



Revisión de tema

Enfermedades parasitarias de la piel: importancia de la respuesta inmune del Hospedero.

Parasitic skin diseases: importance of the immune response of the host.

*Ríos-Yuil José Manuel

*Servicio de dermatología. Complejo Hospitalario de la Caja de Seguro Social.

El autor ha expresado no tener conflicto de intereses.

Palabras claves:

microbioma, barrera cutánea, respuesta inmune.

Keywords:

microbiome, skin barrier, immune response.

Correspondencia a:

Dr. José Ríos-Yuil

Correo electrónico:

clinicariosyuil
@hotmail.com

Resumen

La barrera cutánea es esencial para la función de protección de la piel y para esto se debe construir correctamente la envoltura cornificada. Además de esta barrera física, el sistema inmune innato y adaptativo en la piel constituyen una segunda línea de defensa contra los agentes patógenos del medio ambiente. La piel se encuentra colonizada por una gran diversidad de microorganismos, tales como bacterias, hongos, ácaros y virus. Estos microorganismos constituyen el microbioma cutáneo y, en su mayoría, son inofensivos o incluso beneficiosos para el hospedero. El microbioma constituye la verdadera primera línea de defensa de la piel contra las infecciones, debido a que los microorganismos patógenos deben primero competir con el microbioma antes de poder establecerse e infectar. La formación del microbioma de un organismo es regida por la ecología de la superficie de la piel, la cual es muy variable dependiendo de la topografía, de factores del hospedero y de factores exógenos ambientales. La respuesta inmune del hospedero modula el microbioma de la piel; sin embargo, el microbioma también contribuye a la educación del sistema inmune, manteniéndole en estado de alerta, propiciando una respuesta más rápida ante cualquier infección. Es primordial lograr una mejor comprensión de la relación del microbioma con el sistema inmune y de su rol en las enfermedades de la piel. Esto nos permitirá establecer terapias novedosas para estas enfermedades. Es vital recordar que, como en todo ecosistema, la clave para la buena salud de la piel está en mantener el balance.

Abstract

The skin barrier is essential to fulfill the protection function of the skin and for that it is important to correctly construct the cornified envelope. Besides this physical barrier, the innate and adaptive immune systems in the skin are a second line of defense against environmental pathogens. The skin is colonized by a wide variety of microorganisms, such as bacteria, fungi, mites and viruses. These microorganisms are the skin microbiome and they are mostly harmless or even beneficial to the host. The microbiome is the true first line of defense against skin infections because pathogens must first compete with the microbiome before they can settle and infect. The formation of the microbiome of an organism is governed by the ecology of the surface of the skin, which is highly variable depending on topography, host factors and environmental externalities. The host immune response modulates the skin microbiome; however, the microbiome contributes to the education of the immune system, keeping it on alert and leading to a more rapid response to any infection. It is essential to achieve a better understanding of the relationship between the microbiome and the immune system and its role in diseases of the skin. This will allow us to establish novel therapies for these diseases. It is vital to remember that, as in any ecosystem, the key to healthy skin is to keep the balance.

INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más extenso del ser humano y cumple con funciones de protección, sensorial, termorregulación, absorción, excreción, inmunitaria y pigmentaria. La barrera cutánea, a través de la formación de la envoltura cornificada, es esencial para la función de protección de la piel. Una segunda barrera es la generada por el sistema inmunológico innato y adaptativo, siendo la piel también considerada una barrera inmunológica.

En los últimos años, los grandes avances que se han logrado en el estudio del microbioma intestinal y de su influencia en el funcionamiento de nuestro organismo, nos han hecho pensar que algo similar podría estar ocurriendo en la piel; sin embargo, la información disponible sobre el microbioma cutáneo es mucho menor y poco conocida en nuestro medio. Es por esto que el objetivo de esta revisión es buscar la evidencia disponible actualmente sobre la manera en la que los microorganismos presentes en nuestra piel pueden afectar el funcionamiento de la misma y cómo esto puede incidir en nuestra salud

La Barrera Cutánea.

