



LA PIEL BAJO UNA TRIPLE  
INFLUENCIA:  
INTESTINO, CEREBRO Y  
MICROBIOTA CUTÁNEA

BIOCODEX   
*Microbiota Institute*

La piel desempeña múltiples funciones: no solamente separa el medio interior corporal del medio exterior,<sup>1,2</sup> sino que además protege de la radiación UV, participa en la termorregulación, confiere las sensaciones de tacto, absorbe y sintetiza compuestos.

Su papel de barrera es triple. Actúa como una **barrera física** que protege a los órganos internos de los cambios del entorno y la invasión de patógenos, sobre todo porque sus células epiteliales se están regenerando perpetuamente.<sup>2,3,4</sup> La epidermis, llena de folículos pilosos y glándulas que producen lípidos, péptidos antimicrobianos, enzimas, sales y otros diversos compuestos, actúa también como una **barrera química**: su superficie ácida (pH entre 4,5 y 5,5), a menudo pobre en agua y rica en cloruro de sodio, de temperatura bastante baja (29-34°C), resulta relativamente hostil para los patógenos. Por último, los queratinocitos de la epidermis actúan como una **barrera inmunitaria activa** vigilando la presencia de patógenos en la superficie de la piel y, si es necesario, estimulando la respuesta inmunitaria del huésped.<sup>2,3,4</sup>

Sin embargo, la piel permite el desarrollo de una microbiota comensal, o más bien de diversas microbiotas cutáneas, cuya composición varía en función del entorno fisicoquímico que prevalece en las diferentes zonas cutáneas (cara, axilas...).

Al igual que su homóloga intestinal con la que se comunica, la microbiota cutánea protege contra los patógenos, refuerza la inmunidad y degrada ciertos compuestos.

---

<sup>1</sup> Ederveen THA, Smits JPH, Boekhorst J *et al.* Skin microbiota in health and disease: From sequencing to biology. *J Dermatol.* 2020 Oct;47(10):1110-1118.

<sup>2</sup> Egert M, Simmering R, Riedel CU. The Association of the Skin Microbiota With Health, Immunity, and Disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Jul;102(1):62-69.

<sup>3</sup> Barnard E, Li H. Shaping of cutaneous function by encounters with commensals. *J Physiol.* 2017 Jan 15;595(2):437-450.

<sup>4</sup> Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143-155.

# ÍNDICE



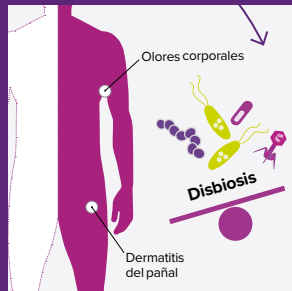
1

## MICROBIOTA CUTÁNEA

A cada uno sus microbiotas cutáneas  
P. 4

La microbiota cutánea está bajo influencia  
P. 4

Funciones de la microbiota y sus interacciones con el huésped  
P.6



2

## ENFERMEDADES DE LA PIEL DEBIDAS A UNA DISBIOSIS

Enfermedades cutáneas asociadas a una disbiosis  
P. 8

Alteraciones cutáneas no patológicas asociadas a una disbiosis  
P. 10



3

## EJE INTESTINO-PIEL

Psoriasis, dermatitis atópica y rosácea: implicación del eje intestino-piel  
P. 12

¿Un eje intestino-cerebro-piel?  
P. 14



4

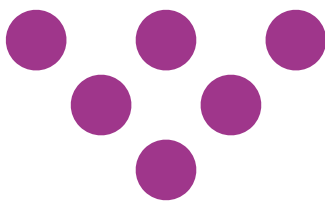
## MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA CUTÁNEA

Modular la microbiota cutánea mediante aplicaciones tópicas  
P.16

Modular la microbiota cutánea mediante soluciones orales  
P.16



**OPINIÓN DEL EXPERTO**  
Dr Markus Egert P.11 y P. 18



1

# MICROBIOTA CUTÁNEA

La piel, el cuarto elemento más poblado del cuerpo humano<sup>2</sup>, alberga una comunidad compleja de microorganismos.<sup>2</sup> Bacterias, hongos, parásitos y virus viven en ella en un equilibrio único propio de cada individuo, hasta el punto de que algunos autores lanzan la idea de una huella microbiana individual.<sup>5</sup>

## A cada uno sus microbiotas cutáneas

**Un individuo determinado no se caracteriza por una, sino por varias microbiotas cutáneas. De hecho, esta varía «horizontalmente» según las zonas de la piel (cara, axilas...), pero también «verticalmente» a lo largo de los estratos que constituyen el epitelio cutáneo.**

### BACTERIAS, HONGOS, VIRUS Y PARÁSITOS

Aunque es de fácil acceso, la microbiota cutánea todavía se conoce mal. Su densidad podría ser baja en comparación con el intestino grueso y comparable a la del intestino delgado, es decir, del orden de  $10^{11}$  bacterias.<sup>1</sup> La microbiota cutánea es el cuarto elemento por el número de microorganismos, justo después del tracto digestivo, la cavidad bucal y la vagina.<sup>2</sup> Alberga **varios filos bacterianos** (Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria y Bacteroidetes), arqueas y especies de hongos, en su mayoría pertenecientes al género *Malassezia*.<sup>2,3</sup> Entre las especies bacterianas identificadas, figuran en especial *Cutibacterium acnes* y *Staphylococcus epidermidis*, aunque con cepas diferentes según los individuos, el estado de la piel (patológica o no) y la zona

cutánea de toma de la muestra.<sup>3,6</sup> Por último, aunque han sido objeto de escasas descripciones,<sup>2</sup> se han identificado diversos **virus** (papilomavirus, adenovirus...) en la piel de individuos sanos, así como fagos dirigidos contra *C. acnes* y *S. epidermidis*, lo cual sugiere la existencia de un viroma complejo. Los **parásitos** (ácaros como *Demodex*...), poco abundantes, se describen con una frecuencia aún menor.<sup>3</sup>

### VARIACIÓN «HORIZONTAL», SEGÚN LAS ZONAS DE LA PIEL

La piel no constituye un hábitat homogéneo: su superficie es ácida, salada y aerobia, mientras que las invaginaciones de los folículos pilosos ofrecen un entorno anaerobio y rico en lípidos<sup>6</sup>. En general, cabe distinguir tres grandes zonas respecto a propiedades como el pH, la

temperatura, la humedad, el grado de transpiración y el contenido en lípidos:<sup>1,3,4</sup>

- **las zonas sebáceas** (cara, pecho, espalda), que segregan un sebo rico en lípidos;
- **las zonas secas** (antebrazo, palma de la mano);
- **las zonas húmedas** (axilas, pliegue del codo, nariz, parte posterior de la rodilla e ingle), donde las numerosas glándulas sudoríparas participan en la termorregulación (sudor), acidifican la piel y secretan péptidos antibacterianos.

Otros autores distinguen una cuarta zona, en el pie (espacio interdigital, uñas y talón)<sup>4</sup> (véase tabla).

Estas zonas representan nichos ecológicos que favorecen el crecimiento de una comunidad única de microorganismos: las zonas más expuestas y secas, como las manos, son las más diversas; la microbiota cutánea de la axila, húmeda y rica en sudor, está dominada por las especies *Corynebacterium* y *Staphylococcus*, mientras que las zonas de la piel ricas en lípidos, como la cara, tienen una microbiota mucho menos diversificada (bacterias *Cutibacterium*, hongos del género *Malassezia* y el ácaro *Demodex folliculorum*).<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Bay L, Barnes CJ, Fritz BG et al. Universal Dermal Microbiome in Human Skin. *mBio*. 2020 Feb 11;11(1):e02945-19.

<sup>2</sup> Chen YE, Fischbach MA, Belkaid Y. Skin microbiota-host interactions. *Nature*. 2018 Jan 24;553(7689):427-436.

## LOS 3 MICROORGANISMOS MÁS ABUNDANTES SEGÚN LA ZONA DE LA PIEL

	Zonas secas	Zonas húmedas	Zonas sebáceas	Pie
Bacterias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cutibacterium acnes</i></li> <li>• <i>Corynebacterium tuberculostearicum</i></li> <li>• <i>Streptococcus mitis</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Corynebacterium tuberculostearicum</i></li> <li>• <i>Staphylococcus hominis</i></li> <li>• <i>Cutibacterium acnes</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cutibacterium acnes</i></li> <li>• <i>Staphylococcus epidermidis</i></li> <li>• <i>Corynebacterium tuberculostearicum</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Corynebacterium tuberculostearicum</i></li> <li>• <i>Staphylococcus hominis</i></li> <li>• <i>Staphylococcus warneri</i></li> </ul>
Eucariotas (hongos y parásitos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Malassezia restricta</i></li> <li>• <i>Malassezia globosa</i></li> <li>• <i>Aspergillus tubingensis</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Malassezia globosa</i></li> <li>• <i>Malassezia restricta</i></li> <li>• <i>Tilletia walkeri</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Malassezia restricta</i></li> <li>• <i>Malassezia globosa</i></li> <li>• <i>Malassezia sympodialis</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Malassezia restricta</i></li> <li>• <i>Trichophyton rubrum</i></li> <li>• <i>Malassezia globosa</i></li> </ul>
Virus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Virus del molusco contagioso</li> <li>• Fago de <i>Cutibacterium</i></li> <li>• Poliomavirus de células de Merkel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Virus del molusco contagioso</li> <li>• Fago de <i>Cutibacterium</i></li> <li>• Poliomavirus HPyV6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fago de <i>Cutibacterium</i></li> <li>• Virus del molusco contagioso</li> <li>• Poliomavirus de células de Merkel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fago de <i>Cutibacterium</i></li> <li>• Poliomavirus de células de Merkel</li> <li>• <i>Alphapapillomavirus</i></li> </ul>

