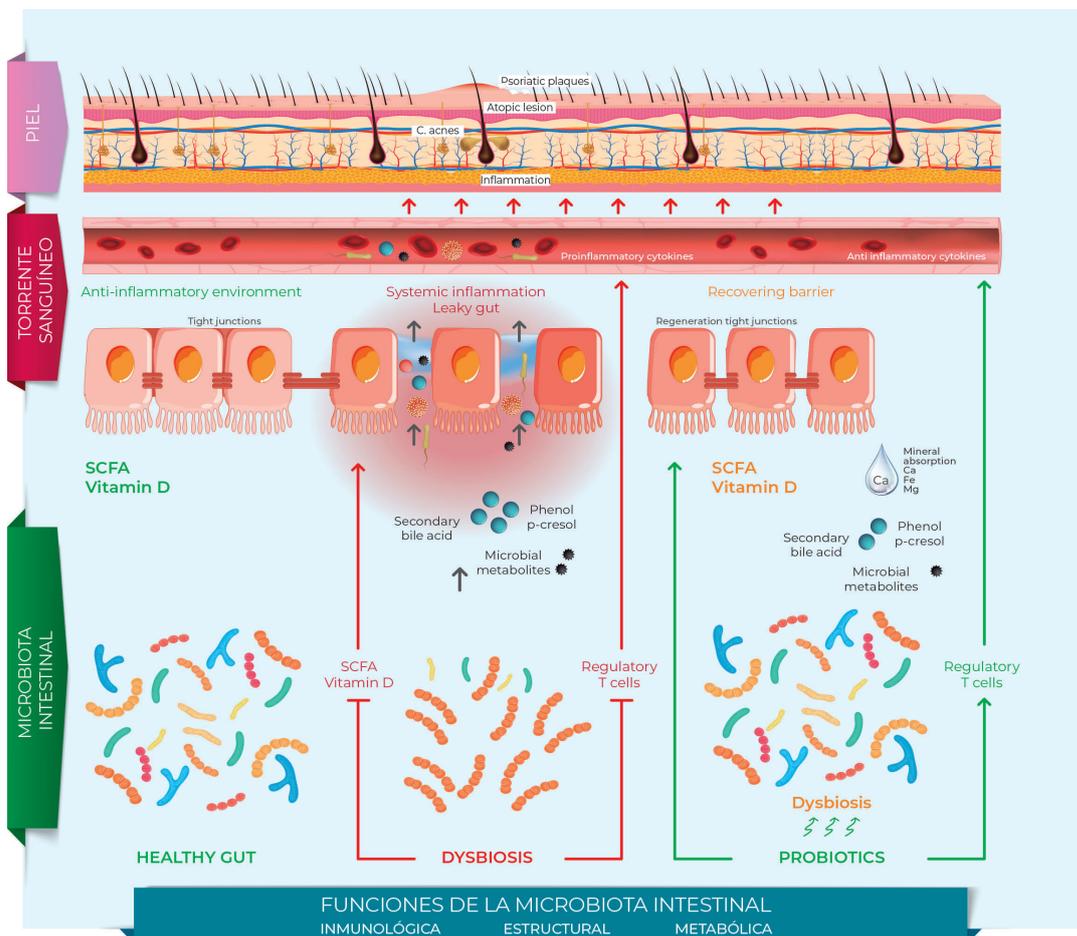


FIG 5. Eje entero cutáneo

terium breve, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus bulgaricus*) y fructooligosacáridos en el tratamiento de la dermatitis atópica en niños de 3 meses a 6 años de edad. Los niños del grupo simbiótico lograron reducciones sustanciales y estadísticamente significativas en el SCORAD después de 4 y 8 semanas. Este estudio proporciona evidencia de que una mezcla de siete cepas de probióticos y fructooligosacáridos puede mejorar clínicamente la gravedad de la DA en niños pequeños²¹. Navarro-López y cols. realizaron un ensayo clínico en 50 niños de edades comprendidas entre 4 y 17 años para evaluar el tratamiento oral con una mezcla de las cepas *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum* (*infantis*) y *Lactobacillus casei* durante 12 semanas en niños con dermatitis atópica moderada. La mezcla probiótica utilizada demostró ser eficaz reduciendo la intensidad y duración de los brotes, la extensión e intensidad del eczema y el uso de corticoides tópicos²².

En el tratamiento del acné vulgar leve a moderado la administración oral de probióticos como terapia adyuvante cumple un papel eficaz en el manejo del acné previniendo directamente el crecimiento de bacterias oportunistas o controlando la inflamación. Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con 20 sujetos adultos con acné fueron tratados con *Lactobacillus rhamnosus* durante un período de 12 semanas normaliza la expresión de la piel de los genes implicados en la señalización de la insulina y mejora la apariencia del acné adulto¹⁸.

En este campo emergente del microbioma intestinal, la investigación futura debería mejorar nuestra comprensión de los mecanismos complejos que subyacen al eje intestino-piel e investigar el potencial terapéutico de la modulación a largo plazo del microbioma intestinal para la mejoría clínica de patologías inflamatorias crónicas dermatológicas como la psoriasis, la dermatitis atópica, el acné, la alopecia, la rosácea y el envejecimiento cutáneo.