Las células epidérmicas se diferencian para generar una barrera especializada, la barrera cutánea, a través del proceso de cornificación (Ver Figura No 1). La cornificación se completa en el estrato córneo donde ocurre la lisis de los organelos del queratinocito y se da el entrecruzamiento de proteínas especializadas las cuales crean un soporte firme inmediatamente debajo de la membrana celular. Además, los queratinocitos producen lípidos que hacen de la piel una barrera relativamente impermeable al agua[1,2]. Esta barrera es aún más efectiva debido a la descamación constante de las capas más externas, lo que permite la eliminación de microorganismos que se hayan adherido a las mismas[3].(Ver figura No 1)

La Microbiota Y El Microbioma Cutáneos.

La piel está colonizada por una colección de microorganismos, incluyendo bacterias, hongos, ácaros y virus. Estos microorganismos constituyen la microbiota normal de la piel y establecen complejas relaciones entre sí y con nuestra piel, formando un verdadero ecosistema microscópico que nada tiene que envidiarle en diversidad a un bosque tropical[4].

En este momento de la lectura debe surgir una interrogante, ¿cuál es la diferencia entre microbiota y microbioma? La respuesta es simple. La microbiota es el conjunto de microorganismos que componen ese ecosistema microscópico; mientras que el microbioma es todo el material genético que está presente en dicho ecosistema microscópico.

El microbioma cutáneo es por ende todo el contenido genético de la microbiota de la piel; por lo cual, al utilizar

las técnicas moleculares actuales para determinar las poblaciones de microorganismos presentes en la piel, lo que estamos determinando es el microbioma de la piel[5].

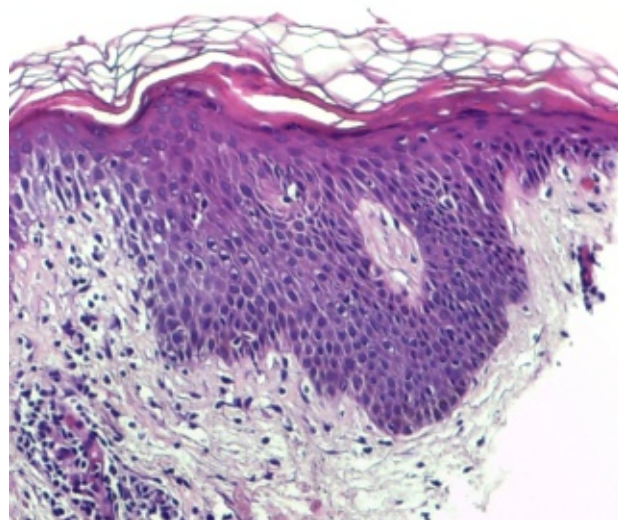
El Hábitat De La Piel

La piel es realmente un complejo ecosistema compuesto por 1.8 m² de diversos hábitats con abundancia de pliegues, invaginaciones y nichos especializados que albergan una amplia gama de microorganismos.⁴ Se estima que hay 1 millón de bacterias por cada centímetro cuadrado de piel, siendo de 10 a 1 la relación entre la microbiota y las células del hospedero[5,6]. El microbioma cutáneo contiene más de 1000 especies bacterianas distintas que codifican aproximadamente 150 veces más genes que los presentes en el genoma humano[7].

Las características físicas y químicas de la piel seleccionan a un grupo de microorganismos que están adaptados al nicho en el que viven. En general, la piel es fresca, ácida y relativamente seca; sin embargo, diversos factores determinan distintos hábitats.⁴ Los microorganismos que habitan nuestra piel son seleccionados tanto por características propias del ser humano como por las características ambientales. Es por esto que los microorganismos no se encuentran distribuidos de forma homogénea, ni cuantitativamente ni cualitativamente, en nuestro organismo[8].