Fuente: adaptado de Byrd y cols., 2018<sup>4</sup>

Las microbiotas también son más o menos densas de una zona a otra: de 10<sup>2</sup> bacterias por cm<sup>2</sup> en la punta de los dedos o en la espalda a 10<sup>6</sup> bacterias por cm<sup>2</sup> en la frente o las axilas.<sup>2</sup>

### VARIACIÓN «VERTICAL», SEGÚN LOS ESTRATOS DE LA PIEL

Se creyó durante largo tiempo que la vida

microbiana cutánea se limitaba a la epidermis, los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y sudoríparas. Sin embargo, **también podría haber microorganismos en las capas más profundas de la piel**, es decir, en la dermis y el tejido adiposo subyacente.<sup>2</sup>

En la superficie, cuanto más grueso sea el estrato córneo, menos microorganismos

están presentes.<sup>1</sup> Después, desde la superficie hacia las regiones subcutáneas, la microbiota evoluciona y pierde progresivamente sus especificidades individuales.<sup>4,5</sup> En la dermis y el tejido adiposo subcutáneo, el filo *Proteobacteria* es más abundante, mientras que *Actinobacteria* y *Firmicutes* están menos representados que en la epidermis.<sup>2</sup>

## La microbiota cutánea está bajo influencia

La microbiota cutánea de los individuos sanos parece relativamente estable, como mínimo durante un periodo de unos meses o años.<sup>3,4</sup> Sin embargo, la composición de la microbiota de la piel humana se encuentra bajo la influencia del huésped y del entorno.

### EFFECTOS DEBIDOS AL HUÉSPED

La composición de la microbiota cutánea depende estrechamente del huésped y específicamente de la edad, el sexo, la genética, el estado inmunitario, las enfermedades presentes (dermatológicas o no), la zona cutánea, las interacciones entre microorganismos, la alimentación y el estrés.<sup>2</sup> La colonización inicial de

la piel del **recién nacido** depende del tipo de parto<sup>4,7</sup>: los niños nacidos por vía vaginal adquieren bacterias vaginales (*Lactobacillus*, *C. albicans*); los nacidos por cesárea, microorganismos cutáneos (*Staphylococcus*, *Streptococcus*). Unas horas después del nacimiento, la secreción de sebo aumenta intensamente durante unos días, antes de decrecer.<sup>2</sup> El

sistema inmunitario, inmaduro, permite una colonización fácil, en ausencia de respuesta inflamatoria.<sup>4</sup> En la **pubertad**, la microbiota cutánea se reestructura profundamente, bajo la influencia de variaciones hormonales que estimulan las secreciones sebáceas: se vuelve más rica en microorganismos lipófilos (*Cutibacterium*, *Malassezia*), cuando estaba dominada hasta el momento por Firmicutes, Bacteroidetes y Proteobacteria, y presentaba una comunidad fúngica variada.<sup>4</sup>

### EFFECTOS DEL ENTORNO

También son múltiples los factores extrínsecos que influyen sobre la composición de la microbiota cutánea<sup>2</sup>: estilo de vida, higiene doméstica y personal, cohabitación, lugar geográfico de vida, irradiación solar, profesión (y la indumentaria que im-

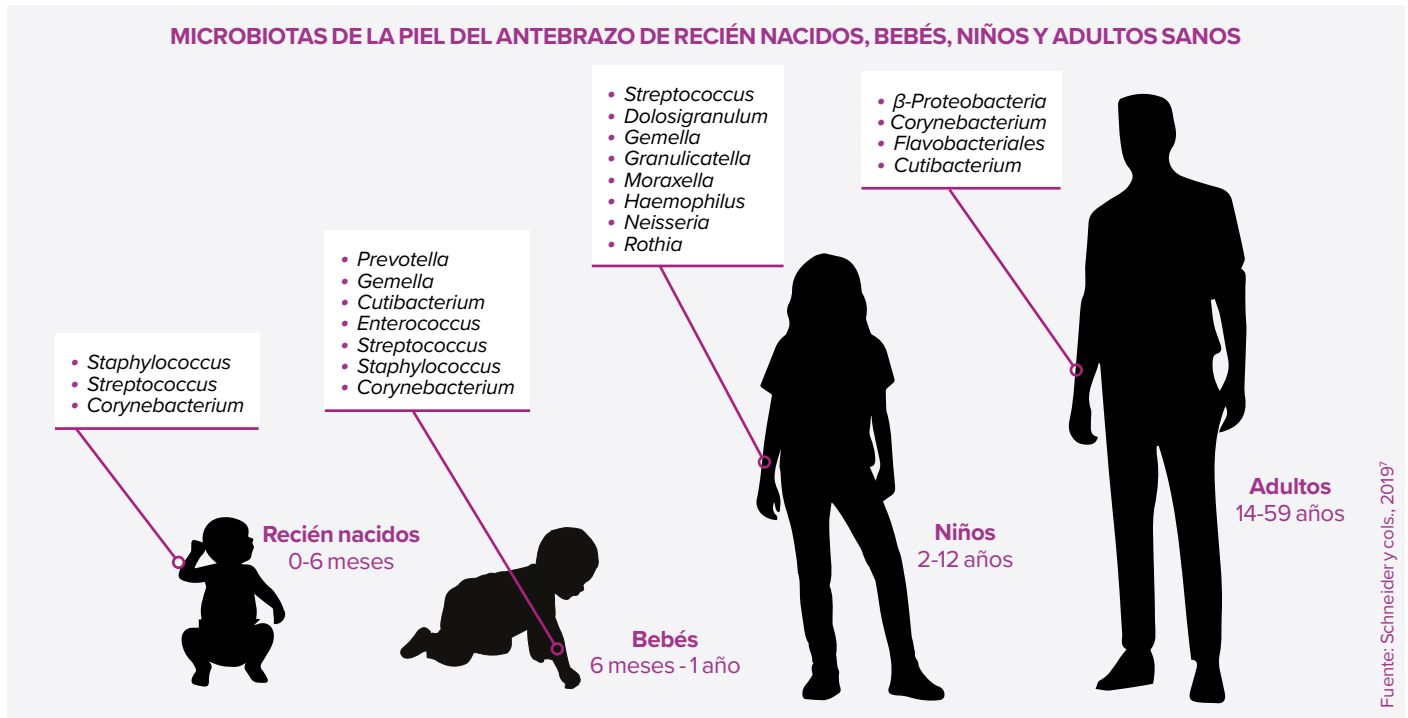
<sup>7</sup> Schneider AM, Nelson AM. Skin microbiota: Friend or foe in pediatric skin health and skin disease. *Pediatr Dermatol*. 2019 Nov;36(6):815-822.

## 1 \_ MICROBIOTA CUTÁNEA

pone), etc. Por ejemplo, los contactos con los demás seres humanos, pero también los animales domésticos y los objetos (teléfono, teclado, aula escolar, etc.), modifican la microbiota cutánea y explican las similitudes observadas entre los microor-

ganismos de los miembros de un mismo hogar o grupo.<sup>3</sup> Además, las diferentes zonas de la piel no están sometidas a las mismas condiciones de un entorno determinado: algunas entran más a menudo en contacto (mano), otras se ven menos

expuestas a los ultravioletas, etc.<sup>3,4</sup> No obstante, la microbiota cutánea se mantiene **relativamente estable en la edad adulta**, lo cual explica por qué existen interacciones beneficiosas recíprocas entre los microorganismos y el huésped.<sup>6</sup>



## Funciones de la microbiota y sus interacciones con el huésped

Durante largo tiempo, la microbiota cutánea se consideró como una fuente potencial de infección. Ahora se acepta como un factor importante de la salud del huésped<sup>2</sup>, aunque apenas se están empezando a dilucidar sus interacciones con el organismo.

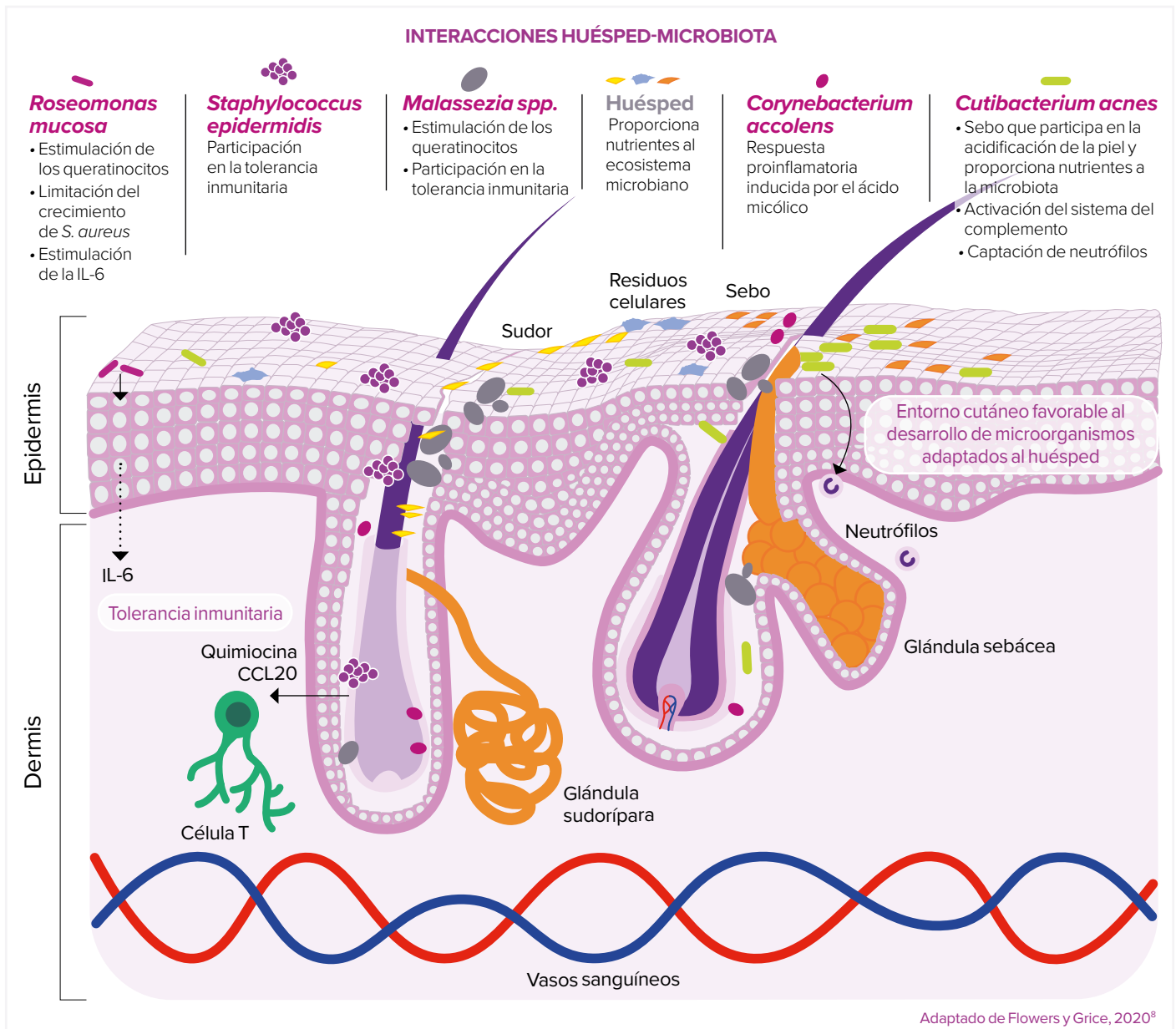
### REDUCCIÓN DE LA COLONIZACIÓN POR PATÓGENOS

