

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Hospital San Vicente de Paúl, Heredia, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlin, Ministerio de Salud (MINSU). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSU), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad Maria Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón, Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Microbioma cutáneo, disbiosis y su rol en dermatitis atópica

Skin microbiome, dysbiosis and its role in atopic dermatitis



¹**Dra. Daniela Ruiz Guzmán**

Hospital México, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0001-5716-0775>

²**Dr. Daniel Barquero Orias**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0001-7627-1358>

RECIBIDO
28/11/2019

CORREGIDO
10/12/2019

ACEPTADO
27/12/2019

RESUMEN

El microbioma cutáneo está compuesto por una variedad extensa de microorganismos, este se ve modificado por diversos factores y es dinámico, ya que existen variaciones a lo largo de la vida. Los microorganismos y el huésped viven bajo una relación de simbiosis, en el momento que este sistema se rompe, se produce la disbiosis y esta tiene una influencia importante en la dermatitis atópica. Se reporta que existe un alta colonización de los pacientes enfermos por el *Staphylococcus aureus* y esto concuerda con la mayoría de los estudios donde se determina el microbioma de piel lesional y no lesional de pacientes con dermatitis atópica. Otros factores como las mutaciones en la proteína filagrina aumentan la susceptibilidad de colonización por *S.aureus*. Por otro lado, también se han encontrado agentes microbianos con capacidades inhibitorias sobre los microorganismos patógenos y se les ha atribuido un rol protector; este hallazgo motivó a algunos autores a utilizarlos como tratamientos alternativos e inclusive en uso combinado con terapia tópica como los emolientes. Adicionalmente, se reporta el restablecimiento de la microbiota con tratamientos convencionales como los humectantes, corticoesteroides, inhibidores de calcineurina y fototerapia. Múltiples estrategias se han estudiado con el fin de restablecer la biodiversidad cutánea en un intento de buscar tratamientos eficaces que actúan sobre la modificación de los procesos de disbiosis asociados con esta enfermedad

PALABRAS CLAVE: dermatitis atópica; disbiosis; microbiota; eccema; *staphylococcus*.

¹Médico especialista en Dermatología y Pediatría. cod. [MED9468](#)
drskincr@gmail.com

²Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). cod. [MED16047](#)
daniel.barquero95@hotmail.com



ABSTRACT

The skin microbiome is composed of an extensive variety of microorganisms and it can be modified by different factors and suffers changes through life as a dynamic process. The host and the microorganisms have a symbiotic relationship, at the time this system suffers changes appears a status of dysbiosis and this process has influence on diseases such as atopic dermatitis. Some authors state the high rate of colonized patients by *Staphylococcus aureus* and this is supported by many of the studies that compare lesional versus non lesional skin in this population. Other factors such as mutations on the protein called filaggrin increases the susceptibility of bacterial colonization (*S.aureus*). On the other hand, some microbial agents have been found to have inhibitory properties over pathogens and are thought to have a protective role becoming possible novel therapies. Furthermore, it is mentioned that conventional treatments (corticosteroids, phototherapy, calcineurin inhibitors and moisturizer) helps to reestablish the normal composition of the microbiome. Multiple strategies are being studied in attempt of addressing the dysbiosis process related with atopic dermatitis.

KEYWORDS: dermatitis; atopic; dysbiosis; microbiota; eczema; *staphylococcus*.

INTRODUCCIÓN

La piel es la barrera externa más grande del cuerpo humano, esta es una defensa física y química que protege contra patógenos. Este tejido está en equilibrio dinámico y mantiene una relación simbiótica con un ecosistema de microorganismos denominado microbioma cutáneo. La microbiota se define como todas las células microbianas, mientras el microbioma incluye también su material genético (1). Se detecta el microbioma desde el nacimiento, cambia a través del tiempo y se dan diferencias dependiendo de la vía de parto (1-6), dominan los *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Sneathia* en los nacimientos vaginales(1), mientras existe predominio de *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* y *Streptococcus* en aquellos neonatos producto de partos por cesárea, siendo similar a la composición

de su contraparte adulta (1,7). Existen variaciones interindividuales debido a factores ambientales (8) como humedad, temperatura, genética, pH (8-11), contenido lipídico/concentración de glándulas sebáceas (9,8,11), electrolitos (11), uso de antibióticos (8,10), higiene (1,8,10), tratamientos tópicos (11), dieta (1,8), factores ocupacionales (1,8), estilos de vida, edad y emociones (8).

La secuenciación del ADN bacteriano permite determinar una mayor diversidad bacteriana en comparación con métodos basados en cultivos, lo que ha generado mayor conocimiento sobre la composición de la microbiota. Kong y Segre sugieren que, cuando se altera la integridad de la barrera cutánea, existe un desequilibrio entre el microbioma y el huésped (8). La alteración de la regulación de estos sistemas se conoce

como disbiosis, la cual se refleja por la dominancia de un organismo, además, la disminución de la diversidad microbiana restante. Este proceso puede desencadenar el desarrollo de enfermedad y perduración de enfermedad crónica, no solo por el efecto del patógeno dominante, sino también por la pérdida de simbiosis entre microorganismos beneficiosos (8,10).

En condiciones normales existe una respuesta innata inmune hacia microbios inoportunos mediante la producción de péptidos antimicrobianos como catelicidinas y β -defensinas (2,12,13). Por otro lado, la relación entre el huésped y bacterias comensales se establece temprano en el periodo postnatal mediante la educación de células T reguladoras (1).