Los principales factores del hospedero que afectan el microbioma son la topografía, la edad y el sexo. La topografía de la piel, con sus diversas invaginaciones y anexos, crea diferentes hábitats y, por ende, las características del microbioma residente en cada una de estas zonas es diferente. Las glándulas sudoríparas humedecen y acidifican la piel. Las glándulas sebáceas producen el sebo y son relativamente anóxicas, por lo que favorecen el crecimiento de bacterias anaeróbicas facultativas como el *Propionibacterium acnes*. El *P. acnes* también colabora en la creación de su hábitat particular debido a

Figura 1 - Corte histológico de piel teñido con hematoxilina y eosina (100 X).



que sus lipasas degradan los triglicéridos del sebo liberando ácidos grasos libres que contribuyen al pH ácido de la piel. Muchos patógenos, incluyendo el *Staphylococcus aureus* y el *Streptococcus pyogenes* son inhibidos por ese pH ácido, favoreciendo el crecimiento de los estafilococos coagulasa negativos y de las corinebacterias.⁴ En las zonas con mayor densidad de glándulas sebáceas, también se favorece el crecimiento de organismos lipofílicos como *Propionibacterium* sp. y *Malassezia* sp[4,5]. Las zonas parcialmente ocluidas como las ingles, axilas y pliegues interdigitales, tienen condiciones de mayor temperatura y humedad; mientras que el brazo y la pierna son zonas menos húmedas, por lo que albergan una menor cantidad de organismos[4,5].

En cuanto a la edad, in útero nuestra piel es estéril; sin embargo, es colonizada en unos cuantos minutos luego del nacimiento[4,5]. En la pubertad, debido a que las hormonas aumentan la producción de sebo, se produce un incremento en la población de bacterias lipofílicas. El sexo del hospedero también afecta el microbioma debido a que existen diferencias en cuanto a la producción de sudor, sebo y hormonas entre hombres y mujeres[4].

Factores ambientales como la temperatura y la humedad también afectan la composición del microbioma. Condiciones de alta temperatura y humedad se asocian a una mayor cantidad de bacterias.^{4,5} La ocupación, el tipo de ropa, el consumo de antibióticos y el uso de productos para la higiene y humectantes también han demostrado modificar el microbioma[4].

El microbioma de cada individuo también es alterado por el microbioma de los individuos que viven a su alrededor. Un estudio demostró que los microbiomas de personas que viven en una misma casa, especialmente los de las parejas, tienen más elementos en común entre sí que con los de individuos que viven en otros hogares[9]. El microbioma también se ve modificado en individuos que realizan deportes de contacto, los cuales suelen terminar sus partidos con microbiomas que han convergido considerablemente en su composición[10].

Composición Del Microbioma Cutáneo

En el microbioma cutáneo predominan las bacterias por encima de otros microorganismos. La mayoría de estas bacterias pertenecen a cuatro filos principales: Actinobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes y Proteobacteria[4,5].

Como se ha mencionado previamente, en la piel existen tres microambientes principales: zonas húmedas, secas y seborreicas. En las zonas seborreicas (frente, pliegue retroauricular, pliegue alar y espalda) hay la menor diversidad, predominando el *Propionibacterium* spp. En las zonas húmedas (Ombligo, axilas, inglés, pliegue interglúteo, plantas y fosas poplíteas y antecubitales) predominan *Staphylococcus* sp. y *Corynebacterium* spp.

En las zonas secas (brazos, piernas, glúteos) encontramos la mayor diversidad, siendo mayor incluso que la del intestino y la cavidad oral. En estas áreas secas encon-

tramos miembros de los filos Actinobacteria, Proteobacteria, Firmicutes y Bacteroidetes y un gran número de microorganismos Gram negativos[4,5].