Si bien resulta difícil definir una **microbiota cutánea «sana»**, generalmente se considera que corresponde a una microbiota diversificada y a la presencia de bacterias comensales.<sup>2</sup> Esta

microbiota equilibrada participa en la **protección contra las infecciones** al limitar con su presencia la colonización por patógenos. Por ejemplo, *C. acnes*, que vive en las glándulas sebáceas, libera ácidos grasos a partir del sebo y contribuye con ello a la acidez de la piel, que inhibe la proliferación de patóge-

nos<sup>8</sup>. Otras bacterias secretan bacteriocinas y otros factores antimicrobianos: *S. epidermidis* libera una proteasa que destruye las biopelículas de *S. aureus*; la bacteria nasal *Staphylococcus lugdunensis* produce un péptido antibiótico activo contra numerosos patógenos, como *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*<sup>2</sup>. Por último, *Corynebacterium striatum* modifica el programa transcripcional de *S. aureus*, al reprimir los genes relacionados con la virulencia y estimular aquellos asociados al comensalismo.<sup>6,8</sup> Así pues, la microbiota cutánea mantiene su equilibrio no solamente por exclusión competitiva, sino también mediante sutiles interacciones entre microorganismos.<sup>6</sup>

<sup>8</sup>Flowers L, Grice EA. The Skin Microbiota: Balancing Risk and Reward. *Cell Host Microbe*. 2020;28(2):190-200.

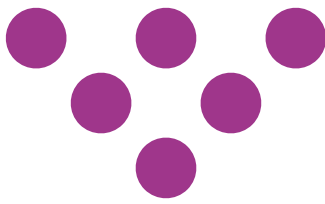


Las interacciones de la microbiota cutánea con el huésped favorecen la homeostasis de la piel y la respuesta inmunitaria.

## MODULACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO

La microbiota cutánea también desempeña un papel clave en el desarrollo y la regulación de los **sistemas inmunitarios innato y adquirido**.<sup>2</sup> Modula la expresión de factores de la inmunidad innata (interleucina IL1a, péptidos antimicrobianos...) producidos por parte de los queratinocitos y los sebocitos,<sup>6</sup> e incluso produce algunos de estos factores. Por ejemplo, *S. epidermidis* puede, según los casos, **estimular o reducir la inflamación**:

inhibe la liberación de citocinas inflamatorias por los queratinocitos y las respuestas inmunitarias de las células lesionadas de la piel; refuerza los mecanismos de defensa de la piel contra la infección a través del aumento de la expresión de los genes que codifican péptidos antimicrobianos; modula la expresión de los linfocitos T de la piel.<sup>2</sup> *S. epidermidis* favorece la tolerancia hacia la microbiota comensal, a la vez que ajusta las respuestas inmunitarias frente a los patógenos o durante la cicatrización.<sup>8</sup> *Roseomonas mucosa*, *Malassezia spp.* o *Corynebacterium accolens* también pueden modular las respuestas inmunitarias de los queratinocitos y del huésped.<sup>8</sup> Por último, también interviene el perfil genético de las bacterias: las cepas de *Cutibacterium acnes* procedentes de la piel acneica poseen genes que codifican factores de virulencia que podrían explicar una actividad proinflamatoria más elevada. A la inversa, las cepas procedentes de la piel sana, que carece de estos factores, favorecen la producción de citocinas antiinflamatorias.<sup>8</sup>



## 2

# ENFERMEDADES DE LA PIEL DEBIDAS A UNA DISBIOSIS

La microbiota cutánea es un sistema dinámico en el que los microorganismos están en perpetua competición para sobrevivir. A veces, este equilibrio se rompe, las bacterias comensales se vuelven patógenos oportunistas<sup>1,4</sup> y aparece una disbiosis, característica de alteraciones cutáneas patológicas (acné, psoriasis, dermatitis...) o no (irritación, herida, olor). Queda por saber si este desequilibrio es la causa o la consecuencia.

SANO

## Enfermedades cutáneas asociadas a una disbiosis

**Acné, psoriasis, rosácea...: numerosas enfermedades cutáneas se asocian a disbiosis que podrían tener un carácter diagnóstico y predictivo, incluso abrir el camino a nuevas estrategias terapéuticas potenciales.<sup>2</sup>**

### CÁNCER CUTÁNEO

**Fisiopatología:** en diversas neoplasias cutáneas, la disbiosis parece implicada en la promoción de la carcinogénesis.<sup>9,10,11,12</sup> A la inversa, una microbiota sana podría inhibir la aparición de tumores a través de la regulación del sistema inmunitario y el control de la inflamación.

**Implicación de la microbiota:**

- posible inducción de un estado de inflamación crónica, que conduce a un cáncer cutáneo, por *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Pseudomonas aeruginosa*, el  $\beta$ -papilomavirus humano, el virus de Epstein Barr y los hongos *Malassezia* o *Candida*.<sup>16</sup>
- relación entre la infección por *S. aureus* y la gravedad del linfoma cutáneo de células T.<sup>12</sup>

### PSORIASIS

**Fisiopatología:** enfermedad multifactorial de mediación inmunitaria en la que están implicados factores genéticos, alteraciones del sistema inmunitario y desencadenantes ambientales<sup>13</sup>.

**Prevalencia:** 2-3% de la población; suele aparecer hacia los 15-20 años,<sup>11</sup> a menudo con dos picos de incidencia (a los 20-30 años y a los 50-60 años).<sup>13</sup>

**Implicación de la microbiota:**

- **alteración** de la composición de la microbiota cutánea

y **pérdida de diversidad**<sup>11</sup> que afecta no solamente a las lesiones, sino también al **conjunto de la microbiota cutánea**;<sup>11</sup>

- **microorganismos asociados a la enfermedad todavía mal identificados**,<sup>1,11</sup> con numerosos datos contradictorios. Sin embargo, *S. aureus* estaría más presente y participaría en la inflamación (aumenta la respuesta de los linfocitos Th17, que liberan citocinas proinflamatorias);<sup>11</sup>
- a menudo asociada a una disbiosis intestinal.<sup>14</sup>



<sup>9</sup> Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, et al. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Sep;21(Suppl 1):18-24.

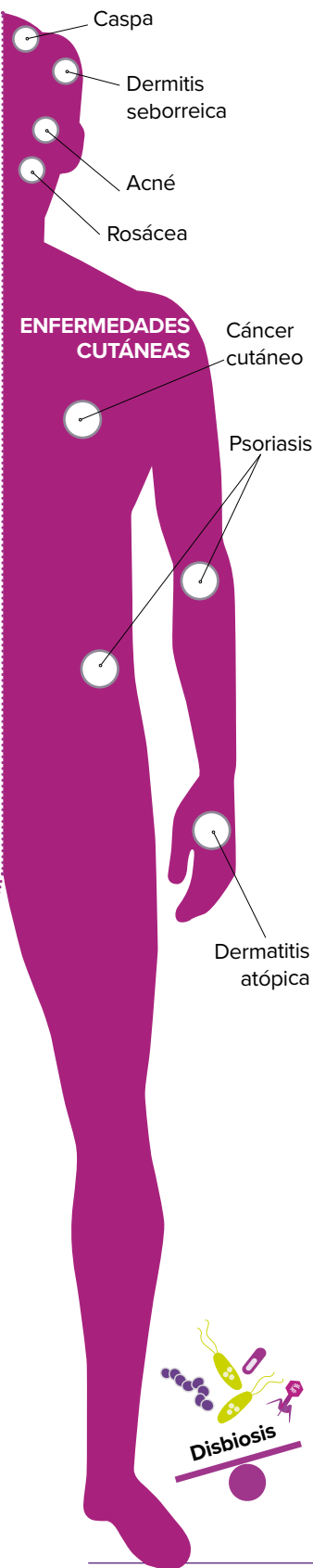
<sup>10</sup> Heng, A.H.S., Chew, F.T. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep* 10, 5754 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62715-3>

<sup>11</sup> Ellis SR, Nguyen M, Vaughn AR, et al. The Skin and Gut Microbiome and Its Role in Common Dermatologic Conditions. *Microorganisms*. 2019;7(11):550.