Se ha determinado que los niños a los dos días de edad ya tienen diferencias sitio-dependientes de la composición microbiana y esta puede influenciar en el futuro desarrollo de la enfermedad (14). La inflamación crónica de la piel como la observada en la dermatitis atópica (DA) se asocia a anomalías en la función de los genes cutáneos asociados con las funciones de barrera. Investigaciones previas han demostrado que cambios en el microbioma influyen en el desarrollo y la severidad de dermatitis atópica por medio de inflamación, junto a esto, se encontró que el microbioma tiene una asociación específica con la edad y lesiones de dermatitis. Por lo anterior, se piensa que el microbioma puede tener un rol en la iniciación de la DA (9).

Este artículo de revisión tiene como objetivo reunir, y exponer la evidencia reciente sobre la asociación entre la microbiota, el proceso de disbiosis, su relación con la dermatitis atópica y las

implicaciones que esto trae a nivel terapéutico. Adicionalmente, se discute la composición y diferencias entre el microbioma de sujetos sanos en comparación con pacientes con dermatitis atópica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se obtuvieron artículos con fecha de publicación de 5 años previos en bases de datos como PubMed, MedLine, The Cochrane Library Plus y buscadores como Google Scholar. Para ello, se utilizaron términos de búsqueda como "Microbiome", "and" y "Atopic dermatitis". Posteriormente, se filtraron con el fin de utilizar los de mayor importancia científica. Se revisaron los resúmenes, resultados y en los casos necesarios, los artículos completos, teniendo en cuenta, finalmente, todos los documentos que incluían información necesaria para el cumplimiento de los objetivos mencionados.

COMPOSICIÓN DE MICROBIOMA

El microbioma de la piel normal humana se compone de, al menos, 19 filos taxonómicos donde predominan el *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* y *Bacteroides*, en estos filos los tres géneros más abundantes son *Propionibacterium*, *Corynebacterium* y *Staphylococcus* (1,2,4,5,8,9,11,12,15). En los sitios húmedos predomina la colonización de *Staphylococcus* y *Corynebacterium* (1,8,11), mientras que *Propionibacterium*, por ser una bacteria lipofílica, tiende a colonizar áreas sebáceas (1,6,8,11,14). Además, la composición varía de forma importante

durante las diferentes etapas de vida; se observa el aumento de bacterias lipofílicas en la etapa de la pubertad por el incremento en la producción de sebo (1).

El principal hongo representante es el género *Malassezia* (*M. globosa*, *M. restricta* y *M. sympodialis*) en brazos y tronco (5,16); a nivel de pies se encuentra una combinación de *Malassezia spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Rhodotorula spp.*, *Epicoccum spp.* y otros (16). Adicionalmente, se encuentran especies de *Penicillium* y niveles inferiores de especies de *Candida* (5). El microbioma puede penetrar capas cutáneas hasta una posición de contacto con células vivas donde puede influenciar a la inmunidad cutánea sin la necesidad de procesamiento por las dendritas de células presentadoras de antígenos (10). Este, seguidamente, modula el desarrollo del sistema inmune promoviendo células Th1 a través de la vía de interleucina 1 (IL-1) con una inhibición potencial de las funciones Th2, siendo el responsable de condiciones alérgicas como dermatitis atópica, asma y rinitis alérgica (2).

MICROBIOMA EN DERMATITIS ATÓPICA

En pacientes con DA, existe una sobrerrepresentación tanto en áreas lesionales como no lesionales de *Firmicutes*, como los estafilococos y subrepresentación de *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Cyanobacteria* (8,14). Otro microorganismo también implicado en las exacerbaciones de esta enfermedad es la *Malassezia*(2), esto concuerda con los hallazgos encontrados

en otros estudios, donde se identificó la asociación de aumento de diversidad fúngica y especies bacterianas anaerobias como *Clostridium* y *Serratia* con dermatitis atópica (17).

• Estudios

En un estudio realizado en Japón, se detectó *M. restricta* y *M. globosa* en más de 90% de pacientes con DA y, por otro lado, *M. dermatitis* en menor cantidad (5). Algunos autores encontraron en pacientes con dermatitis atópica niveles aumentados de *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Veillonella*, *Streptococcus*, *Gemella* y *Corynebacterium*, además, mencionan la disminución de *Dermacoccus*, *Deinococcus* y *Methylobacterium* (11,18). La especie *Stenotrophomonas maltophilia* se encontró en mayor cantidad en muestras faciales de personas enfermas en comparación con controles sanos (5).

Por otro lado, se determinó que el sobrecrecimiento de *Corynebacterium mastitidis*, *Corynebacterium bovis* y *S. aureus* precede el desarrollo de rasgos de DA(16). Finalmente, se ha mencionado una fuerte asociación entre aumento de severidad de la enfermedad y menor diversidad bacteriana a nivel cutáneo en estudios recientes (1).

Shi et al. tomaron frotis de lesiones cutáneas lesionales y no lesionales del antebrazo de 128 pacientes con DA y 68 sujetos sanos entre los 2 y 62 años y se determinó que el microbioma en pacientes sanos fue variable entre los diferentes grupos etarios tanto en diversidad como abundancia. En los casos del microbioma en pacientes con dermatitis atópica, las especies de *Staphylococcus* dominaron en todas las edades. Estos autores determinaron que

la dermatitis atópica en adulto y pediátrica es conducida por diferentes influencias microbianas. Se analizaron 46 genomas, donde se encontraron diferentes perfiles de colonización, como el de la niñez asociado a bacterias como *Streptococcus* y su reemplazo en la adultez por comensales lipofílicos con mayor producción de sebo, como *Propionibacterium* y *Corynebacterium* con una posible protección adicional hacia DA en adultos (19).