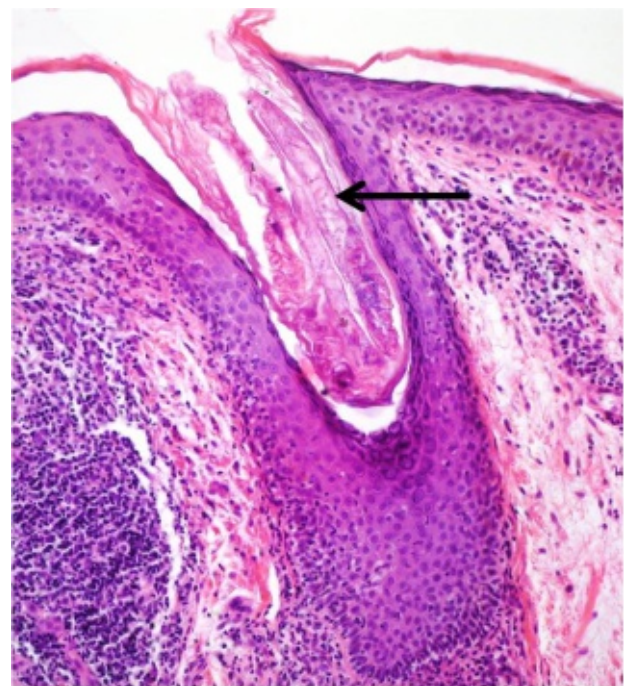
Es importante recalcar que el microbioma cutáneo no está constituido exclusivamente por bacterias. Las especies de *Malassezia* representan el 53-80% de la población de hongos de la piel. Otras especies incluyen *Debaryomyces* spp. y *Cryptococcus* sp[4]. Además, los ácaros como *Demodex folliculorum* y *Demodex brevis*, son residentes habituales de las unidades pilo sebáceas, especialmente las de la cara (Ver Figura 2)[4].

Los virus, aunque parezca increíble, también son componentes importantes del ecosistema cutáneo. Se ha encontrado una alta diversidad de especies de virus ADN, como Beta y Gamma papillomavirus, Polyomavirus y Circovirus. Los virus, hasta ahora considerados parásitos obligatorios, también pueden defendernos de bacterias, hongos y virus patógenos por un efecto directo al infectar a estos microorganismos (fagos) o por un efecto indirecto al mantener en un alto nivel de eficiencia a las células efectoras de la respuesta inmune[11,12].

El Microbioma Y El Sistema Inmune

Como hemos mencionado, la piel es una barrera física e inmunológica. Para prevenir la llegada de microorganismos patógenos, la piel produce constitutivamente péptidos antimicrobianos (PAM) como psoriasina, calprotectina y RNasa 7. Adicionalmente, los queratinocitos sintetizan PAM inducibles en respuesta a la invasión microbiana.³ Los queratinocitos reconocen al microbio a

Figura 2 - Corte histológico de piel teñido con hematoxilina y eosina en el que se aprecia la presencia de *Demodex* spp. (flecha negra) dentro de un folículo pilo sebáceo (200 X).



través de los receptores de reconocimiento de patrones, tales como los receptores tipo Toll (TLR), los receptores tipo NOD (NLR) y los receptores de manosa[3]. Luego del reconocimiento, los queratinocitos inician la producción de PAM inducibles como la beta defensina humana 2 y 3 y la catelicidina LL-37 y aumentan la producción de los PAM constitutivos previamente mencionados. Es importante señalar que el queratinocito, además de activar al sistema inmune innato, también es capaz de colaborar con el sistema inmune adaptativo para iniciar una respuesta contra los microorganismos invasores[3].

Adicionalmente, los microorganismos comensales de la piel colaboran con el sistema inmune en la defensa del organismo al constituir la primera línea de defensa contra las infecciones, ya que los invasores primero deben competir con esta microbiota por el espacio físico para poder tener acceso a la piel. Es por esto que, el sistema inmune en nuestra piel ha desarrollado la capacidad de discriminar entre los microorganismos comensales inofensivos y los patógenos[4,5]. De esta forma, el sistema inmune tiene la capacidad de modular la microbiota que coloniza la piel, favoreciendo a los comensales y atacando ferozmente a los patógenos. 4 El complemento también tiene un rol importante en la modulación de la microbiota, ya que el déficit de C5a se ha asociado a una reducción en la diversidad y a una alteración en la composición de la microbiota[13].