<sup>12</sup> Yu Y, Dunaway S, Champer J, Kim J, Alikhan A. Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *Br J Dermatol*. 2020;182(1):39-46.

<sup>13</sup> Rigon, R. B., de Freitas, A. C. P., Bicas, J. L., Cogo-Müller, K., Kurebayashi, A. K., Magalhães, R. F., & Leonardi, G. R. (2020). *Skin Microbiota as a Therapeutic Target for Psoriasis Treatment: Trends and Perspectives*. *Journal of Cosmetic Dermatology*. doi:10.1111/jocd.13752





## ACNÉ

**Fisiopatología:** enfermedad inflamatoria crónica multifactorial que produce hiperseborrea, queratinización anormal de los canales foliculares y disbiosis de la microbiota cutánea asociada a un predominio de los filotipos virulentos de *C. acnes*.<sup>9</sup>

**Prevalencia:** octava enfermedad más común que afecta al 9,38% de la población mundial (incluidas todas las edades), con una prevalencia en algunos países que alcanza entre el 35% y el 100% del grupo de edad de los adolescentes.<sup>10</sup>

### Implicación de la microbiota:

- pérdida de equilibrio entre los diferentes filotipos de

*C. acnes* (el filotipo IA1, más virulento, se vuelve dominante e induce una inflamación al activar el sistema inmunitario innato);<sup>9</sup>

- pérdida del control recíproco entre *C. acnes* (mantiene un pH ácido; inhibe el desarrollo de *S. epidermidis*) y *S. epidermidis* (actividad antiinflamatoria; limita la proliferación de *C. acnes*);<sup>9</sup>
- sospecha de un papel proinflamatorio secundario (foliculitis) de especies fúngicas oportunistas del aparato pilosebáceo (*Malassezia* y quizá *Candida*);<sup>11</sup>
- efecto adicional de la **alimentación** sobre la severidad del acné (interacción con la microbiota intestinal).<sup>9</sup>

## DERMATITIS ATÓPICA (ECCEMA)

**Fisiopatología:** enfermedad crónica inflamatoria de la piel que combina una fuerte predisposición genética con una alteración de la barrera cutánea y del sistema inmunitario (linfocitos Th2 inflamatorios), de ahí una mayor sensibilidad a las infecciones y a los alérgenos.<sup>11,15</sup>

**Prevalencia:** hasta el 20% de los lactantes y el 3% de los adultos en el mundo,<sup>11</sup> incluso el 10% de los adultos en los países desarrollados.<sup>14</sup>

### Implicación de la microbiota:

- **pérdida de diversidad** de la microbiota cutánea,<sup>11,12</sup> tanto en las zonas con lesiones como en las zonas sanas;
- aumento de la cantidad de **estafilococos**, **proliferación de *S. aureus*** debida a una menor producción de péptidos antimicrobianos por los queratinocitos bajo la influencia de los linfocitos Th2<sup>15</sup>. En respuesta, mayor presencia de *S. epidermidis* en las formas menos severas;<sup>12</sup>
- correlación entre la densidad de *S. aureus*, la severidad de la enfermedad y el grado de inflamación.<sup>11</sup>

## DERMATITIS SEBORREICA (DS) Y CASPA

**Fisiopatología:** enfermedad crónica de la piel que se basa en una interacción compleja entre el hongo *Malassezia*, los queratinocitos y la respuesta inflamatoria inducida por una alteración de la composición lipídica de la piel.<sup>12,18</sup>

**Prevalencia:** tres picos de incidencia (primera infancia, adolescencia y más de 50 años); la mitad de la población adulta se vería afectada por la DS y la caspa.<sup>11,18</sup>

### Disbiosis / Implicación de la microbiota:

- **hidrólisis por *Malassezia* de los lípidos de la piel** a ácidos grasos libres que provocan una reacción inflamatoria;<sup>16</sup>

• mayor presencia de especies de *Malassezia*, *M. restricta*, *M. globosa* y *M. furfur*, que se asocian más a menudo a la dermatitis seborreica. Las dos primeras especies son las más virulentas (producción de ácidos oleicos irritantes, que producen la activación de IL-8 e IL-17);<sup>17</sup>

- microbiota dominada por *Actinobacter*, *Staphylococcus* y *Streptococcus* en la zona de las lesiones;<sup>11</sup>
- correlación entre la severidad de la enfermedad y una disminución de la diversidad bacteriana; ausencia de correlación con la abundancia de *Malassezia*.<sup>12</sup>

## ROSÁCEA

**Fisiopatología:** enfermedad crónica inflamatoria cuya fisiopatología es incierta y que implica una reactividad neurovascular, una predisposición genética, una disfunción de la respuesta inmunitaria innata y comorbilidades gastrointestinales.<sup>17</sup>

**Prevalencia:** entre el 0,9% y el 10% de la población norteamericana y europea.<sup>11</sup>

### Implicación de la microbiota:

- estimulación de la producción de péptidos inflamatorios y de factores de crecimiento celular por *Demodex folliculorum*, un ácaro de las glándulas sebáceas. Este último también podría ser portador de *Bacillus oleronius*, una bacteria proinflamatoria;<sup>11</sup>
- implicación de una variante de *S. epidermidis*, más virulenta que la bacteria comensal;<sup>11</sup>
- a menudo asociada a una disbiosis intestinal.<sup>18</sup>

<sup>14</sup> Szántó M, Dózsa A, Antal D et al. Targeting the gut-skin axis-Probiotics as new tools for skin disorder management? *Exp Dermatol*. 2019 Nov;28(11):1210-1218.

<sup>15</sup> Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):345-360.

<sup>16</sup> Squarzanti DF, Zavattaro E, Pizzimenti S et al. Non-Melanoma Skin Cancer: news from microbiota research. *Crit Rev Microbiol*. 2020;46(4):433-449.

<sup>17</sup> Tutka K, Zychowska M, Reich A. Diversity and Composition of the Skin, Blood and Gut Microbiome in Rosacea-A Systematic Review of the Literature. *Microorganisms*. 2020;8(11):1756.

<sup>18</sup> Adalsteinsson JA, Kaushik S, Muzumdar S et al. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2020;29(5):481-489.

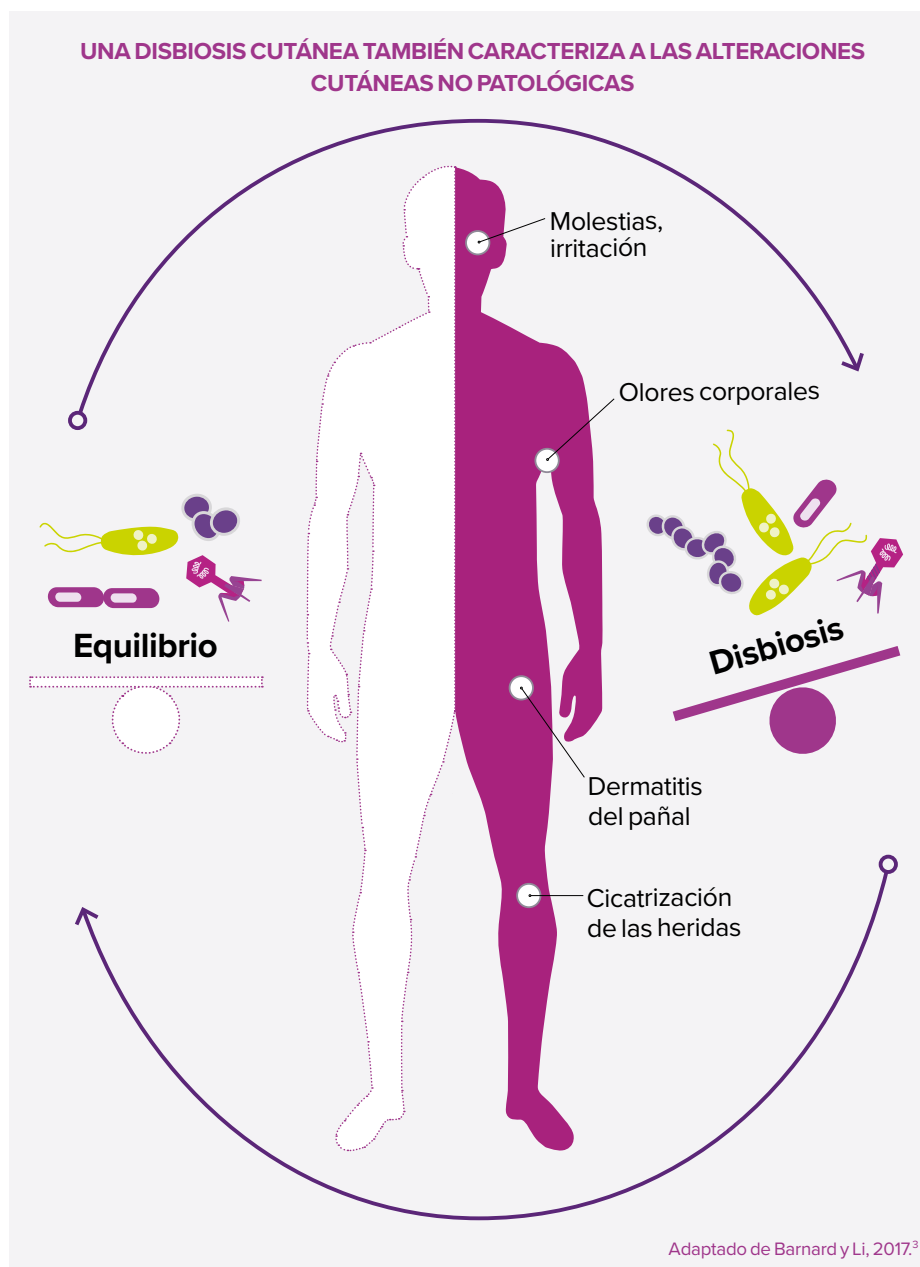
## Alteraciones cutáneas no patológicas asociadas a una disbiosis

También puede observarse una evolución de la microbiota cutánea en alteraciones cutáneas no patológicas. En efecto, la piel está constantemente expuesta a diversos factores endógenos, exógenos y relacionados con el estilo de vida que pueden afectar a la barrera cutánea en sus propiedades físicas, mecánicas o microbianas.<sup>19</sup>

### MOLESTIAS, IRRITACIÓN Y DERMATITIS DEL PAÑAL

La **piel sensible** se describe como la que sufre «tirantez», picor y quemazón, en respuesta a estímulos que normalmente no deberían provocar estas sensaciones; se observa a la vez en personas de piel normal y en otras que presentan una alteración de la barrera cutánea<sup>19</sup>. Podrían estar implicadas la hiperreactividad del sistema nervioso cutáneo, la barrera cutánea y la microbiota cutánea.<sup>19</sup> La alteración de la capa córnea en las personas sensibles podría contribuir a la penetración de agentes químicos, ambientales y microbianos asociados a una mayor sensibilidad de la piel.<sup>19</sup>

La sensibilidad de la piel podría guardar relación con una hiperactividad del sistema nervioso cutáneo, con la barrera cutánea y con la microbiota de la piel.