Así mismo, se realizó un estudio de casos y controles randomizado con niños, quienes padecen de dermatitis atópica de la consulta externa del Wilhelmina Children's Hospital de la University Medical Center Utrecht, estos pacientes tenían edades de 0-18 años y con diagnóstico basado en los criterios de UK Working Party. A estos pacientes y sus contrapartes control se les tomó un frotis de piel, narinas y, adicionalmente, se clasificó su gravedad de compromiso cutáneo con el índice SA-EASI (*eczema area and severity index* por sus siglas en inglés). Se obtuvo un total de 89 muestras nasales y 57 cutáneas, a las cuales se les realizó aislamiento de ADN bacteriano y PCR para *S. aureus* y *S. epidermidis*. En las muestras nasales se encontró predominantemente *Proteobacteria* (52%), *Firmicutes* (28%) y *Actinobacteria* (11%), entre los cuales se aislaron *Moraxella* (25%), *Dolosigranulum* (12%) y *Corynebacterium* (7%). A nivel cutáneo, los *Firmicutes* representaron el 92%, seguido de *Proteobacteria*, *Actinobacteria* y *Bacteroidetes*. Los estreptococos se observaron en menor abundancia en las lesiones cutáneas comparadas con piel no afectada y durante las exacerbaciones en niños. Las

especies estafilocócicas se encontraron en un total del 87% de las muestras, teniendo este la mayor asociación con la severidad en casos de pacientes con dermatitis atópica, esto se fundamenta por la colonización con *S. aureus* más frecuente en pacientes con casos moderados-severos en comparación con casos leves. Adicionalmente, se encontró una mayor carga de *S. epidermidis* en pacientes con manifestaciones severas. En este estudio, se encontró una asociación significativa entre la composición de microbioma nasal y la severidad de la dermatitis atópica basada en el índice SA-EASI. Otro de los resultados obtenidos fue la evidencia de mayor correlación entre la severidad de la enfermedad y el microbioma cutáneo versus el nasal. La asociación previamente mencionada con la DA se demostró por aumentos de los estafilococos en los casos más severos y la disminución de *Dolosigranulum* en estos mismos (20).

Un estudio realizado en Singapur se llevó a cabo con pacientes entre los 0-10 años y sus cuidadores, a los cuales se les tomó muestras a nivel de antebrazo, fosa antecubital, mejillas y piel lesional, en el caso de los afectados con DA. Los cuidadores que compartían el mismo hogar tienen similitudes a nivel de microbioma en comparación con pares que viven en otros sitios. Los géneros *Propionibacterium*, *Staphylococcus* y *Micrococcus* fueron los predominantes identificados tanto en pacientes con DA como sus cuidadores; esta similitud a nivel de microbioma puede ser la fuente de transmisión continua y puede prevenir la adecuada eliminación de bacterias patogénicas en pacientes tratados (21).

Choi et al. realizaron la transcripción de microbioma cutáneo y soportan la evidencia proporcionada por estudios anteriores que demuestran la presencia de *Proteobacterias*, *Actinobacterias* y *Firmicutes* como especies comunes en pacientes con dermatitis atópica. Adicionalmente, determinaron una distinción entre el transcriptoma entre regiones sanas y afectadas demostrando una alteración en las vías inmunológicas y genes relacionados con el ciclo celular (22).

ROL DE LA FILAGRINA

La filagrina es una proteína estructural del estrato córneo con funciones en el mantenimiento de la barrera cutánea (3,11,23,24), la pérdida de sus funciones por mutaciones genéticas es un factor genético predisponente en algunas poblaciones para el desarrollo de dermatitis atópica (3,4,10,12). Este tipo de mutaciones se encuentra en 10% - 30% de pacientes caucásicos con DA (1,23). Un estudio reciente demostró que sujetos con mutaciones en dos alelos no siempre tienen patología severa y no siempre desarrollan DA (23), de hecho, solo 27% de los individuos con mutaciones desarrollan la enfermedad (10), además, se reportó que, aproximadamente, 50% de los pacientes con enfermedad moderada-severa tienen mutaciones (11).

En pacientes con DA establecida, la deficiencia de filagrina lleva a la producción de corneocitos irregulares (14). Este tipo de mutación hace que los pacientes sean más frecuentemente colonizados por *S. aureus* en comparación con sujetos control,

además, en individuos sanos, este tipo de mutaciones se asocia con disminución de diversidad bacteriana especialmente de especies de *Acinetobacter* y aumentos de especies de *Staphylococcus* (11).

ESPECIES ESTAFILOCÓCICAS

Se han descubierto moléculas con actividad contra el *S. aureus* producto de especies como *S. epidermidis*, *Staphylococcus hominis* y *Staphylococcus lugdunensis* (14) (por medio de producción de lugdunina con propiedades antibióticas) (16). Por otro lado, se descubrió que la inoculación intradérmica o epicutánea de *Staphylococcus caprae* inhibe el daño celular producido por *S. aureus* y su colonización (10). El *Staphylococcus epidermidis* es el microorganismo con aislamiento más frecuente (1), este es usualmente un comensal benigno que coloniza la cabeza, axilas y narinas (2), además, figura como el principal inhibidor del crecimiento de *Staphylococcus aureus*. Esta relación no está del todo clara, pero sí se sugiere que el aumento de *S. epidermidis* modula la patogénesis de la dermatitis atópica (25).

En niños, la colonización cutánea por *S. epidermidis* y *S. cohnii* durante el primer año de vida brinda efecto protector en el desarrollo de DA (24). Se fundamenta lo anteriormente expuesto, ya que *S. epidermidis* produce un compuesto con efecto inhibitorio sobre *S. aureus* (2,5,8,10,11,14,15,18,26), además, el ácido lipoteicoico producido por este organismo suprime la inflamación producto del daño tisular (10,11).