La evidencia acumulada en los últimos años demuestra que la colaboración del microbioma con el sistema inmune va mucho más allá. Se ha demostrado que la microbiota ayuda al desarrollo del sistema inmune, ya que los ratones de laboratorio criados libres de gérmenes sufren defectos en el desarrollo del tejido linfoide asociado al intestino y de los ganglios mesentéricos, reducción de la expresión de moléculas inmunes en el epitelio y diferenciación anormal de las células T. En la piel presentan anomalías en la producción de citocinas y en las poblaciones de células T. Estos ratones no pueden montar una respuesta inmune apropiada contra la infección cutánea.

Se ha encontrado una alta diversidad de especies de virus ADN, como Beta y Gamma papillomavirus, Polyomavirus y Circovirus. Los virus, hasta ahora considerados parásitos obligatorios, también pueden defendernos de bacterias, hongos y virus patógenos por un efecto directo al infectar a estos microorganismos (fagos) o por un efecto indirecto al mantener en un alto nivel de eficiencia a las células efectoras de la respuesta inmune[12]. Sin embargo, esta capacidad se recupera luego de permitir la colonización de su piel por *Staphylococcus epidermidis*[5].

La microbiota también colabora con el sistema inmune estimulándolo a producir PAM[5,6,14]. *Propionibacterium* spp. y otras bacterias Gram positivas regulan al alza la producción de estos PAM[5]. *S. epidermidis* favorece la producción de PAM por los queratinocitos al estimular el

TLR-2[5,14]. Además *P. acnes* y *S. epidermidis* hidrolizan los triglicéridos del sebo, liberando ácidos grasos libres que tienen propiedades antimicrobianas[5,7]. Aún más allá, un gran número de comensales Gram positivos como *Lactococcus* spp., *Streptococcus* spp. y *Staphylococcus* spp. producen factores bactericidas para limitar el crecimiento de otras bacterias que compitan con ellos, beneficiando indirectamente a nuestro organismo al colaborar con la eliminación de las bacterias patógenas. 5 Las modulinas solubles en fenol del *S. epidermidis* inhiben a patógenos como *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Escherichia coli* y pueden colaborar con los PAM para potenciar su capacidad microbicida[3,5,7]. Varios antibióticos producidos por *S. epidermidis*, tales como epidermina, Pep5, epilancina k7 y epicidina 280, inhiben a *S. aureus* metilino resistente y a los estafilococos coagulasa negativos que causan infecciones en humanos[7,14].

La microbiota además parece modular la respuesta inmune adaptativa. En el intestino *Bacteroides fragilis* es capaz de activar células T reguladoras y estimular la producción de citocinas anti-inflamatorias como la IL-10. 5 Además, se ha demostrado que la microbiota tiene la capacidad de regular la expresión de los genes del complemento en la piel[13].

Un estudio ha demostrado que la relación del microbioma con el sistema inmune se extiende más allá de la superficie cutánea. Se ha encontrado material genético de bacterias comensales en la dermis, un tejido previamente considerado estéril, demostrándose así una relación aún más estrecha entre el microbioma y nuestro organismo[15].

El Microbioma Y La Enfermedad Cutánea

Durante condiciones de compromiso del hospedero, tales como inmunosupresión, o en situaciones que alteran la integridad de la barrera cutánea, como trauma o cirugía, algunos comensales de la microbiota como el *S. epidermidis* pueden tornarse oportunistas y producir enfermedad[7,14,16]. *S. epidermidis* es la principal causa de infecciones adquiridas en el hospital relacionadas con el uso de catéteres o válvulas cardíacas[4]. Por otro lado, un estudio demostró que la infestación por los ácaros de la sarna, al provocar una disrupción en la barrera cutánea, favorece la colonización por bacterias patógenas[16]. Las heridas crónicas también son ejemplos de situaciones en las que los organismos comensales invaden y se convierten en patógenos. A pesar de que estas bacterias no causaron la herida original, contribuyen a la falta de curación y a la inflamación persistente, características de las heridas crónicas. Las quemaduras con frecuencia se infectan por *S. pyogenes*, *Enterococcus* spp. o *Pseudomonas aeruginosa*. También pueden infectarse por virus y hongos[4].