<sup>19</sup> Seite S, Misery L. Skin sensitivity and skin microbiota: Is there a link? *Exp Dermatol*. 2018 Sep;27(9):1061-1064.

La **dermatitis del pañal**, por su parte, afecta únicamente a la piel expuesta al roce de los pañales, una hidratación excesiva, un pH variable y un contacto constante con la orina y las heces. Los responsables podrían ser *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus*<sup>20</sup>.

### CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

En respuesta a la ruptura física del tejido cutáneo, el proceso de cicatrización de una herida se inicia por una **inflamación**, que resulta de una cooperación estrecha entre las células inmunitarias y las bacterias implicadas en este proceso<sup>21</sup>. Las bacterias comensales como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas* y *Corynebacterium* ejercen a la vez efectos beneficiosos y negativos para la cicatrización: estimulan el sistema inmu-

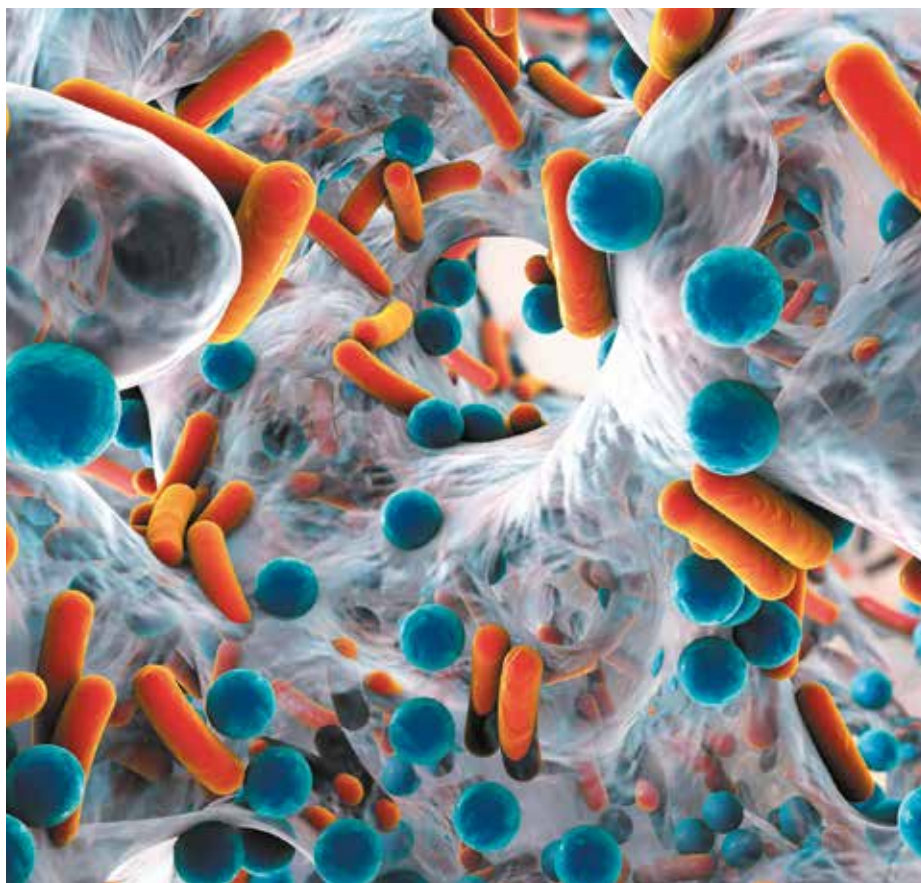
nitario del huésped y reducen la invasión de otros microbios patógenos, pero esta pérdida de diversidad microbiana a menudo se asocia a una inflamación prolongada, con riesgo de retrasar la cicatrización.<sup>21</sup>

Esta relación estrecha entre el huésped y su microbiota cutánea en los procesos de cicatrización podría abrir el camino a nuevos enfoques terapéuticos, como cremas ricas en péptidos antimicrobianos, en probióticos destructores de biopelículas o en bacterias antiinflamatorias.<sup>12,21</sup>

### OLORES CORPORALES

Los olores corporales humanos resultan de la metabolización, por las bacterias, de los componentes del sudor (aminoácidos, ácidos grasos y glicerol), que

conduce a la producción de moléculas malolientes: olor a azufre o «agrio» del ácido acético producido por *Staphylococcus* spp. en niños y adolescentes, olor «agrio» de los tioalcoholes producidos por *Corynebacterium* y *Staphylococcus* spp. en adultos, etc.<sup>7</sup> La utilización repetida de desodorantes y antitranspirantes modifica la diversidad bacteriana axilar y favorece a los estafilococos en detrimento de *Corynebacterium*, lo cual sería contraproducente en los adolescentes.<sup>7</sup>



©123RF-Kateryna Kon

**Durante la cicatrización de las heridas, pueden formarse biopelículas bacterianas.**



**OPINIÓN DEL EXPERTO**  
**DR. MARKUS EGERT**

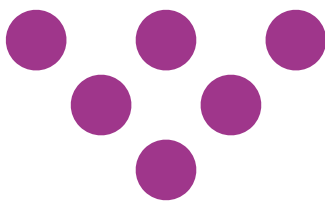
**¿Los probióticos también pueden ofrecer una tercera vía para tratar la cuestión de los olores corporales, además de las dos estrategias convencionales actuales (desodorantes con alcohol y antitranspirantes)?**

Pienso que la aplicación regular y prolongada de un producto contra los olores corporales que contenga microorganismos vivos es capaz de modificar la microbiota de la axila de manera que sea menos propensa a producir olores.

Sin embargo, supongo que este efecto es muy leve y probablemente menos eficaz que el efecto antimicrobiano del alcohol. Además, los probióticos no podrán impedir la humedad de las axilas (producción de sudor) con la misma eficacia que el clorhidrato de aluminio contenido en los antitranspirantes, que bloquea los poros sudoríparos.

<sup>20</sup> Šikić Pogačar M, Maver U, Marčun Varda N et al. Diagnosis and management of diaper dermatitis in infants with emphasis on skin microbiota in the diaper area. *Int J Dermatol*. 2018;57(3):265-275.

<sup>21</sup> Johnson TR, Gómez BI, McIntyre MK, et al. The Cutaneous Microbiome and Wounds: New Molecular Targets to Promote Wound Healing. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2699.



### 3

## EJE INTESTINO-PIEL

El intestino y la piel, muy vascularizados, densamente inervados, ampliamente implicados en los sistemas inmunitarios y masivamente colonizados por comunidades microbianas, comparten algunas características<sup>22</sup>. Pero eso no es todo: desde hace unos años, se acumulan pruebas de la existencia de una relación entre el intestino y la piel (eje intestino-piel) e incluso entre el intestino, el cerebro y la piel<sup>23</sup>.



© iStock - beastfromeast

<sup>22</sup> O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *Bioessays*. 2016;38(11):1167-1176.

<sup>23</sup> Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum MA. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front Microbiol*. 2018 Jul 10;9:1459.

## MOLÉCULAS SINTETIZADAS POR LAS BACTERIAS INTESTINALES Y CAPACES DE ACTUAR DIRECTA O INDIRECTAMENTE SOBRE LA PIEL

Molécula	Bacteria productora	Efectos documentados/ posibles sobre la piel
Ácidos grasos de cadena corta (AGCC), por ejemplo, butirato, acetato, propionato	<i>Bacteroides, Bifidobacterium, Propionibacterium, Eubacterium, Lactobacillus, Prevotella</i>	Efectos antiinflamatorios
Triptamina	Especies de <i>Lactobacillus/Bacillus</i>	Prurito
Trimetilamina	Especies de <i>Bacillus</i>	Prevención de la fragilidad de los queratinocitos
Acetilcolina	Especies de <i>Lactobacillus/Bifidobacterium</i>	Función de barrera
GABA	Especies de <i>Lactobacillus/Bifidobacterium</i>	Inhibición del prurito
Dopamina	Especies de <i>Eschericia/Bacillus</i>	Inhibición del crecimiento del cabello
Serotonina	Especies de <i>Eschericia/Streptococcus/Enterococcus</i>	Síntesis de melatonina

Fuente: O'Neill y cols., 2016<sup>24</sup>

## Psoriasis, dermatitis atópica y rosácea: implicación del eje intestino-piel

La microbiota intestinal parece desempeñar un papel activo en la patogenia de diversas enfermedades cutáneas, como la psoriasis, la rosácea o la dermatitis atópica, a través de tres mecanismos: la composición de la microbiota cutánea, su efecto de barrera y su respuesta inmunitaria.