CONCLUSIONES

La corrección de la disbiosis intestinal puede jugar un importante papel en la morigeración, y aún en la desaparición, de afecciones cuya relación con ella ha sido demostrada. Entre ellas, la psoriasis es una entidad de alta prevalencia, en la cual los individuos afectados podrían beneficiarse marcadamente con el uso de estos compuestos, tan efectivos como bien tolerados.

BIBLIOGRAFÍA:

1- Update on psoriasis: A review Jagadish P Rajguru 1, Deepthi Maya 2, Dinesh Kumar 3, Perna Suri 4, Shweta Bhardwaj 5, Ni-

shitkumar D Patel PMID: 32110559 PMCID: PMC7014874 DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_689_19 J Family Med Prim Care. 2020 Jan 28;9(1):20-24. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_689_19.

2- A review on updates in management and Treatment of Psoriasis January 2021 DOI: 10.51847/g6sNNo5abAlbtihal M. AlhammadAmal M. AseriSultan A. M. AlqahtaniShow all 11 authorsAlaa E. Nuqali Researchgate.

3- van de Kerkhof PCM and Schilkwijk J. (2008) "Psoriasis." In: Bologna JL, Jorizzo JL, et al. editors. *Dermatology*, 2nd ed. Spain, Mosby Elsevier: p. 115.

4- Alexis AF, Blackcloud P. "Psoriasis in skin of color: epidemiology, genetics, clinical presentation, and treatment nuances." *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(11):16-24.

5- Susan Bard: Everything You Need to Know About Psoriasis. Healthline. Skin. Updated on November 18, 2021

6- Moore W.E., Moore L.H. Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer. *Appl. Environ. Microbiol*. 1995;61:3202-3207. doi: 10.1128/aem.61.9.3202-3207.1995.

7- Yun Kit Yeoh et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021 Apr; 70(4): 698-706 Published online 2021 Jan 11. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020

8- Ignacio Dei-Cas, et al. Metagenomic analysis of gut microbiota in non-treated plaque psoriasis patients stratified by disease severity: development of a new Psoriasis-Microbiome Index. *Sci Rep*. 2020 Jul 29;10(1):12754. doi: 10.1038/s41598-020-69537-3.

9- C Hidalgo-Cantabrana , J Gómez , S Delgado , S Requena-López , R Queiro-Silva , A Margolles , E Coto , B Sánchez , P Coto-Segura . Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2019 Dec;181(6):1287-1295. doi: 10.1111/bjd.17931. Epub 2019 Jul 18.

10- Linsheng Huang , Renyuan Gao, Ning Yu , Yefei Zhu , Yangfeng Ding , Huanlong Qin .Dysbiosis of gut microbiota was closely associated with psoriasis. *Sci China Life Sci*. 2019 Jun;62(6):807-815. doi: 10.1007/s11427-018-9376-6. Epub 2018 Sep 26.

11- Mariusz Sikora, Magdalena Chrab szcz , Cezary Maciejewski , Michał Zaremba , Anna Wa kiel , Małgorzata Olszewska, Lidia Rudnicka . Intestinal barrier integrity in patients with plaque psoriasis. *J Dermatol*. 2018 Dec;45(12):1468-1470. doi: 10.1111/1346-8138.14647. Epub 2018 Sep 17.

12- Ana Ramírez-Boscá , Vicente Navarro-López, Asunción Martínez-Andrés , José Such , Rubén Francés , José Horga de la Parte , Manuel Asín-Llorca. Identification of Bacterial DNA in the Peripheral Blood of Patients With Active Psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2015 Jun;151(6):670-1. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.5585.

13- Vicente Navarro-López , et al. Efficacy and Safety of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains in Patients with Psoriasis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Acta Derm Venereol*. 2019 Nov 1;99(12):1078-1084. doi: 10.2340/00015555-3305.

14- G R Gibson, M B Roberfroid. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics *J Nutr*.1995 Jun;125(6):1401-12. doi: 10.1093/jn/125.6.1401.

- 15- Probiotics in food: Health and nutritional properties and guidelines for evaluation - FAO Food and Nutrition Paper 85. 2006.
- 16- Iman Salem, Amy Ramser, Nancy Isham, Mahmoud A Ghanoum. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front Microbiol.* 2018 Jul 10;9:1459. doi: 10.3389/fmicb.2018.01459. eCollection 2018.
- 17- Chang Y., Trivedi M. K., Jha A., Lin Y., Dimaano L., García-Romero M. T. (2016). Synbiotics for prevention and treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Pediatr.* 170 236–242. 10.1001/jamapediatrics.2015.3943
- 18- Fabbrocini G., Bertona M., Picazo Ó., Pareja-Galeano H., Monfrecola G., Emanuele E. (2016). Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. *Benef. Microbes* 7 625–630. 10.3920/BM2016.0089
- 19- Passeron T, Lacour JP, Fontas E, Ortonne JP. Prebiotics and synbiotics: two promising approaches for the treatment of atopic dermatitis in children above 2 years. *Allergy.* 2006 Apr;61(4):431-7.
- 20- 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. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017; 7: 392.
- 21- Farid R, Ahanchian H, Jabbari F, Moghiman T. Effect of a new symbiotic mixture on atopic dermatitis in children: a randomized-controlled trial. *Iran J Pediatr* 2011;21:225-30.
- 22- Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D, Ruzafo-Costas B, Genovés-Martínez S, Chenoll-Cuadros E, Carrión-Gutiérrez M, 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 dermatol.* 2018; 154: 37-43.