Otros autores como Hon et al., por el contrario, demostraron que la presencia

de *S. epidermidis* se asoció con enfermedad más severa (11). Mientras algunas especies de *Staphylococcus* inducen respuestas proinflamatorias, existen otras especies con posibles mecanismos de inhibición de patógenos como las especies de *Dermacoccus* y *Deinococcus* (11); estas últimas no se desarrollan en piel de pacientes con dermatitis atópica, promoviendo colonización con bacterias patógenas e iniciando/agravando las exacerbaciones de esta enfermedad (11). Finalmente, la abundancia de *Propionibacterium acnes* se ha reportado en relación inversa con la de *S.aureus* y se menciona que los productos de fermentación de este organismo tienen propiedades inhibitorias *in vitro* sobre el crecimiento de este estafilococo (11,26).

Un análisis de distribución de microbioma sostiene que la familia *Staphylococcaceae* es la única con frecuencia significativa aumentada en pacientes con dermatitis atópica versus pacientes sanos y piel lesional versus piel no lesional. El *S. aureus* figura como el más frecuente en pacientes con DA y solo está presente en 40% de los sujetos controles, contrario al aumento de *Staphylococcus epidermidis* en piel no lesional de pacientes con DA. Estos autores concluyeron que el *S. aureus* y *S. epidermidis* mostraban relación inversa en piel lesional en todos los pacientes con dermatitis atópica (27).

Se ha propuesto que la reducción de péptidos antimicrobianos en piel de pacientes con dermatitis atópica puede contribuir a la susceptibilidad al *S.aureus* (8,28). Un metaanálisis reciente de 95 estudios observacionales basado en métodos de cultivo reportó la prevalencia de portadores de *S.aureus* en pacientes

con DA en un 70% piel lesional versus 39% en piel no lesional (14). Se demostró la colonización por *S.aureus* en 90% de los pacientes con dermatitis atópica (3,4,17,23-25,29,30) de los cuales 50% son productores de toxinas (24). Otros autores determinaron que la colonización es positiva en 30-100% de los pacientes con DA. En estos pacientes se describe una respuesta con predominio Th2 (1,28) y Th17 (28) donde se encuentran estimulados los genes proinflamatorios como IL-4, IL-13, IL-17, IL-22 y linfopoyetina estromal tímica (1,10,24,28). Esta colonización puede alterar la actividad supresora de las células T reguladoras y llevar a una respuesta con elevaciones de IgE (9,24). Estudios iniciales de hace 40 años demostraron la detección en suero de IgE específicos contra *S. aureus* en pacientes con DA y que sus anticuerpos específicos se asocian a manifestaciones más severas de la enfermedad. La reactividad hacia *S.aureus* de la IgE se detectó en pacientes con dermatitis atópica y no así en otros desórdenes cutáneos (3). El estafilococo en estos individuos libera enterotoxina B, proteasas que alteran la barrera cutánea, estimula la producción de serin-proteasas y metaloproteinasas provenientes de los queratinocitos y fibroblastos dérmicos respectivamente; todo esto contribuye a una mayor actividad proteolítica extracelular en pacientes con enfermedad severa (10,16). En estos pacientes se encontraron más genes involucrados en la producción de amonio con consecuente aumento de pH cutáneo (18).

Se ha observado que el *S.aureus* tiene un rol importante en la patogénesis de la

enfermedad, pero es poco probable que tenga una relación causa-efecto y su eliminación no lleva a resolución de la patología (25). Aislados de *S. aureus* provenientes de pacientes con DA demostraron mayor unión con las células del estrato córneo en comparación con individuos control (14). Esta disminución en la diversidad bacteriana y aumento de colonización por *S. aureus* en piel lesional y no lesional tiene una correlación positiva con la severidad de la enfermedad (11), adicionalmente, se ha descrito una asociación entre las exacerbaciones y el aumento del *S. aureus* patógeno (1,3,5,7-9,11,12,15,25, 28,29) donde se encontró que la colonización en la mayoría de los casos estaba causada por una cepa única (11). Meylan et al. realizaron un estudio longitudinal que incluyó 149 infantes en los cuales se tomó muestras de la zona axilar y fosa antecubital durante siete ocasiones en los primeros años de vida y observaron que 36 desarrollaron dermatitis atópica. En este proyecto se detectó la presencia de colonización de *S. aureus* antes del inicio clínico de la enfermedad. Por otro lado, el *Staphylococcus hominis* fue encontrado con menor abundancia indicando un posible papel protector. Experimentos murinos e *in vitro* sugieren que los factores de virulencia múltiples del *S. aureus* son responsables de fenotipos similares a la dermatitis atópica. Entre estos se menciona la TSST-1, enterotoxinas, proteasas y lisinas. Estos autores demostraron que la colonización de *S. aureus* en modelos murinos induce la actividad de serin-proteasas con alteración de la barrera epidérmica y que la expresión de citoquinas Th2 en piel depende de proteasas de origen

bacteriano como el *S. aureus*. Nakamura et al. observaron que la delta toxina producida por el *S. aureus* aumentaba las respuestas alérgicas, promoviendo inflamación y descamación (31).

