

Microbiota, microbioma y su manipulación en enfermedades de la piel

MARÍA GABRIELA UZCÁTEGUI¹, ANGÉLICA MARÍA UZCÁTEGUI², ANA MARÍA SÁENZ³, MARIALEJANDRA.SOLANO³

Resumen:

Cada vez, existe más evidencia de que el microbioma, juega un papel importante en la modulación de la respuesta inflamatoria y las enfermedades, siendo el equilibrio entre cepas patógenas, oportunistas y beneficiosas necesario para el mantenimiento de la homeostasis. El microbioma varía entre los sujetos debido a gran cantidad de factores endógenos y exógenos. Las alteraciones en este equilibrio pueden predisponer al huésped a ciertas enfermedades. En la actualidad, se ha demostrado la utilidad del uso de probióticos en múltiples patologías tanto para prevención como para tratamiento. La microbiota cutánea, se adapta y modifica en las diferentes etapas de la vida y se ha visto implicada en procesos tan simples como la cicatrización de heridas hasta patologías complejas como la dermatitis atópica, el acné y la rosácea. En esta revisión se desarrolla la importancia de la microbiota, el microbioma y su manipulación en enfermedades de la piel.

Palabras clave: microbiota, microbioma, microbiota cutánea, microbioma cutáneo, probióticos.

Microbiota, microbiome and its manipulation in skin diseases

Summary

There is increasing evidence that the microbiome plays an important role in the modulation of the inflammatory response and diseases, with the balance between pathogenic, opportunistic and beneficial strains being necessary for the maintenance of homeostasis. The microbiome varies between subjects due to a large number of endogenous and exogenous factors. Alterations in this balance can predispose to certain diseases. At present, the usefulness of probiotics in multiple pathologies has been demonstrated for both prevention and treatment. The cutaneous microbiota adapts and modifies in the different stages of life and has been involved in processes as simple as wound healing to complex pathologies such as atopic dermatitis, acne and rosacea. In this review, the importance of the microbiota, the microbiome and its manipulation in skin diseases is developed.

Keywords: microbiota, microbiome, cutaneous microbiota, cutaneous microbiome, probiotics.

1. Residente de postgrado de Dermatología y sifilografía HUC
2. Médico Cirujano en libre ejercicio
3. Especialista en Dermatología y Sifilografía, adjunto del Servicio de dermatología y sifilografía HUC-UCV

Autor para correspondencia:
María Gabriela Uzcátegui
e-mail: gabyuzdi@gmail.com

Introducción

La piel es el hábitat de una compleja comunidad microbiana (hongos, virus y bacterias), denominada microbiota, que es sensible a influencias genéticas y ambientales, supera 10 veces en número a las células e interviene en la modulación del sistema inmune y la respuesta ante microbios transitorios potencialmente patógenos. Hay aproximadamente 1 billón de microbios por cm² de piel que se mueven por movimiento browniano. El microbioma corresponde a los genomas de todos los microorganismos vivos y muertos proporcionándonos rasgos evolutivos específicos. La transcriptómica es el estudio de los genes que se expresan activamente y la proteómica estudia las proteínas presentes. La diversidad de microbios en un hábitat corporal se refiere al número y distribución de los distintos tipos de organismos. En este documento, se desarrollará lo relacionado a la microbiota de la piel¹⁻⁷.

La microbiota humana difiere entre individuos sanos y enfermos, reside en piel, mucosa oral, genital y tracto gastrointestinal, se adapta para sobrevivir en los diferentes entornos, modula la respuesta inmune innata y adaptativa y mantiene la barrera cutánea, pero puede verse afectada por la exposición permanente a factores endógenos y exógenos como la RUV, polución, medicamentos tópicos y productos de cuidado de la piel⁷⁻¹¹.

Los microbios pueden ser comensales, residentes, patógenos, o transitorios. La mayoría son comensales e inofensivos, interactúan con el sistema inmune del huésped, promoviendo tolerancia inmunológica o induciendo la respuesta ante enfermedades causadas por patógenos, directamente al secretar factores antimicrobianos que restringen el crecimiento de patógenos o indirectamente ocupando pasivamente un nicho ecológico compitiendo por nutrientes y espacio. Alteraciones en la flora residente aumentan el riesgo de infecciones, y exacerbación de enfermedades inflamatorias crónicas de la piel^{2,3,12,13}.

Proyecto microbioma humano

En 2008, se inició el proyecto microbioma humano, reuniendo campos multidisciplinarios globalmente; desarrolló y puso a disposición protocolos metagenómicos para crear, procesar e interpretar los datos de todos los microbios del cuerpo humano mediante la exploración y caracterización de los microbiomas obtenidos de 4,788

especímenes de 242 adultos enfermos y sanos, recolectando 9 muestras de la cavidad oral y orofaringe, 4 de piel (los dos pliegues retroauriculares y las dos fosas antecubitales), 1 muestra en fosas nasales, 1 muestra de heces que representó la microbiota del tracto gastrointestinal inferior, y 3 muestras vaginales (introito vaginal, punto medio y fórnix posterior)^{2,3,6,7,14}.