Existen numerosos ejemplos de asociaciones entre enfermedades digestivas y cutáneas: úlceras cutáneas o psoriasis en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas del intestino; dermatitis y psoriasis en los que padecen una enfermedad celíaca; disbiosis intestinal e infección por *H. pylori* en las personas con rosácea, etc.<sup>22</sup>

Se han propuesto varios escenarios para explicar este eje intestino-piel aún mal conocido.

### COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA CUTÁNEA

La microbiota intestinal podría influir en la composición de la microbiota cutánea.<sup>23</sup> Los **ácidos grasos de cade-**

**na corta** (AGCC: acetato, propionato...), productos de la fermentación de las fibras por la microbiota intestinal, estarían implicados: **modificarían el predominio de ciertos microorganismos** o perfiles microbianos en la piel. Por ejemplo, la bacteria intestinal (véase tabla) *Propionibacterium* produce principalmente acetato y propionato. Ahora bien, el ácido propiónico posee un efecto antimicrobiano contra ciertos patógenos cutáneos, sobre todo *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.<sup>23</sup> A la inversa, las bacterias cutáneas comensales *S. epidermidis* y *Cutibacterium acnes* toleran mucho más las variaciones de los AGCC.<sup>23</sup>

### INTEGRIDAD DE LA BARRERA CUTÁNEA

Los niños con dermatitis atópica también parecen padecer una disbiosis intestinal. Cuando la barrera intestinal está lesionada, aumenta la **penetración de antígenos alimentarios, toxinas bacterianas o patógenos**.<sup>14</sup> Por ejemplo, las bacterias intestinales, sobre todo *Clostridiales difficile* pueden producir fenol libre y p-cresol, capaces de desequilibrar la barrera cutánea y reducir la producción de queratina.<sup>14,22,23</sup> Por último, la vitamina D, cuya baja concentración se ha asociado con la dermatitis atópica y la psoriasis, podría ser regulada por la microbiota intestinal y participar en un mecanismo de señalización entre la microbiota y el huésped.<sup>14</sup>

<sup>24</sup> Forbes JD, Van Domselaar G, Bernstein CN. The Gut Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Front Microbiol.* 2016 Jul 11;7:1081.

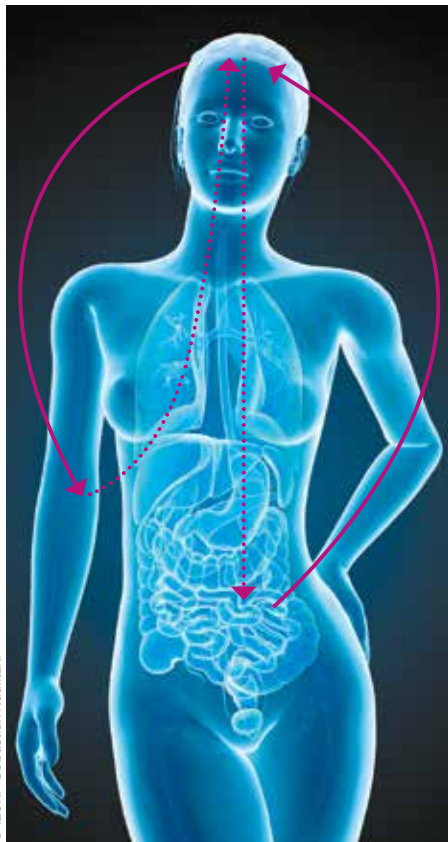
En el caso del acné, los metabolitos microbianos regulan diversas funciones de la piel (proliferación celular, metabolismo de los lípidos, etc.) por otras vías metabólicas.<sup>14</sup> Por ejemplo, una carga glucémica elevada, típica de las comidas de los adolescentes de países desarrollados, influye en el metabolismo de la insulina y desencadena la hiperproliferación de las glándulas sebáceas, la lipogénesis y la hiperplasia de los queratinocitos, contribuyendo así al desarrollo del acné.<sup>14,23</sup> Esta influencia podría ser bidireccional: la vía metabólica implicada afectaría a su vez a la composición de la microbiota intestinal a través de la barrera intestinal. De ahí un posible círculo vicioso mediante un retrocontrol positivo de la inflamación.<sup>23</sup>

#### RESPUESTA INMUNITARIA DE LA PIEL

Los mecanismos por los que la microbiota intestinal actúa en la microbiota cutánea también incluyen el efecto modulador de los microorganismos intestinales sobre la inmunidad sistémica.<sup>22</sup> Algunos microbios y metabolitos intestinales facilitan las respuestas antiinflamatorias.<sup>24</sup> Por ejemplo, los AGCC ejercen **efectos antiinflamatorios locales y a distancia**, sobre todo en la piel.<sup>22</sup> A la inversa, otros metabolitos participan en el bucle inflamatorio y en la aparición de enfermedades cutáneas; por ejemplo, algunas bacterias filamentosas favorecen la acumulación de células proinflamatorias Th17 y Th1.<sup>23</sup>

En el caso de la rosácea, algunos autores sugieren una relación con *Helicobacter pylori*: la bacteria podría ejercer efectos proinflamatorios por medio de péptidos.<sup>11,22</sup>

Se han propuesto otros mecanismos en la **psoriasis**, que implican una disminución de especies beneficiosas como *Faecalibacterium prausnitzii*<sup>13</sup> o *Akkermansia muciniphila*, una especie que protege la integridad del epitelio intestinal frente a las enfermedades inflamatorias.<sup>11</sup> En estos pacientes cuya sangre contiene ADN bacteriano, se observan niveles mucho más elevados de marcadores de respuesta inflamatoria sistémica (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, factor de necrosis tumoral, interferón  $\gamma$ ).<sup>11</sup>



© 123RF-Sebastian Kaulitzki

## ¿Un eje intestino-cerebro-piel?

Más allá del eje intestino-piel, ¿también está implicado el cerebro?

En 1930, los dermatólogos Stokes y Pillsbury<sup>25,26</sup>, ya consideraban que los estados emocionales (ansiedad, depresión) podían alterar la microbiota intestinal e inducir inflamaciones locales y sistémicas<sup>27</sup>. En aquella época, recomendaban la utilización de leche fermentada para introducir microorganismos beneficiosos. En concreto, el estrés conduce a la secreción de neurotransmisores (serotonina, norepinefrina y acetilcolina) y produce **permeabilidad intestinal e inflamación** local y sistémica a través de la circulación sanguínea.<sup>11,23</sup>

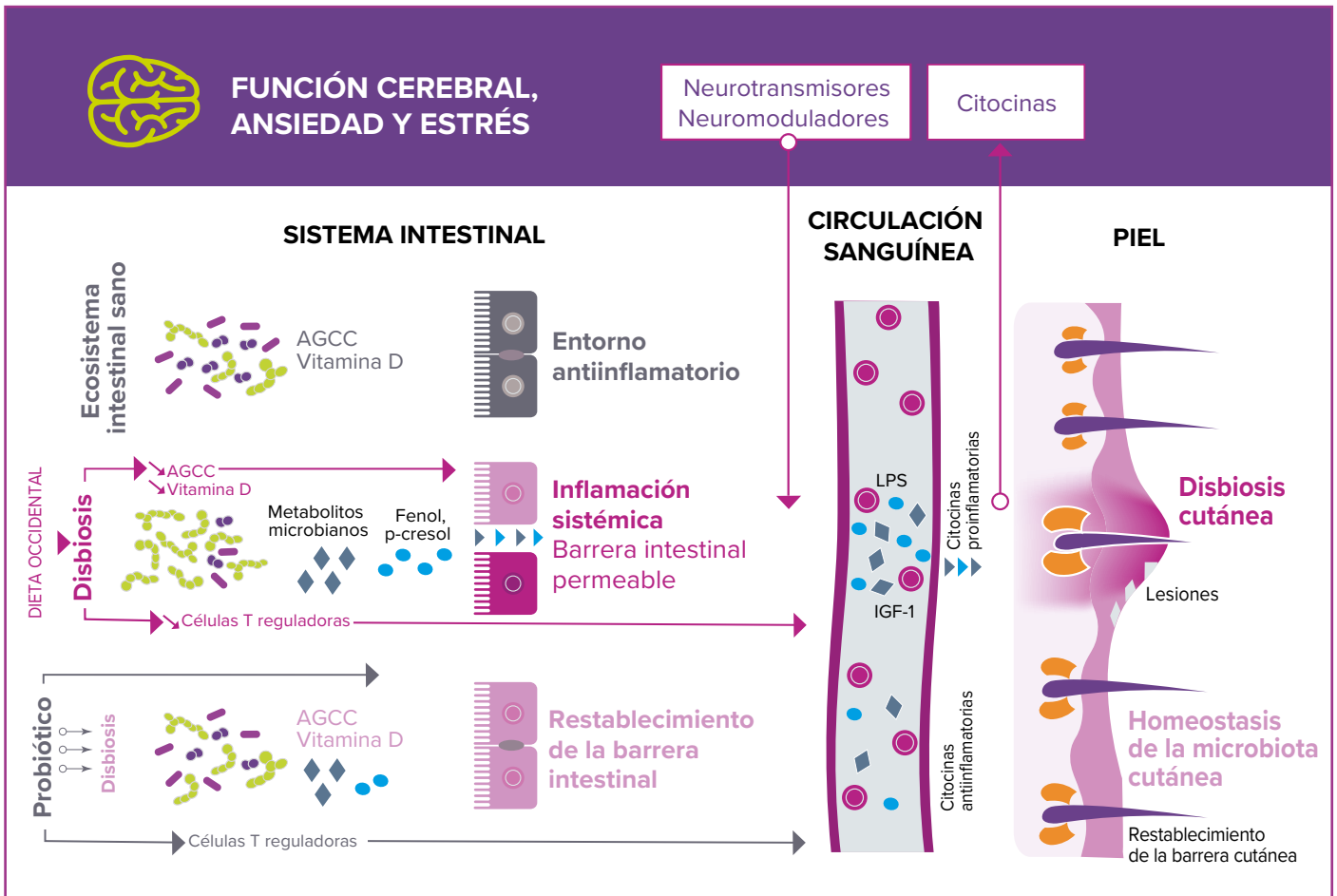
Por ejemplo, el cortisol, hormona del estrés, altera la composición de la microbiota intestinal, las concentraciones de moléculas neuroendocrinas circulantes

¿Existe un efecto bidireccional del eje intestino-cerebro-piel? ¿La piel podría actuar a su vez sobre el intestino a través del sistema nervioso?<sup>22</sup>

<sup>25</sup> Lee SY, Lee E, Park YM, Hong SJ. Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(4):354-362. doi:10.4168/aaair.2018.10.4.354.