González et al. publicaron un estudio con 35 pacientes (21 niños con DA y 14 niños sanos) de 3 meses a 5 años. Los pacientes con dermatitis atópica presentaban una severidad moderada-severa basada en los criterios de Hanifin y Rajka modificados y eran provenientes de las clínicas dermatológicas de Charles C. Harris Skin and Cancer Unit y New York University (NYU) Dermatologic Associates. En los pacientes enfermos se tomó frotis de cuatro sitios (sitio de mayor severidad, sitio no lesional y dos sitios lesionales adicionales). Ellos determinaron que la densidad bacteriana total y la densidad de *S.aureus* se correlacionó con los puntajes de EASI. Se encontró menores puntajes en la escala en pacientes que tuvieron resultados negativos para el aislamiento de *Staphylococcus aureus*. En la mayoría de los pacientes control se aislaron los estafilococos en menos de 25%, a diferencia de niveles intermedios en piel no lesional de pacientes con dermatitis atópica y piel lesional con porcentajes de colonización de 60% a 70%. Otra de sus observaciones fue la supresión mayor de especies de estafilococo en pacientes con baños de cloro en comparación con pacientes con uso de corticoides tópicos (32).

En un estudio aleatorizado con 50 niños, se tomaron muestras del microbioma a los 2 días de nacidos, 2 meses y 6 meses en cuatro sitios: fosa antecubital, poplítea, punta nasal y mejillas. De estos, 10 pacientes desarrollaron dermatitis atópica y se compararon con niños

control; se determinó que el grupo con afección cutánea a los 12 meses tenía diferencias en población bacteriana en fosa antecubital al segundo mes, en comparación con pacientes sin compromiso de piel a los 12 meses. Este hallazgo sugiere que los niños con dermatitis atópica a los 12 meses no presentaban colonización por *Staphylococcus aureus* previo al desarrollo de la enfermedad (33).

Por otra parte, se realizó un estudio por la división de Dermatología del Hospital Bispebjerg entre enero y junio del 2015 que incluyó un total de 56 pacientes con edad de 18 a 77 años con dermatitis atópica de acuerdo con los criterios de diagnóstico de Reino Unido. Se categorizaron los pacientes en relación con mutaciones de la filagrina (positivo en 17 pacientes con DA), colonización por *S.aureus* y su severidad de acuerdo con el SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis por sus siglas en inglés) en enfermedad leve con puntajes <25, moderada 25-50 puntos y severo con >50. Participaron 45 sujetos control mayores de 18 años. A ambos grupos se les tomaron cultivos de piel no lesional y nasal, así como de piel lesional en los pacientes con DA. Se encontraron diferencias a nivel de composición del microbioma entre controles (mayor diversidad) y pacientes enfermos tanto en sitio nasal como cutáneos, también diferencias entre piel lesional y no lesional de pacientes con DA. Esta diversidad se correlacionó con la severidad del cuadro clínico, teniendo una relación inversa entre ambas, lo cual se fundamentó por el hecho de que, en piel no lesional de enfermedad leve-moderada, se demostró mayor variedad de bacterias y en casos de piel lesional

de enfermedad leve, también se demostró este hallazgo. Estos autores concluyen que la composición se vio afectada de acuerdo con la presencia o no de mutaciones de la filagrina en piel no lesional. Adicionalmente, se categorizaron los pacientes en grupos de acuerdo con la presencia de especies de estafilococo del 1 al 5. Entre otros hallazgos se descubrió que en tejido lesional de pacientes con enfermedad severa predominó la presencia de *S aureus* (Grupo 1) y en casos leves las especies de *Propionibacterium species* (Grupo 5). En los frotis de piel no lesional de casos moderados-severos predominó *S aureus* (Grupo 1), *Staphylococcus caprae* (Grupo 2) y *Staphylococcus epidermidis* (Grupo 3), además, en los casos leves, se detectó la presencia mayoritaria de *Staphylococcus hominis* (Grupo 4) y *Propionibacterium species* (Grupo 5) (30).

Los modelos murinos Adam17 Sox9 presentan inflamación similar a la observada en pacientes con dermatitis atópica, en estos animales se observó alteración de microbiota y un rol importante del *S. aureus* y *Corynebacterium* en la formación de reacciones eccematosas. Experimentos de inoculación revelaron una respuesta inflamatoria acelerada por *S. aureus* y *C. bovis*. Se llegó a la hipótesis de que *C. mastitidis* puede promover el crecimiento de los organismos antes mencionados. Este patrón de disbiosis cutánea observada en estos experimentos es similar a la observada en pacientes con DA (34).

Un metaanálisis realizado en humanos no demostró la evidencia necesaria para recomendar intervenciones para la reducción de *S. aureus*, sin embargo, en

estos experimentos el uso de antibióticos logró la normalización de la disbiosis y esto presentó un efecto preventivo en el inicio de lesiones y supresión de inflamación activa. Se menciona el posible rol de los baños con cloro en la microbiota cutánea y su posible efecto terapéutico en casos con compromiso moderado. Otro hallazgo fue la asociación entre el proceso de desequilibrio de microorganismos y la alteración en las vías de señalización del receptor de factor de crecimiento epidérmico, representando esto un posible rol terapéutico (34).

IMPORTANCIA TERAPÉUTICA

La diversidad del microbioma durante exacerbaciones de DA se correlaciona con la presencia o ausencia de tratamientos recientes en donde inclusive el uso esporádico (inhibidores de calcineurina tópicos/esteroides o antibióticos en los 7 días previos o uso de antibióticos orales 4 semanas previo) se asocia a reducción de *S. aureus* y una mayor biodiversidad bacteriana (13), específicamente en aumentos de población de *Streptococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*, lo que lleva a un posible control de *S. aureus* (1).