La herencia genética del microbioma es superior al mismo genoma humano, históricamente, la detección de microbios dependía del cultivo a partir de hisopos en la superficie cutánea, luego se hacía mediante la identificación del gen 16S ARNr, este es parte de la subunidad ribosómica 30S y se conserva evolutivamente permitiendo identificar a las bacterias sin necesidad de cultivarlas. Para los hongos, se usan los genes 18S ARNr / 28S ARNr / ITS1 (región espaciadora transcrita interna 1 del gen ribosómico eucariota). Los virus por su parte son más difíciles de estudiar, debido a la heterogeneidad de los genomas virales. En la actualidad el estudio de microbiota, se hace mediante la metagenómica que permite secuenciar simultáneamente múltiples reinos microbianos dentro de una sola muestra de piel, se sabe que hay al menos 19 *phyla* formando el microbioma bacteriano de la piel^{2,6}.

Microbiota cutánea

Corresponde a los microbios que viven sobre y en todas las capas de la piel. En la epidermis se tiene mayor comprensión de la diversidad microbiana y la mayoría (80%) son microorganismos aerobios sin esporulación como cocos y cocobacilos. En la dermis, no se ha caracterizado por completo, es menos compleja y variable, pero universal para todos los individuos sanos. (Tabla 1) En lo más profundo de la dermis y los folículos pilosos (entornos hipóxicos) se encuentran taxones anaerobios y microaerófilos que son menos abundantes, pero más diversos, son potenciales reservorios de patógenos, en individuos susceptibles ej. *C. acnes* capaz de prosperar en la glándula sebácea anóxica usando proteasas para liberar el aminoácido arginina de las proteínas de la piel y lipasas que degradan los triglicéridos del sebo liberando ácidos grasos libres que promueven la adherencia bacteriana^{6,11,15-18}.

En la piel se distribuyen múltiples crestas, pliegues, aberturas y conductos apendiculares, en diferentes proporciones según la zona anatómica, acondicionando microambientes distintos que influyen en la composición y variabilidad de la microbiota, se clasifican en

microambientes húmedos: (axila, pliegue antecubital, ombligo, vestibulo nasal, pliegue inguinal, interglúteo y poplíteo, pies y membrana interdigital) dominado por *Corynebacterium*, proteobacterias y *Staphylococcus*, secos: (antebrazo y mano), donde la flora bacteriana es más diversa y se compone principalmente por corinebacterias, proteobacterias y bacteroidetes (flavobacterias) y seborreicas (cabeza y espalda) dominado por bacterias lipofílicas como *Cutibacterium* y *Staphylococcus*. (Figura 1) ^{6,11,18,19}.

Bacterioma: Se refiere a las bacterias, predominan: actinobacterias (51.8%) representados por *Cutibacterium*, y *Corynebacterium* son las más frecuentes en la epidermis; firmicutes (24.4%) incluyen estafilococos, estreptococos y lactobacilos; proteobacterias (16.5%) constituidas por paracocos, hematobacter, *pelomonas spp*, *methylobacterium* y *brevundinomonas* presentes en la dermis y compartimientos cutáneos profundos y finalmente bacteroidetes (6.3%) específicamente prevotella, bacteroides y porfiromonas. ^{2,3,15,20}.

Micobioma: compuesto por hongos, corresponde a <1 % de la microbiota. Para el 2014, había 57 genomas fúngicos definidos en comparación con >2700 genomas bacterianos. Los más frecuentes son *Malassezia*, *Penicillium* y *Aspergillus*. Otros menos frecuentes son alternaria, cándida, *Rhodotorula*, *Cladospirium* y *Mucor*. Las es-

pecies de *Cándida* más usuales son *C. tropicalis* por, *C. parapsilosis* y *C. orthopsilosis*. En las orejas y la frente, predomina >90% *Malassezia* globosa, restricta y *sympodialis* que carecen del gen sintasa grasa, y dependen de los lípidos del sebo. En los pies, disminuye *Malassezia* y evidenciando comunidades fúngicas más diversas (*Aspergillus spp*; *Cryptococcus spp*; *Rhodotorula spp*; *Epicoccum spp*) ^{2,6,11,21,22}.

Artrópodos: los ácaros lipofílicos *Demodex* y la especie *D. folliculorum* se encuentran en los folículos pilosos agrupados en racimos con otros ácaros. *D. brevis* (más pequeño) reside solo en las glándulas sebáceas o en las glándulas meibomiales que están ubicados en el borde de los párpados².