<sup>26</sup> Stokes JH, Pillsbury DH: The effect on the skin of emotional and nervous states: theoretical and practical consideration of a gastrointestinal mechanism. *Arch Dermatol Syphilol* 1930, 22:962-93.

PAPEL DEL EJE INTESTINO-CEREBRO-PIEL EN EL DESARROLLO DE LA INFLAMACIÓN CUTÁNEA



Adaptado de Szantoyo cols., 2019<sup>4</sup>, Lee y cols., 2018<sup>25</sup>

La disbiosis intestinal aumenta la permeabilidad de la barrera intestinal a las citocinas proinflamatorias que, a través de la circulación sanguínea, participan en una disbiosis cutánea. La disbiosis intestinal modifica también la producción de diversos neurotransmisores y neuromoduladores que afectan al funcionamiento de la piel. Al restablecer la barrera intestinal, los probióticos podrían participar a su vez en la homeostasis cutánea.

LPS = lipopolisacáridos; IGF-1 = somatomedina C

(triptamina, trimetilamina y serotonina) e *in fine* la barrera cutánea y la inflamación de la piel.<sup>25</sup>

**ACNÉ Y DERMATITIS ATÓPICA**

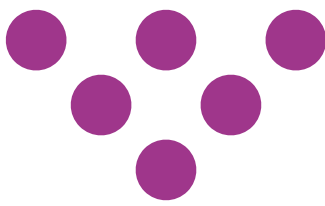
El eje intestino-cerebro-piel podría estar implicado en las enfermedades cutáneas. Por ejemplo, se observa un aumento y una fuerte expresión de la sustancia P (neurotransmisor y neuromodulador del sistema nervioso central y periférico) tanto en el **acné** como en

la disbiosis intestinal. La sustancia P es conocida por desencadenar la expresión de numerosos mediadores proinflamatorios, como los implicados en la patogenia del acné (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ ).<sup>22,23</sup>

El eje intestino-cerebro-piel también podría estar implicado en la **dermatitis atópica**:<sup>25</sup> una microbiota intestinal alterada modifica la producción de diversos neurotransmisores y neuromoduladores que afectan al funcionamiento

de la barrera cutánea y el sistema inmunitario, dos parámetros clave de la fisiopatología de la dermatitis atópica.<sup>25</sup> El triptófano producido por la microbiota intestinal provoca prurito, mientras que los lactobacilos y las bifidobacterias inhiben estas sensaciones.<sup>25</sup> Por otra parte, algunos investigadores se están interesando por el efecto bidireccional del eje intestino-cerebro-piel: ¿la piel podría actuar sobre el intestino a través del sistema nervioso?<sup>22</sup>

<sup>27</sup> Bowe WP, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - back to the future?. *Gut Pathog.* 2011;3(1):1. Published 2011 Jan 31. doi:10.1186/1757-4749-3-1



# 4

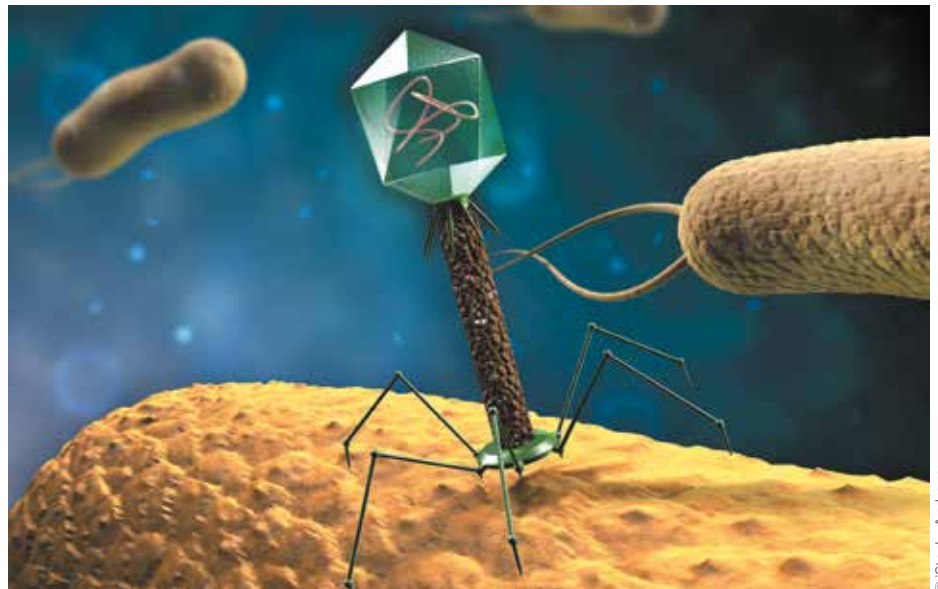
## MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA CUTÁNEA

Prevenir y tratar la disbiosis, sin eliminar forzosamente a los patógenos: las nuevas estrategias terapéuticas pretenden reequilibrar directamente la microbiota cutánea gracias a aplicaciones tópicas o indirectamente mediante soluciones orales que modulen el ecosistema intestinal.

### Modular la microbiota cutánea mediante aplicaciones tópicas

Los primeros estudios clínicos parecen demostrar la utilidad de las aplicaciones tópicas para reequilibrar la microbiota cutánea. Sin embargo, serán necesarios otros ensayos clínicos para confirmar estos resultados.

De una manera general, son escasos los estudios clínicos que han evaluado la aplicación tópica de probióticos en las enfermedades cutáneas.<sup>12</sup> En el **acné**, el uso de cremas que contienen *S. epidermidis* o bacteriófagos de *C. acnes* dirigidos preferentemente contra las cepas patógenas ha dado resultados



En el acné, el uso de cremas que contienen *S. epidermidis* o bacteriófagos de *C. acnes* dirigidos preferentemente contra las cepas patógenas ha dado resultados positivos<sup>12</sup>.

positivos.<sup>12</sup> La aplicación de *R. mucosa* a pacientes con **dermatitis atópica** permite reducir la severidad de las lesiones, el uso de esteroides tópicos y la presencia de *S. aureus*.<sup>28,29</sup> La insuficiente disponibilidad de candidatos interesantes en

la esfera cutánea obligó a los investigadores a recurrir también a otras fuentes de microorganismos. *Vitreoscilla filiformis*, procedente de aguas termales, podría ser útil en la **dermatitis seborreica**: en un estudio se observó una reducción

<sup>28</sup> Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, et al. First-in-human topical microbiome transplantation with Roseomonas mucosa for atopic dermatitis. *JCI Insight*. 2018;3(9):e120608.

<sup>29</sup> Drago L, Toscano M, De Vecchi E, Piconi S, Iemoli E. Changing of fecal flora and clinical effect of *L. salivarius* LS01 in adults with atopic dermatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46 Suppl:S56-S63.



del eritema, la descamación y el prurito al calmar la inflamación.<sup>12</sup> En el **acné**, *Nitrosomonas eutropha* podría conducir a una disminución de la severidad de las lesiones,<sup>12</sup> y la aplicación tópica de productos bacterianos (enterocinas de *E.*

*faecalis*) podría reducir las lesiones en un 60% con respecto a los controles.<sup>12</sup> Una estrategia alternativa pretende corregir la disbiosis utilizando sacarosa para favorecer el crecimiento de *S. epidermidis* con respecto al de *C. acnes*.<sup>9</sup> Los datos científ-

ficos son escasos en el **cáncer cutáneo** e inexistentes en el caso de la **rosácea**. En modelos murinos de cánceres relacionados con los UV, una molécula producida por *S. epidermidis* podría inhibir la proliferación de los tumores.<sup>12,16</sup>

## Modular la microbiota cutánea mediante soluciones orales

**La existencia de un eje intestino-piel sugiere la posibilidad de modular la microbiota intestinal para influir en la microbiota cutánea, esto es, administrando soluciones orales de prebióticos y probióticos.**

En numerosos modelos murinos, una dieta enriquecida con lactobacilos reduce la sensibilidad cutánea, el eritema, la inflamación, la dermatitis, etc. y mejora el fenotipo de la piel (aumento del grosor de la dermis, foliculogénesis más importante, mayor producción de sebocitos).<sup>23</sup> Varios estudios de intervención en el ser humano, con lactobacilos y/o bifidobacterias, confirmaron este efecto beneficioso de los probióticos.<sup>23</sup> Además, en la actualidad,

el tratamiento de las enfermedades cutáneas basado en la modulación de la microbiota intestinal está suscitando un interés creciente, mediante el aporte de probióticos (bacterias vivas y beneficiosas), prebióticos (sustratos de las bacterias) y simbióticos (combinaciones de ambos).<sup>23</sup>

La ausencia de efectos negativos de los probióticos orales los hace más interesantes en la gestión de las enfermedades de la piel.<sup>14</sup>