Por otra parte, la reducción en la biodiversidad y las alteraciones en la composición de la microbiota cutánea e intestinal se han asociado a varias condiciones inflama-

Figura 3 - Paciente con dermatitis atópica con eccema en fosas poplíteas.



torias como el asma y las condiciones alérgicas[17]. Diversas enfermedades como la dermatitis atópica y la psoriasis se han asociado a una respuesta inmune cutánea alterada. En la dermatitis atópica hay una baja producción de PAM; mientras que en la psoriasis esta producción está aumentada[4].

En el paciente atópico (Ver Figura 3), el microbioma está alterado y es considerablemente diferente al del individuo sano. Más del 90% de los pacientes con dermatitis atópica están colonizados por *S. aureus* tanto en la piel lesionada como en la piel no lesionada, en contraste con menos del 5% de los individuos sanos. Además, la diversidad bacteriana es menos importante en pacientes atópicos que en pacientes sanos, siendo aún menor esta diversidad en zonas lesionadas que en zonas adyacentes no lesionadas[4].

Existe una relación directa entre la reducción de la biodiversidad y las exacerbaciones de la atopia[4,18]. De hecho, estudios han demostrado que la administración de probióticos temprano en la vida reduce las concentraciones de IgE y pueden proteger contra la sensibilización atópica[19]. Además, su uso en pacientes con dermatitis atópica establecida mejora la protección contra las infecciones, mejora la respuesta inmune y reduce la inflamación, aunque no necesariamente modifica los parámetros clínicos de la enfermedad[20].

En la psoriasis (Ver Figura 4), hay una reducción en la diversidad de la microbiota tanto en la piel afectada como en la no afectada con respecto a los individuos sanos[21,22]. Esto favorece la estimulación descontrolada de los receptores de reconocimiento de patrones, algunos de los cuales se expresan anormalmente en la piel psoriásica[21].

La dermatitis seborreica está relacionada, al menos en parte, con aumento en la población de *Malassezia* spp, cuyas lipasas procesan el sebo liberando ácidos grasos libres (ácido oleico) que penetran las capas superiores de la piel, favoreciendo la hiperproliferación y la inflamación[4].

Figura 4 - Parte posterior del tronco de un paciente con psoriasis en placas.



El acné ha sido relacionado con la presencia de *P. acnes*. La pubertad madura la unidad pilosebácea favoreciendo la preponderancia de los microorganismos lipofílicos como el *P. acnes*, el cual secreta lipasas, hialuronidasas y proteasas que dañan el epitelio de las unidades pilosebáceas. El daño a la unidad pilosebácea activa las vías clásica y alternativa del complemento, induce la producción de citocinas pro-inflamatorias y de factores quimiotácticos para los neutrófilos[4].

CONCLUSIÓN

En base a la evidencia actual, no se puede considerar más a la superficie de la piel como un conglomerado de células muertas que forman únicamente una barrera física protectora. La piel se encuentra colonizada por una gran diversidad de microorganismos que, en su mayoría, son inofensivos o incluso beneficiosos para el hospedero y que forman un complejo ecosistema microscópico.

La microbiota constituye la verdadera primera línea de defensa de la piel contra las infecciones, debido a que los microorganismos patógenos deben primero competir con ella antes de poder establecerse e infectar. Además, los miembros de la microbiota producen diversas sustancias que limitan el crecimiento de los microorganismos patógenos para eliminar la competencia por su nicho ecológico.