Viroma: los componentes virales del microbioma cutáneo son específicos, varían a lo largo del tiempo y los estudios son menores por la dificultad que supone la heterogeneidad de los genomas virales, ya que ningún gen marcador se comparte universalmente entre ellos. La mayor parte del viroma de la piel está compuesto por bacteriófagos, que son virus de ADN dirigidos contra las bacterias. Los bacteriófagos *Propionibacterium* y *Staphylococcus* son los más frecuentes, aunque se han identificado otros virus, como el virus del papiloma, el poliomavirus y el poxvirus, sin que el individuo presente lesiones clínicas^{2,6,11,16}.

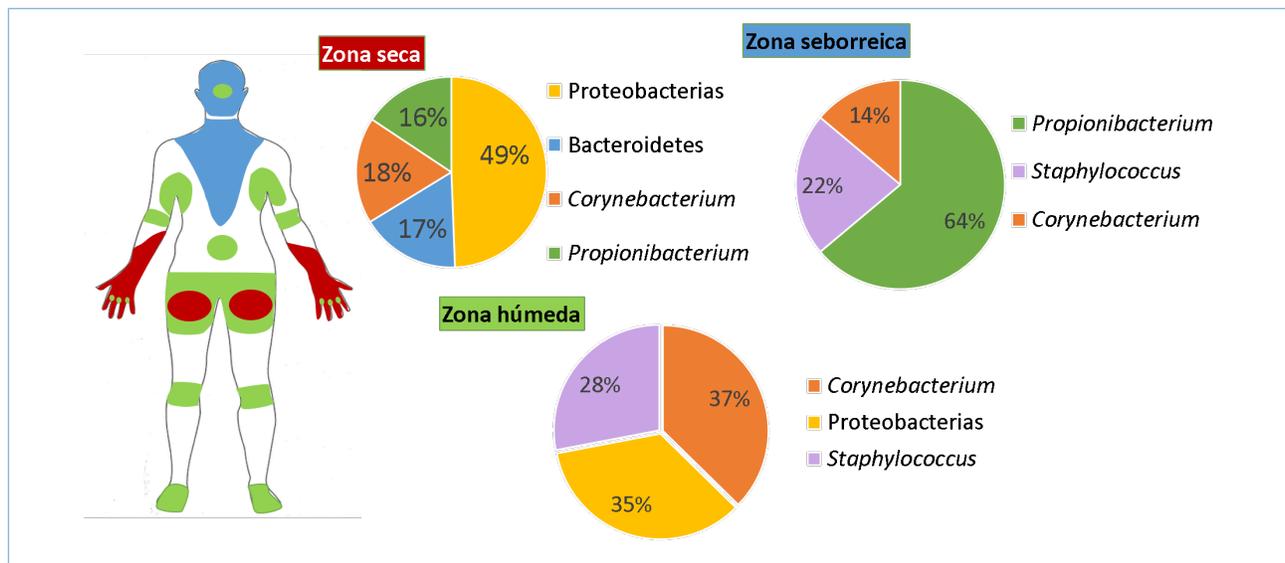


Figura 1. Distribución del Bacterioma según el área anatómica

Tabla 1. Top 10 de microbiota según zona cutánea

| ZONA SECA | ZONA HÚMEDA | ZONA SEBORRÉICA | PIE |
|---|---|---|---|
| BACTERIOMA | | | |
| <i>Propionibacterium acnés</i> | <i>Corynebacterium tuberculostearicum</i> | <i>Propionibacterium acnés</i> | <i>Corynebacterium tuberculostearicum</i> |
| <i>Corynebacterium tuberculostearicum</i> | <i>Staphylococcus hominis</i> | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | <i>Staphylococcus hominis</i> |
| <i>Streptococcus mitis</i> | <i>Propionibacterium acnés</i> | <i>Corynebacterium tuberculostearicum</i> | <i>Staphylococcus warneri</i> |
| <i>Streptococcus oralis</i> | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | <i>Staphylococcus capitis</i> | <i>Staphylococcus epidermidis</i> |
| <i>Streptococcus pseudopneumoniae</i> | <i>Staphylococcus capitis</i> | <i>Corynebacterium simulans</i> | <i>Staphylococcus capitis</i> |
| <i>Streptococcus sanguinis</i> | <i>Corynebacterium fastidiosum</i> | <i>Streptococcus mitis</i> | <i>Staphylococcus haemolyticus</i> |
| <i>Micrococcus luteus</i> | <i>Corynebacterium afermentans</i> | <i>Staphylococcus hominis</i> | <i>Micrococcus luteus</i> |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | <i>Micrococcus luteus</i> | <i>Corynebacterium aurimucosum</i> | <i>Corynebacterium afermentans</i> |
| <i>Staphylococcus capitis</i> | <i>Enhydrobacter aerosaccus</i> | <i>Corynebacterium kroppenteditii</i> | <i>Corynebacterium simulans</i> |
| <i>Veillonella parvula</i> | <i>Corynebacterium simulans</i> | <i>Corynebacterium amycolatum</i> | <i>Corynebacterium resistens</i> |
| MICOBIOOMA | | | |
| <i>Malassezia restricta</i> | <i>Malassezia globosa</i> | <i>Malassezia restricta</i> | <i>Malassezia restricta</i> |
| <i>Malassezia globosa</i> | <i>Malassezia restricta</i> | <i>Malassezia globosa</i> | <i>Trichophyton rubrum</i> |
| <i>Aspergillus tubingensis</i> | <i>Tilletia wakkeri</i> | <i>Malassezia sympodalis</i> | <i>Malassezia globosa</i> |
| <i>Cándida parapsilosis</i> | <i>Malassezia sympodalis</i> | <i>Aureoumbra lagunensis</i> | <i>Pyramimonas parkeae</i> |
| <i>Zymoseptoria tritici</i> | <i>Pyramimonas parkeae</i> | <i>Tilletia wakkeri</i> | <i>Trichophyton mentagrophytes</i> |
| <i>Malassezia sympodalis</i> | <i>Parachlorella Kessleri</i> | <i>Pycnococcus provasolii</i> | <i>Parachlorella Kessleri</i> |