En otros estudios se obtuvieron resultados similares, ya que demostraron que, durante el tratamiento con corticoesteroides y posterior a él, se disminuye la carga de *S. aureus* con aumentos de especies de *Streptococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium* (3,11,12). Por su parte, Brunner et al. investigaron el efecto de triamcinolona tópica por 16 semanas y evidenciaron normalización de las

citoquinas/quimioquinas (IL-13, IL-22 y CCL17), así como componentes epidérmicos (queratina 16 y loricrina), sugiriendo que inclusive los esteroides de potencia baja pueden afectar la respuesta inmune y la función de barrera en pacientes con DA (15).

Tratamientos convencionales como el uso de emolientes, uso de corticoesteroides tópicos y baños clorados han demostrado restaurar la diversidad bacteriana (4,24). En un estudio de uso de emolientes por 84 días, se detectó una mejoría clínica en 72% de los niños en los cuales la diversidad cutánea se parecía a piel sin datos de enfermedad, adicionalmente, el grupo de niños con uso de emolientes tuvieron disminución de la cantidad de especies de *Staphylococcus species* (1,2). Mezclas optimizadas lipídicas que restauran la barrera cutánea (colesterol, ceramidas y ácidos grasos libres) causan mejoría sintomática en pacientes con dermatitis atópica, por otro lado, en modelos murinos con mutaciones de la filagrina disminuyó la entrada de *S.aureus* a nivel cutáneo, causando reducción de citoquinas proinflamatorias y aumentó la expresión de catelicidinas y β -defensinas (10).

En niños con dermatitis atópica leve, el uso de emolientes se asoció a prevención del crecimiento de *S.aureus*, mejoría del score clínico, reducción de prurito, xerosis, pérdida de agua transepidérmica y expresión de involucrina. Otro de los hallazgos descritos fue disminución de pH, aumento de diversidad y elevación de *S. salivarius*. El uso de emolientes con pantenol llevó a aumentos del número de *Micrococcus spp*, *Corynebacterium spp*, además de una mejora en reparación

epidérmica, hidratación cutánea y organización lipídica (12). Otros autores notaron que, en pacientes tratados con emolientes, se restauró la diversidad cutánea con abundancia de especies de *Stenotrophomonas* (23) y que se favorece el crecimiento de bacterias queratolíticas como la familia *Xanthomonadaceae* (29).

Las bacterias Gram-negativo se encuentran en un porcentaje muy bajo a nivel cutáneo, sin embargo, se ha reportado que pueden tener un papel selectivo en contra del *S. aureus* en sujetos con *S. aureus* (10). *Vitreoscilla filiformis* mejoró significativamente la inflamación local en dermatitis atópica, posteriormente, se demostró que actúa mediante la inducción de células dendríticas productoras de IL-10 y células T reguladoras en modelos murinos (10,29). Esta población bacteriana se ha usado en productos emolientes y ha mostrado modulación de radicales libres a nivel cutáneo, estimulación de la expresión de RNA mensajero y péptidos antimicrobianos (8). Las bacterias Gram-negativas representan un 10%–50% del microbioma cutáneo y este porcentaje difiere en sujetos con DA. Este hallazgo surgió por la diferencia encontrada en 17 pacientes con DA versus 26 voluntarios sanos. *Roseomonas mucosa* fue la más frecuente bajo las Gram-negativas, estos autores mencionaron que aproximadamente 50% de los pacientes con dermatitis atópica no mostraban gram negativos en su composición y que esto se asociaba a exacerbaciones de la enfermedad y no así con la severidad (35).

Las bacterias Gram-negativas de sujetos sanos inhibieron el crecimiento de *S.*

aureus. Además, análisis *in vitro* de inoculación de bacterias de este grupo en orejas de modelos murinos reducían la carga de *S. aureus*, donde se cree que la inhibición sobre el estafilococo se debe a componentes lipídicos. Además, mencionan que esta clase de microorganismos inducen marcadores selectivos inmunológicos como aumento de producción de IL-6, defensina β 4A, receptor de vitamina D, catelicidina y otros moduladores. Otro de sus hallazgos fue la reducción de la pérdida de agua transepidérmica en ratones, con posible asociación con la proteína de unión filagrina, esta observación se fortalece ante la mejora de lesiones en modelos murinos con dermatitis atópica (35).

El uso de *Roseomonas mucosa* en adultos se asoció a mejoría clínica y seguridad en adultos. Se incluyeron 10 pacientes en el estudio fase I/II (NCT03018275) donde no se reportaron efectos adversos y se demostró reducción objetiva de intensidad, prurito, SCORAD antecubital y disminución de necesidad de uso de esteroides. Este efecto no fue evidente en zonas no tratadas, por lo que se determinó que la transferencia pasiva no es suficiente para una respuesta adecuada. Este perfil de seguridad y efectividad también fue evidente en niños, lo cual se demostró en un estudio de 5 pacientes pediátricos con resultados similares a sus contrapartes de mayor edad, cabe mencionar que todo el grupo pediátrico tenía colonización por *S.aureus*. Estos autores mencionaron que el efecto observado por parte de *Roseomonas mucosa* no se limitó solo a la zona antecubital (36).

La fototerapia mostró efecto sobre la biodiversidad cutánea (1), donde se

encontró reducción de colonización en piel lesional y reducción de producción de toxinas por *S.aureus*. Por otro lado, la radiación ultravioleta también induce la producción de catelicidinas con acción anti-*S.aureus* (13).