Se ha demostrado que la respuesta inmune modula la microbiota de la piel; sin embargo, la microbiota también contribuye a la educación del sistema inmune y a mantenerlo en estado de alerta para poder responder rápidamente ante cualquier infección. Es vital lograr una mejor comprensión de la relación de la microbiota con el sistema inmune y de su rol en las enfermedades de la piel. Esto nos permitirá establecer terapias novedosas para estas enfermedades ya sea favoreciendo la proliferación de estos microorganismos o suprimiendo sus poblaciones según sea el caso. Como en todo ecosistema, la clave está en mantener el balance.

REFERENCIAS

- [1] Simpson CL, Patel DM, Green KJ. Deconstructing the skin: cytoarchitectural determinants of epidermal morphogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012; 12:565-80.
- [2] Morita K, Miyachi Y, Furuse M. Tight junctions in epidermis: from barrier to keratinization. *Eur J Dermatol* 2011; 21:12-7.
- [3] Harder J, Schröder JM, Gläser R. The skin surface as antimicrobial barrier: present concepts and future outlooks. *Exp Dermatol* 2013; 22:1-5.
- [4] Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9:244-53.
- [5] Chen YE, Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69:143-55.
- [6] Spasova DS, Surh CD. Blowing on embers: commensal microbiota and their role as host guardians. *Front Immunol.* 2014; 5:318.
- [7] Christensen GJM, Brüggemann H. Bacterial skin commensals and their role as host guardians. *Beneficial Microbes.* 2014; 5:201-15.
- [8] Mathieu A, Delmont TO, Vogel TM, Robe P, Nalin R, Simonet P. Life on human surfaces: skin metagenomics. *PLoS ONE* 2013; 8:e65288.
- [9] Song SJ, Lauber C, Costello EK, Lozupone CA, Humphrey G, Berg-Lyons D, et al. Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. *Elife.* 2013; 2:e00458.
- [10] Meadow JF, Bateman AC, Herkert KM, O'Connor TK, Green JL. Significant changes in the skin microbiome mediated by the sport of roller derby. *PeerJ.* 2013; 1:e53.
- [11] Probst A, Auerbach AK, Moissi-Eichinger C. Archaea on human skin. *PLoS ONE* 2013;8:e65388.
- [12] Foulongne V, Sauvage V, Herbert C, Dereure O, Cheval J, Ar Gouilh M, et al. Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. *PLoS ONE* 2012;7:e38499.
- [13] Chehoud C, Rafail S, Tyldsley AS, Seykora JT, Lambris JD, Grice EA. Complement modulates the cutaneous microbiome and inflammatory milieu. *PNAS.* 2013; 110:15061-6.
- [14] Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol.* 2008; 158:442-55.
- [15] Nakatsuji T, Chiang HI, Jiang SB, Nagarajan H, Zengler K, Gallo RL. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun.* 2013;4:1431.
- [16] Swe PM, Zakrzewski M, Kelly A, Krause L, Fischer K, Scabies mites alter the skin microbiome and promote growth of opportunistic pathogens in a porcine model. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8:e2897.
- [17] Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L, et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J.* 2013;6:3.
- [18] Baviera G, Leoni MC, Capra L, Cipriani F, Longo G, Maiello N, et al. Microbiota in healthy skin and in atopic eczema. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 436921.
- [19] Elazab N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Quizon A, Forno E. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics* 2013; 132:e666.
- [20] Da Costa Baptista IP, Accioly E, de Carvalho Padilha P. Effect of the use of probiotics in the treatment of children with atopic dermatitis; a literature review. *Nutr Hosp.* 2013; 28:16-26.
- [21] Zeeuwen PL, Boekhorst J, van den Bogaard EH, de Koning HD, van de Kerkhof PM, Saulnier DM, et al. Microbiome dynamics of human epidermis following skin barrier disruption. *Genome Biol.* 2012;13:R101.
- [22] Alekseyenko AV, Perez-Perez GI, De Souza A, Strober B, Gao Z, Bihan M, et al. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome* 2013; 1:31.