| <i>Epidermophyton floccosum</i> | <i>Aspergillus tubingensis</i> | <i>Gracilaria tenuistipitata</i> | <i>Aspergillus tubingensis</i> |
| <i>Pyramimonas parkeae</i> | <i>Zymoseptoria tritici</i> | <i>Pyramimonas parkeae</i> | <i>Zymoseptoria tritici</i> |
| <i>Nannizzia nana</i> | <i>Nephroselmis olivácea</i> | <i>Parachlorella Kessleri</i> | <i>Gracilaria tenuistipitata</i> |
| <i>Parachlorella Kessleri</i> | <i>Cyanophora paradoxa</i> | <i>Leucocytozoon majoris</i> | <i>Nephroselmis olivácea</i> |
| VIROMA | | | |
| <i>Molluscum contagiosum virus</i> | <i>Molluscum contagiosum virus</i> | <i>Propionibacterium phage</i> | <i>Propionibacterium phage</i> |
| <i>Propionibacterium phage</i> | <i>Propionibacterium phage</i> | <i>Molluscum contagiosum virus</i> | <i>Merkel cell polyomavirus</i> |
| <i>Merkel cell polyomavirus</i> | <i>Polyomavirus HPVv6</i> | <i>Merkel cell polyomavirus</i> | <i>Aphapapillomavirus</i> |
| <i>Polyomavirus HPyV7</i> | <i>Merkel cell polyomavirus</i> | <i>Polyomavirus HPVv6</i> | <i>Human papillomavirus (μ)</i> |
| <i>Acheta domestica densovirus</i> | <i>Polyomavirus HPvV7</i> | <i>Human papillomavirus (γ)</i> | <i>Human papillomavirus (β)</i> |
| <i>Human papillomavirus (β)</i> | <i>Human papillomavirus (β)</i> | <i>Human papillomavirus (β)</i> | <i>Pseudomonas phage</i> |
| <i>Actinomyces phage</i> | <i>Acheta domestic densovirus</i> | <i>Acheta domestic densovirus</i> | <i>Staphylococcus phage</i> |
| <i>Simian virus</i> | <i>Human papillomavirus (γ)</i> | <i>Staphylococcus phage</i> | <i>RD114 retrovirus</i> |
| <i>Streptococcus phage</i> | <i>Staphylococcus phage</i> | <i>Gammapapillomavirus HPV127</i> | <i>Molluscum contagiosum virus</i> |
| <i>Stenotrophomonas phage</i> | <i>Actinomyces phage</i> | <i>Enterobacteria phage</i> | <i>Stenotrophomonas phage</i> |

Fuente: Adaptado de Byrd A, Belkaid Y, Segre J. Nature. 2018;16:143-155

Factores modificadores de la microbiota

El microbioma cutáneo es individual y su interacción con el entorno, deja colonias en todas las superficies de contacto denominadas "perfil bacteriano", es relativamente estable en el tiempo pero se adapta diariamente al entorno, variando según el

sitio topográfico de la piel, factores personales como edad, género, pH, concentración de lípidos, mutación en el gen de la filagrina, origen étnico, diabetes; o factores ambientales como humedad, temperatura, ocupación, dieta, ejercicios, estrés físico y mental, convivencia (personas, mascotas), rutinas de higiene personal y ropa, consumo de medicamentos (antibióticos), procedimientos quirúrgicos, tabaquismo (favorece la formación de biopelículas orales) y ex-

presión de péptidos antimicrobianos^{3,5,15,23}.

Xerosis cutis: el agua es esencial para el crecimiento bacteriano; la diversidad bacteriana basal es mayor en pieles con baja hidratación y en la piel seca se potencia el crecimiento de *S. aureus* invasivo mientras se inhibe el crecimiento de organismos comensales²⁴.