Otro estudio realizado con un total de 18 pacientes con dermatitis atópica fue dividido y se realizó intervención farmacológica. Un grupo se trató con corticoterapia tópica exclusivamente y al otro se le adicionó la fototerapia. Se tomaron muestras previo a tratamiento, posterior a 6 semanas de inicio y 3 semanas luego de su discontinuación. La diversidad microbiana aumentó posterior al tratamiento y se encontró una asociación significativa de *S.aureus* con la severidad. Además, se detectó colonización de *S. aureus* de 80-100% en piel lesional y en menor porcentaje en piel no lesional, sin embargo, no encontraron diferencias en la proporción de *S. epidermidis*. Otro de los hallazgos fue la menor frecuencia de *Corynebacterium* en piel lesional y su aumento en los pacientes con disminución de severidad, entre las especies.

Corynebacterium pseudogenitalium tuvo una relación negativa con el *S.aureus* y la severidad de eccema sugiriendo un rol protector. Estudios previos encontraron una reducción de la colonización de *S.aureus* posterior a terapia con radiación UV. En este estudio la fototerapia causó una reducción en la recurrencia de eccema y aumentó la diversidad de microbiota en piel no lesional (37).

Los baños diluidos con cloro pueden tener algún efecto terapéutico antiinflamatorio a través del bloqueo del factor nuclear kappa β (NF-KB) (10). Por otro lado, el medicamento biológico

Dupilumab en fase II mostró buena tolerancia y disminución de *S.aureus* tanto en piel no lesional como lesional. En efecto, el tratamiento dio como resultado menores tasas de efectos infecciosos adversos comparado con placebo, demostrando activación inmune directa sobre la disbiosis e infección (28). El hallazgo de exacerbaciones de la enfermedad por *S.aureus* ha llevado a la prueba de múltiples estrategias con el objetivo de tratar específicamente la colonización por este agente. Sin embargo, no se han hecho suficientes estudios clínicos valorando la efectividad de los antibióticos sobre la DA, los antibióticos tópicos/orales más comunes hacia *S.aureus* incluyen la flucloxacilina y mupirocina, se demostró que no existe mayor beneficio en tratar los pacientes (4-8 semanas) con antibióticos por su falta de mejoría y facilidad de relapso de colonización (15).

CONCLUSIONES

La microbiota se compone de diversos organismos, los principales son miembros de los filos *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* y *Bacteroides*, dentro de ellos los tres géneros más abundantes son *Propionibacterium*, *Corynebacterium* y *Staphylococcus*. A nivel de representación micótica figuran la *Malassezia spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Rhodotorula spp.*, *Epicoccum spp.*, *Penicillium spp.* y *Candida spp.* Cuando el equilibrio entre las especies y huésped se ve alterado, se produce un estado de disbiosis, el cual predispone a cambios estructurales y funcionales a nivel cutáneo que pueden aumentar la predisposición a enfermedades cutáneas.

Se describe un rol importante del *S.aureus* como desencadenante y exacerbante en las manifestaciones de la dermatitis atópica. Este organismo se encuentra en porcentajes mayores tanto en piel lesional como no lesional de sujetos enfermos y esto lleva a contaminación pasiva persistente. Otros organismos como el *S. epidermidis* y otras especies estafilocócicas tienen papel antimicrobiano sobre *S.aureus* y un posible rol inhibitorio en su crecimiento. Tratamientos convencionales como el uso de emolientes, uso de corticoesteroides tópicos y baños clorados han demostrado restaurar la diversidad bacteriana. Adicionalmente, el uso de extractos bacterianos de *Roseomonas mucosa* y *Vitreoscilla filiformis* han mostrado efectividad en reducir la severidad de lesiones de eccema en pacientes con DA.

El uso de medicamentos novedosos como el Dupilumab mostró disminución de la población por *Staphylococcus aureus*. Por último, tratamientos con luz ultravioleta mostraron el mismo efecto en la biodiversidad cutánea, además, la normalización de la colonización por *S. aureus*.

Entre las áreas débiles del tema se denotan el tamaño reducido de pacientes involucrados en los estudios clínicos y la dificultad de extrapolar resultados experimentales en modelos animales y modelos humanos.

Como recomendaciones se denota la importancia de continuar investigaciones respecto al tema con el fin de comprender mejor la enfermedad, las implicaciones que lleva los cambios de composición del microbioma sobre esta y los posibles futuros abordajes terapéuticos.

REFERENCIAS

1. Musthaq S, Mazuy A, Jakus J. The microbiome in dermatology. *Clinics in Dermatology*. 2018 05;36(3):390-398. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.03.012>
2. Powers CE, McShane DB, Gilligan PH, Burkhart CN, Morrell DS. Microbiome and pediatric atopic dermatitis. *The Journal of Dermatology*. 2015 09 21;42(12):1137-1142. <https://doi.org/10.1111/13468138.13072>
3. Yamazaki Y, Nakamura Y, Núñez G. Role of the microbiota in skin immunity and atopic dermatitis. *Allergy International*. 2017 Oct;66(4):539-544. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.08.004>
4. Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy*. 2019 08 19;. <https://doi.org/10.1111/all.13946>
5. Thomas C, Fernández-Peñas P. The microbiome and atopic eczema: More than skin deep. *Australasian Journal of Dermatology*. 2016;58(1):18-24. <https://doi.org/10.1111/ajd.12435>
6. Kong HH, Segre JA. The Molecular Revolution in Cutaneous Biology: Investigating the Skin Microbiome. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017 05;137(5):e119-e122. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.07.045>
7. Schoch J, Monir R, Satcher K, Harris J, Triplett E, Neu J. The infantile cutaneous microbiome: A review. *Pediatric Dermatology*. 2019;36(5):574-580. <https://doi.org/10.1111/pde.13870>