Por ejemplo, en la **dermatitis atópica**, el consumo diario de probióticos (*Bifidobacterium*) y prebióticos (galactooligosacáridos) mejora la hidratación de la piel en las mujeres adultas sanas.<sup>14</sup> Otro ejemplo: la suplementación oral con *Lactobacillus* disminuye la sensibilidad cutánea y refuerza su función de barrera en los adultos<sup>29</sup> y los niños<sup>30</sup>. Varios estudios clínicos mostraron un efecto positivo de probióticos solos o en cóctel (lactobacilos, bifidobacterias y/o *S. thermophilus*) con una reducción de las lesiones y de la severidad del **acné**.<sup>12,23</sup> Sus efectos se deberían a la capacidad de los probióticos orales de reducir el estrés oxidativo sistémico, regular las citocinas y reducir los marcadores inflamatorios.<sup>9</sup> En la **psoriasis**, los datos clínicos todavía son escasos, pero dos estudios en el ser humano revelan efectos beneficiosos: disminución de los marcadores de inflamación con *B. infantis*; reducción de la severidad y aparición de lesiones con *B. longum*, *B. lactis* y *L. rhamnosus* como complemento de un tratamiento tópico a base de corticosteroides.<sup>13</sup> Resultados similares en la **dermatitis seborreica**: alivio de la inflamación y los síntomas con *L. paracasei* por vía oral.<sup>12</sup> Por último, en el **cáncer cutáneo**, algunos probióticos podrían tener efectos potencialmente protectores.<sup>16</sup> Sin embargo, deberán realizarse más ensayos clínicos para optimizar la formulación de las cepas probióticas más eficaces, la duración de la suplementación y la selección de los pacientes con mayor probabilidad de obtener un beneficio.<sup>14</sup>



© 123RF-Kateryna Kon

**En el ratón, una dieta enriquecida con lactobacilos reduce la sensibilidad cutánea y mejora el fenotipo de la piel.<sup>23</sup>**

<sup>30</sup> Niccoli AA, Artesi AL, Candio F, et al. Preliminary results on clinical effects of probiotic *Lactobacillus salivarius* LS01 in children affected by atopic dermatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48 Suppl 1:S34-S36.

DR MARKUS EGERT



© Britt Schilling, Freiburg, Germany

Markus Egert es profesor de Microbiología e Higiene en la Universidad de Ciencias Aplicadas de Furtwangen (Alemania). Sus principales ámbitos de investigación son la microbiota humana (intestino y piel) y la microbiota del entorno edificado. Estudió biología y ecología, y trabajó durante 4 años en el sector de los bienes de consumo y cosméticos.

## PROBIÓTICOS: UNA OPCIÓN TERAPÉUTICA COMPLEMENTARIA

Los microorganismos, considerados durante largo tiempo como una fuente de infección, actualmente se clasifican a menudo como «buenos» o «malos». ¿Conviene matizar este punto de vista maniqueo?

Los microbios no son ni «buenos» o «malos» ni nuestros «amigos» o «enemigos». No se les puede aplicar esta clasificación antropocéntrica. Incluso el microbio más inofensivo puede matar, si el sistema inmunitario está debilitado. No obstante, es bien sabido que existen numerosos microorganismos que pueden, en ciertas circunstancias, ser beneficiosos para su huésped, mientras que otros son generalmente patógenos.

Por ejemplo, *Staphylococcus* es muy abundante en la piel humana. *S. aureus* tiene una reputación bastante mala: se asocia a la infección de heridas y a numerosas enfermedades cutáneas; lleva numerosos genes de virulencia y su forma multirresistente (*S. aureus* resistente a metilina o SARM) suscita una gran inquietud en los medios hospitalarios. En cambio, numerosos trabajos recientes mostraron que *S. epidermidis*

---

«Los probióticos pueden tener una influencia beneficiosa para la salud.»

---

puede estimular el sistema inmunitario y las defensas de la piel e incluso destruir las biopelículas de *S. aureus*. No obstante, *S. epidermidis* es una causa importante de infecciones asociadas a los implantes y también puede volverse multirresistente a los antibióticos (SERM), mientras que numerosas personas están colonizadas por *S. aureus* sin ningún problema. Por consiguiente, no siempre conviene reducir la proporción de

*S. aureus* respecto a *S. epidermidis* en la piel para mejorar la salud cutánea, sino que se debe favorecer un equilibrio justo entre los dos.

### En el ejemplo de la dermatitis atópica, ¿cuáles son los microorganismos implicados?

Si bien los microorganismos probablemente no son la causa principal de esta enfermedad, contribuyen de manera importante a ella. Las zonas cutáneas afectadas pueden caracterizarse por una disbiosis microbiana: mayor cantidad de *S. aureus* y menor presencia de bacterias cutáneas típicas como *Cutibacterium* y *Corynebacterium*. Es posible que *S. aureus* aproveche la debilidad de la barrera cutánea, inducida, por ejemplo, por una producción alterada de péptidos antimicrobianos cutáneos y/o mutaciones de los genes de la filagrina,<sup>1</sup> que producen sequedad y agrietamiento de la piel. La piel inflamada generalmente se trata con antibióticos, con el riesgo de dañar intensamente la parte beneficiosa de la microbiota cutánea y provocar resistencia a los antibióticos. Los probióticos, que pretenden aumentar/restablecer la cantidad de estafilococos coagulasa-negativos (ECN), se proponen como una estrategia opcional o complementaria.

### ¿Los probióticos tópicos u orales pueden prevenir o curar las enfermedades de la piel? ¿Cuál es actualmente y cuál será en el futuro su lugar en las estrategias terapéuticas?

La incorporación de microorganismos vivos (probióticos) sin duda puede tener una influencia beneficiosa sobre la salud del huésped, por ejemplo reduciendo la cantidad de patógenos o estimulando las defensas del huésped y su sistema inmunitario. Debido a la existencia de un eje intestino-piel, la toma oral de probióticos

también puede tener un impacto positivo sobre la piel.

Sin embargo, en la mayoría de las grandes enfermedades de la piel (si no es que en todas), todavía no está claro el papel de la microbiota cutánea. Aunque se acompañan de cambios marcados en la estructura (composición de la comunidad) y la función (propiedades fisiológicas) de la microbiota cutánea, generalmente no queda claro si estos cambios son la causa o el efecto de la enfermedad subyacente. Es el clásico enigma del huevo o la gallina.

Por lo tanto, en mi opinión, aún es pronto para esperar que una simple crema o cápsula probiótica pueda aportar una contribución terapéutica significativa a la prevención o incluso a la curación de enfermedades graves de la piel. Además, las investigaciones realizadas en el tracto intestinal mostraron que, con respecto a los tratamientos químicos convencionales, los efectos de los probióticos son más bien leves y dependen de tantos factores que es difícil extrapolar de modelos animales extremadamente estandarizados al ser humano. La eficacia de los probióticos solo podrá demostrarse mediante estudios robustos. Sin embargo, aunque es demasiado temprano para pronunciarse sobre las enfermedades más graves, me parece que la aplicación de probióticos representa una opción terapéutica adicional en el tratamiento de las enfermedades cutáneas de poca gravedad y una estrategia valiosa para mejorar los productos de cuidado de la piel. Puesto que parece admitido que una microbiota equilibrada y diversificada es característica de una piel sana, resulta totalmente lógico preservar y proteger este estado, incluso recurriendo a probióticos, por ejemplo en el caso de una piel impura, sensible o pruriginosa, etc. ●

1. Proteína de la capa córnea de la piel que contribuye a las funciones de protección.



**GET USED TO THE NEWS**

Reciba cada mes las últimas noticias sobre la microbiota

Escanee el código QR para inscribirse

La piel alberga **comunidades complejas de microorganismos** que varían según las zonas cutáneas (sebáceas, secas o húmedas). Estas comunidades de microorganismos también van cambiando a lo largo de los estratos del epitelio cutáneo, de la epidermis a la dermis. Aunque relativamente estable en unos meses o años, la composición de la microbiota cutánea se encuentra **bajo la influencia del huésped** (edad, sexo, genética, estado inmunitario...) **y del entorno** (estilo de vida, higiene, cohabitación, lugar de vida).

Como factor importante de la salud del huésped, **la microbiota cutánea participa en la protección contra las infecciones**, no solamente mediante la exclusión competitiva, sino también a través de sutiles interacciones entre microorganismos. También desempeña un papel clave en el desarrollo y la regulación de la inmunidad innata y adquirida.

A veces, llega a romperse el **equilibrio entre los diferentes microorganismos**. Esta disbiosis no solo se asocia a afecciones cutáneas patológicas como el acné, la psoriasis, la dermatitis atópica, el cáncer cutáneo, la rosácea, la dermatitis seborreica y la caspa, sino también a alteraciones no patológicas como la irritación, la dermatitis del pañal, la cicatrización de las heridas o el olor corporal.

### **Pero ¿cuáles son los microorganismos implicados?**

Resulta aún más sorprendente que las enfermedades de la piel a menudo se asocien a disbiosis intestinales. Por ello, **la microbiota intestinal podría también participar en la patogenia de las enfermedades cutáneas**. De ahí la búsqueda de los mecanismos implicados: ¿secreción de metabolitos bacterianos transportados por la sangre, estimulación del sistema inmunitario del huésped, implicación de un eje intestino-piel e incluso intestino-cerebro-piel?

Por último, se están estudiando diferentes **estrategias terapéuticas** para restablecer el equilibrio de la microbiota cutánea, mediante la aplicación tópica o la ingesta de probióticos. Si bien estas estrategias son prometedoras, falta confirmar su potencial terapéutico.

Este artículo ofrece un panorama exhaustivo del estado actual de los conocimientos sobre la microbiota cutánea, describe los microorganismos implicados y precisa los mecanismos de acción considerados. Estos últimos superan ampliamente el medio cutáneo puesto que la microbiota intestinal y el cerebro podrían intervenir.



Descúbranos  
en nuestra página web

[www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro](http://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro)



**BIOCODEX**  
*Microbiota Institute*

[biocodexmicrobiotainstitute.com/pro](http://biocodexmicrobiotainstitute.com/pro)