Nutrientes: las bacterias de la piel dependen de los nutrientes disponibles, y de las enzimas producidas por el huésped, como las fosfatasa (7-8% ácidas y 12-13% alcalinas) que les permiten la utilización de componentes del fósforo orgánico soluble. En la piel algunos aminoácidos son producidos por el huésped como el lactato, piruvato, formiato, caprato y valerato, otros por las mismas bacterias como el succinato (producto de fermentación de *S. epidermidis*). Los lípidos del sebo y del estrato córneo son utilizados por *Malassezia* y *Corynebacterium* ya que no pueden producir sus propios lípidos. *Corynebacterium spp* utiliza los lípidos para generar ácidos corinemicólicos que recubren su superficie celular. Por su parte, *Staphylococcus spp* ha desarrollado estrategias para sobrevivir en la piel: es halotolerante (resiste el alto contenido de sal del sudor), utiliza la urea del sudor como fuente de nitrógeno, y produce proteasas que liberan nutrientes del estrato córneo^{11,20}.

Inmunodeficiencias primarias: los clostridiales (*Anaerococcus* y *Peptoniphilus*) aumentan en la piel de pacientes con inmunodeficiencias primarias pudiendo actuar como patógenos oportunistas¹⁸.

Genética: el origen étnico y la pigmentación condicionan diferencias en la microbiota, se piensa que hay interacciones microbianas con los melanocitos, cuya actividad metabólica cambia en respuesta a la exposición a la RUV, estímulos hormonales, o inflamación¹⁸.

Obesidad y alimentación: en los individuos obesos se altera la relación entre firmicutes y bacteroidetes y la pérdida de peso induce un cambio en la composición de la microbiota aumentando los bacteroidetes y disminuyendo los firmicutes. Dietas ricas en grasa, favorecen a los *Corynebacterium* que si sola es capaz de promover la inflamación cutánea a través de la expresión de ácido micólico²⁵.

CAMBIOS DE LA MICROBIOTA CUTÁNEA DURANTE LA VIDA:

Muchos trastornos de la piel, se asocian con la edad, debido a que las comunidades bacterianas cambian con las etapas de la vida, y la madurez sexual. Por ejemplo, la dermatitis atópica asociada a *Staphylococcus* disminuye en la mayoría de los niños antes de

la pubertad, mientras que la pitiriasis versicolor asociada a *Malassezia* es más común en adultos^{2,11}.

Intrauterino: anteriormente se creía que el ambiente intrauterino era estéril. Sin embargo, la metagenómica ha permitido detectar especies bacterianas en las placentas de madres sanas, en el líquido amniótico de los recién nacidos prematuros y en la sangre del cordón umbilical².

Nacimiento: el microbioma en los neonatos se asemeja a las comunidades vaginales maternas si nacen por vía vaginal (*Lactobacillus* y *Prevotella spp.*), o a las comunidades cutáneas maternas si nacen por cesárea (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium spp*). La vérnix caseosa es una biopelícula blanca, grasa, rica en lípidos presente al nacer que previene la pérdida de agua, regula la temperatura, y juega un papel clave en el desarrollo de la inmunidad innata cutánea temprana; contiene IL-37, lisozima, lactoferrina alfa-defensinas y otros péptidos antimicrobianos, inhibe *Klebsiella*, *Bacillus megaterium*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus* del grupo B y *Cándida albicans*. En los recién nacidos prematuros abundan *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, y *Prevotella*, mientras que en los recién nacidos a término *Brevundimonas*, *Flavobacterium* y *Sphingobacterium*^{2,6,11,16}.

Infancia: al nacer, el pH de la piel es neutro, en las primeras 16 horas de vida, se inicia el desarrollo del manto ácido, favoreciendo la colonización por organismos comensales e inhibiendo el crecimiento de patógenos. La leche materna contiene microbios, metabolitos antimicrobianos, anticuerpos IgA y citocinas, que facilitan el desarrollo del microbioma y la respuesta inmune del neonato. El microbioma se adquiere de los contactos cercanos, evoluciona durante toda la infancia, y su intervención podría evitar enfermedades. En los lactantes, predominan en la piel los firmicutes (*Staphylococcus* y *Streptococcus*) seguidas por Actinobacterias, Proteobacterias y Bacteroidetes¹⁶.

Período prepuberal: la microbiota cutánea se reestructura con la pubertad. En esta etapa abundan firmicutes (*Streptococcaceae spp*), bacteroidetes y proteobacterias mientras que la comunidad fúngica se hace más diversa¹¹.

Período postpuberal: el incremento hormonal estimula las glándulas sebáceas para producir sebo adicional, favoreciendo la expansión de microorganismos lipofílicos, como *Propionibacterium spp*; *Corynebacterium spp.* y *Malassezia spp*¹¹.

Adultez: predominan *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Streptococcus* y *Staphylococcus*¹⁶.

Ancianidad: disminuye la producción de péptidos antimicrobianos, aumentando la susceptibilidad a las infecciones bacterianas¹⁸.