8. Lynde C, Andriessen A, Bertucci V, McCuaig C, Skotnicki S, Weinstein M et al. The Skin Microbiome in Atopic Dermatitis and Its Relationship to Emollients. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2015;20(1):21-28. <https://doi.org/10.1177/1203475415605498>
9. Lee S, Lee E, Park Y, Hong S. Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2018;10(4):354. <https://doi.org/10.4168/aaair.2018.10.4.354>
10. Nakatsuji T, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2019 03;122(3):263-269. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.12.003>
11. Olesen CM, Clausen M, Andersen PS, Agner T. The Skin Microbiome in Atopic Dermatitis—a Potential Treatment Target?. *Current Dermatology Reports*. 2018 Nov 08;7(4):199-208. <https://doi.org/10.1007/s13671-018-0245-6>
12. Stalder J, Fluhr J, Foster T, Glatz M, Proksch E. The emerging role of skin microbiome in atopic dermatitis and its clinical implication. *Journal of Dermatological Treatment*. 2018;30(4):357-364. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1516030>
13. Kim J, Kim H. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(4):444. <https://doi.org/10.3390/jcm8040444>.
14. Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Scharschmidt TC, Gallo RL, Luger T, Irvine AD. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019 01;143(1):26-35. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.015>
15. Dou J, Zeng J, Wu K, Tan W, Gao L, Lu J. Microbiosis in pathogenesis and intervention of atopic dermatitis. *International Immunopharmacology*. 2019;69:263-269. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.01.030>
16. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*. 2018 01 15;16(3):143-155. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>
17. Weyrich L, Dixit S, Farrer A, Cooper A, Cooper A. The skin microbiome: Associations between altered microbial communities and disease. *Australasian Journal of Dermatology*. 2015;56(4):268-274. <https://doi.org/10.1111/ajd.12253>
18. Odell ID, Flavell RA. Microbiome: Ecology of eczema. *Nature Microbiology*. 2016 08 26;1(9). <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.135>
19. Shi B, Bangayan N, Curd E, Taylor P, Gallo R, Leung D et al. The Skin Microbiome Differs with Age in Atopic Dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(2):AB407. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1263>
20. Totté J, Pardo L, Fieten K, Vos M, Broek T, Schuren F, Pasmans S. Nasal and skin microbiomes are associated with disease severity in paediatric atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*. 2019 07 11;181(4):796-804. <https://doi.org/10.1111/bjd.17755>
21. Hsiong David C. Healthy Caregivers and Atopic Dermatitis Patients Share Similar Skin Microbiome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(2):AB402. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.946>
22. Choi M, Seo IC, Kim DH, Choi J, Park JM, Oh JW. Microbiome Profile of Psoriasis and Atopic Dermatitis Using Transcriptome Analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019 02;143(2):AB434. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.982>
23. Iwatsuki K, Yamasaki O, Morizane S. Microbiome, Dysbiosis, and Atopic Dermatitis. Evolution of Atopic Dermatitis in the 21st Century. 2017;:141-155. https://doi.org/10.1007/978-981-10-5541-6_12



24. Wollina U. Microbiome in atopic dermatitis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2017;Volume 10:51-56. <https://doi.org/10.2147/CCID.S130013>
25. D'Auria E, Banderali G, Barberi S, Gualandri L, Pietra B, Riva E et al. Atopic dermatitis: recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2016;34(2):98-108.
26. Williams MR, Gallo RL. The Role of the Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2015 09 24;15(11). <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0567-4>
27. Altunbulakli C, Reiger M, Neumann A, Garzorz-Stark N, Fleming M, Huelpuesch C et al. Relations between epidermal barrier dysregulation and Staphylococcus species-dominated microbiome dysbiosis in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;142(5):1643-1647.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.07.005>
28. Brunner PM, Leung DY, Guttman-Yassky E. Immunologic, microbial, and epithelial interactions in atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018 01;120(1):34-41. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.09.055>
29. Seite S, Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2015;:479. <https://doi.org/10.2147/CCID.S91521>
30. Clausen M, Agner T, Lilje B, Edslev SM, Johannesen TB, Andersen PS. Association of Disease Severity With Skin Microbiome and Filaggrin Gene Mutations in Adult Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatology*. 2018 03 01;154(3):293. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.5440>
31. Williams M, Gallo R. Evidence that Human Skin Microbiome Dysbiosis Promotes Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017;137(12):2460-2461. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.09.010>
32. Gonzalez M, Schaffer J, Orlov S, Gao Z, Li H, Alekseyenko A et al. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(3):481-493.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.04.066>
33. Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO, Fallon PG, McLean WI, Murray D, Jo J, Segre JA, Kong HH, Irvine AD. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017 01;139(1):166-172. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.029>
34. Kobayashi T, Glatz M, Horiuchi K, Kawasaki H, Akiyama H, Kaplan D et al. Dysbiosis and Staphylococcus aureus Colonization Drives Inflammation in Atopic Dermatitis. *Immunity*. 2015;42(4):756-766. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.03.014>
35. Myles I, Williams K, Reckhow J, Jammeh M, Pincus N, Sastalla I et al. Transplantation of human skin microbiota in models of atopic dermatitis. *JCI Insight*. 2016;1(10):e86955. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.86955>
36. Myles I, Earland N, Anderson E, Moore I, Kieh M, Williams K et al. First-in-human topical microbiome transplantation with Roseomonas mucosa for atopic dermatitis. *JCI Insight*. 2018;3(9):e120608. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.120608>
37. Kwon S, Choi J, Shin J, Huh C, Park K, Du M, Yoon S, Na J. Changes in Lesional and Non-lesional Skin Microbiome During Treatment of Atopic Dermatitis. *Acta Dermato Venereologica*. 2019;99(3):284-290. <https://doi.org/10.2340/00015555-3089>