FUNCIONES DEL MICROBIOMA CUTÁNEO

Un "microbioma sano" implica tres funciones principales: mantenimiento de la propia comunidad microbiana (limpieza y descomposición de productos naturales, producción de energía y generación de metabolitos); desarrollo y mantenimiento de la respuesta inmunológica (interacciones con el huésped); y funciones especializadas (ej. regulación del pH). Adicionalmente suprime los genes relacionados a virulencia y promueve los genes asociados a comensalismo, influye en el desarrollo de los anexos, metabolismo de lípidos, tumorigénesis, envejecimiento, función nerviosa sensorial, y el sistema inmune innato^{11,18,19,23}.

Los queratinocitos expresan receptores de reconocimiento de patrones (RRP) y receptores tipo toll (TLRs), que responden a estímulos patógenos produciendo péptidos antimicrobianos (AMP) y citocinas que inhiben el crecimiento de patógenos. Mientras que

las células T y las células mieloides residentes en la piel inician y mantienen la repuesta inmune, mediante la detección y presentación de antígenos microbianos de la piel (figura 2)³.

Staphylococcus epidermidis (>90% de la microbiota residente aeróbica) cumple diversos roles en la piel:

- Inhibir la colonización de cepas potencialmente patógenas de *S. aureus*, mediante la producción de péptidos antibacterianos (bacteriocinas).

- Evita la formación de biopelículas mediante serina proteasas (glutamilendopeptidasa).

Inhibe el crecimiento de *C. acnés* por productos de fermentación, como el ácido succínico.

- Inmunomodulación mediante producción de IL-10, citoquinas antiinflamatorias y ácido lipoteicoico, e inhibición de la producción de citocinas inflamatorias a través de la activación de los receptores TLRs en queratinocitos y células presentadoras de antígenos (CPA)^{2,11,16,23,26-28}.

El *C. acnés* convierte el sebo en ácidos grasos libres inhibiendo la colonización de patógenos oportunistas y contribuyendo al mantenimiento del pH ácido de la piel²³.

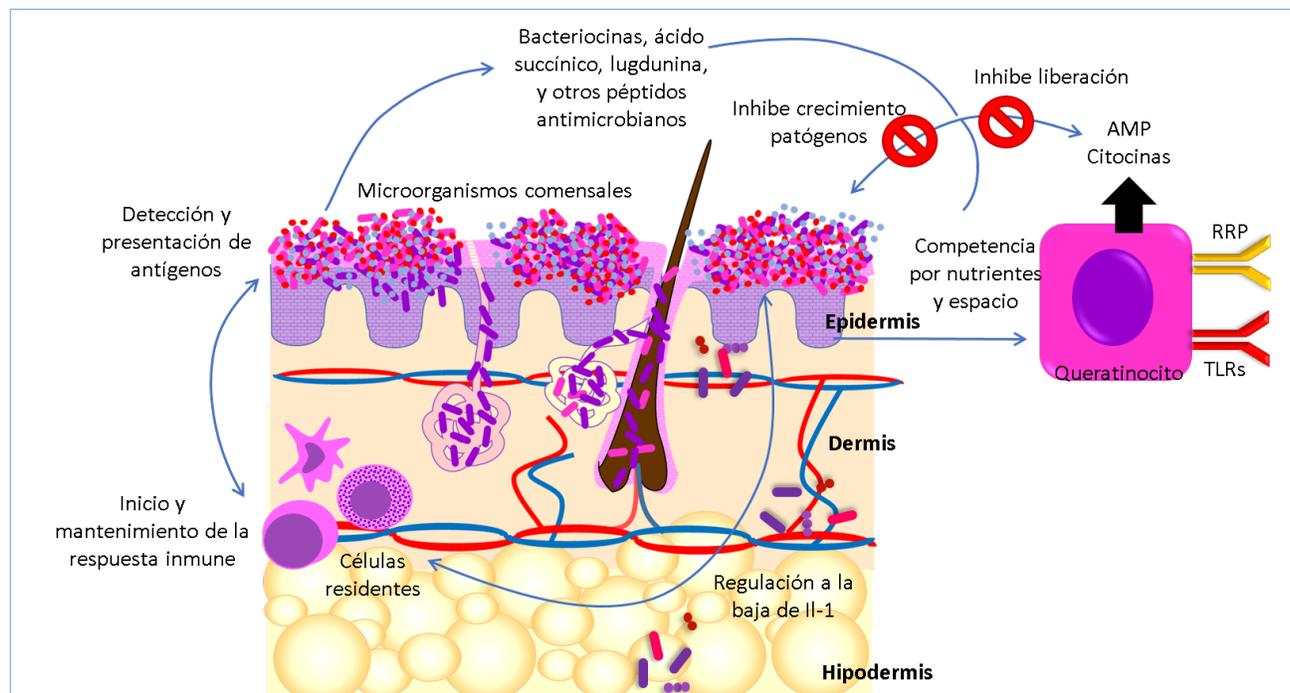


Figura 2. Interacción entre la microbiota cutánea y el sistema inmunológico. Los microorganismos ocupan un nicho compitiendo por nutrientes y espacio, producen sustancias antimicrobianas e inducen la respuesta inmune inhibiendo el crecimiento de gérmenes patógenos, promoviendo tolerancia inmunológica y manteniendo un circuito de retroalimentación que modula y mantiene la respuesta inmune innata y adaptativa, manteniendo la homeostasis.

ROL DE LA MICROBIOTA CUTÁNEA

Infección

Existen mecanismos directos e indirectos que influyen en la colonización de patógenos; a pesar de sus propiedades mutualistas y probióticas algunos comensales, como *S. epidermidis* pueden actuar como patógenos oportunistas, causando infecciones nosocomiales, asociadas a la formación de biopelículas, principalmente en pacientes inmunocomprometidos. También, pueden ser reservorio de genes resistentes a los antibióticos pudiendo transferirse a cepas patógenas como *S. aureus*³.

Biopelículas

Son comunidades polimicrobianas complejas formadas por bacterias, hongos y virus, incrustados en una matriz adherente de sustancias poliméricas secretadas por los microbios permitiendo a las bacterias evadir la respuesta inmune del huésped y desarrollar estrategias de supervivencia, resistencia a antibióticos, aumento de virulencia y desarrollo de formas de comunicación que modifican la expresión del gen bacteriano, generando un ambiente proinflamatorio no curativo. Estas biopelículas se pueden formar en cualquier tipo de lesión cutánea, complicando su evolución, ejemplo, *Pseudomonas auriginosa*, secreta compuestos que promueven la supervivencia de *S. aureus* en respuesta a la exposición a antibióticos aminoglucósidos^{3,29}.

Inflamación

La microbiota cutánea juega un papel en el control de la inflamación local y la función de linfocitos T residentes. Las alteraciones en la composición del microbioma (disbiosis) de la piel pueden cambiar la reactividad del sistema inmunitario provocando el desarrollo de enfermedades inflamatorias o protegiendo al huésped de una respuesta inflamatoria aberrante. Los comensales de la piel inducen señalización a la baja del receptor de interleucina (IL)-1, siendo necesarios para promover respuestas efectoras locales adecuadas^{2,3,16}.

Reparación de heridas

Cuando la barrera de la piel se rompe, los microorganismos comensales pueden comportarse como patógenos o generar metabolitos microbianos que dañan aún más los tejidos del huésped. La curación se acelera en entornos estériles, pero a la vez, la microbiota comensal puede producir AMP que inhiben la invasión por gérmenes patógenos. Ejemplo *S. epidermidis* inhibe la inflamación asociada a heridas por inhibición de la liberación de citocinas de los queratinocitos²³.

Manipulación del microbioma

La comprensión de los roles de los microorganismos en nuestra fisiología, y su relevancia en la enfermedad, es uno de los mayores avances científicos en los últimos años².

Sin intervención los microbiomas humanos en adultos permanecen estables, sin embargo, al modificar las rutinas de higiene en la piel, se puede alterar la diversidad y estructura bacteriana. Evidencia emergente respalda la existencia de ejes de comunicación entre el intestino y la piel, sugiriendo que no solo el microbioma cutáneo influye en la patogénesis de muchos trastornos inflamatorios (ej. dermatitis atópica, psoriasis, acné e hidradenitis supurativa), sino que la disbiosis puede conducir a la activación aberrante del sistema inmunológico y alterar la función de la barrera cutánea, estableciendo una comunidad proinflamatoria de microbios que condicionan inflamación crónica, pudiendo ser la manipulación de la microbiota intestinal, una posibilidad de tratamiento en las enfermedades cutáneas al disminuir el estado proinflamatorio sistémico^{2,3,30,31}.

Las posibles modalidades terapéuticas dirigidas al microbioma se dividen en:

- **Prebióticos:** productos dietéticos que promueven el crecimiento y actividad de bacterias comensales para fomentar la salud intestinal^{2,5}.
- **Probióticos:** utilizados por primera vez en la China antigua, al tratar infecciones con heces humanas, definidos por primera vez en 1965 por Lilly y Stillwell como sustancias producidas por bacterias que promueven el crecimiento de otras bacterias. Actualmente se definen como "*microorganismos vivos que al administrarse en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped*". Son resistentes a los ácidos gástricos y sales biliares, tapizan las superficies mucosas del intestino, evitando la adherencia e invasión de patógenos. Las cepas probióticas *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son los probióticos más disponibles y estudiados, pero aún no se han establecido pautas sobre cuales cepas, dosis, forma de administración y posibles candidatos para beneficios con su uso. Hasta ahora los resultados de los estudios son bastante heterogéneos^{2,3,19}.
- **Postbióticos:** microbios inactivados por calor o moléculas efectoras derivadas de probióticos secretadas por bacterias o liberadas por lisis que pueden ejercer propiedades similares a sus cepas originales sin el riesgo de administrar microorganismos vivos, ej. Butirato, producido por muchas bacterias que influye en el crecimiento y diferenciación intestinal y en el control de la inflamación⁵.

- **Bacteriófagos:** son virus que infectan a bacterias, con capacidad de inducir lisis celular y modular el genoma bacteriano haciéndolos menos resistentes a los antibióticos. Algunos son específicos para ciertas bacterias patógenas. Son útiles para restablecer el microbioma natural, sirven como una posible modalidad de tratamiento, sin embargo, las bacterias también pueden desarrollar resistencia a estos³.

- **Trasplante de cepas bacterianas específicas:** obtenidos de la piel de individuos sanos, al trasplantarse a la piel enferma pueden inhibir el crecimiento de bacterias patógenas como *S. aureus*, mejorar la función de barrera y aumentar la activación inmune innata. Estos estudios son recientes, y se consideran prometedores³.

Productos de higiene

Influyen en la composición de la microbiota al afectar la disponibilidad de nutrientes, requisitos de humedad, o a los propios microbios comensales.

- **Lavado de manos:** puede alterar el balance aumentando algunas bacterias como Estafilococos y Estreptococos. Las manos sin lavar aumenta *Propionibacterium*^{6,31}.

- **Productos de belleza:** asociados al aumento de cianobacterias, tanto en el área donde se usa el producto, y en otras ubicaciones³¹.

- **Desodorantes:** reducen la carga bacteriana en la axila, cuando no se usan, aumenta la diversidad microbiana, con abundancia de *Staphylococcus* y *corynebacterium*³¹.

- **Talco para los pies:** disminuye proporción de *Staphylococcus* y *Corynebacterium*, y aumenta *Micrococcus*, *Anaerococcus*, *estreptococo Brevibacterium*, *Moraxellaceae* y *Acinetobacter*³¹.

Emolientes e hidratantes

Pueden adicionar prebióticos, utilizados por la microbiota como alimento. Ej. Propilenglicol, usado en desodorantes, antitranspirantes, y como humectante tiene la capacidad de alterar la diversidad y dinámica bacteriana³¹⁻³³.

Antibióticos tópicos

Disminuyen la abundancia microbiana. Ej. baños de lejía o antibióticos tópicos como la eritromicina 4% reducen el número de actinobacterias en pieles con acné. Por otra parte, la erradicación de *S. aureus* en las narinas de un paciente quirúrgico reduce su susceptibilidad a las infecciones invasivas^{2,11}.

Antibióticos orales

Los antibióticos sistémicos actúan no solo contra bacterias patógenas con objetivos terapéuticos, sino contra los miembros del propio microbioma, causando pérdidas a largo plazo y seleccionando cepas multiresistentes².

Péptidos antimicrobianos

Staphylococcus lugdunensis inhibe el crecimiento de *S. aureus* a través de la producción del antibiótico lugdunina, un nuevo péptido cíclico que contiene tiazolidina. Mientras que la actividad bactericida de las β -defensinas, pueden matar a *S. aureus* en biopelículas¹.

Radiación ultravioleta

La exposición a los rayos UV (R-UV) puede inducir a los bacteriófagos a replicarse y lisar a su huésped y aumentar la producción de péptidos antimicrobianos por tanto participan en la activación y modulación de la respuesta inmune. En psoriasis, la terapia de R-UVB banda estrecha altera el microbioma cutáneo disminuyendo firmicutes, pseudomonas, y bacteroidetes tanto en piel lesionada como no lesionada mientras que en DA disminuye *S. aureus*, y la producción de superantígenos².

Probióticos tópicos

Representan un método directo para alterar la microbiota cutánea y la respuesta inmune en diversas enfermedades promoviendo un equilibrio bacteriano positivo para mitigar o potencialmente eliminar afecciones patológicas, compartiendo genes y metabolitos que apoyan la microbiota desafiada. Ej. *S. aureus* cambia de virulento a comensal cuando se expone al *Corynebacterium striatum*, modulando su comportamiento en lugar de destruir el patógeno. (Tabla 2)^{5,10-12,19,34}.

Tabla 2. Efectos en la piel de los probióticos.

| CEPA | EFEECTO |
|---|---|
| Extracto de <i>B. longum</i> | Disminuye la sensibilidad de la piel Mejora la resistencia |
| Estafilococos coagulasa negativo y otras bacterias gram negativas | Disminuyen la colonización de <i>S. aureus</i> debido a muerte selectiva por péptidos |
| <i>Lactobacilo paracasei</i> | Disminuye la expresión de moléculas proinflamatorias como la sustancia p |
| <i>Streptococcus salivarius</i> | Inhibe la expresión de la vía NF.KB en queratinocitos |
| <i>Vitreoscilla filiformis</i> , (bacteria gram - presente en el agua termal) | Induce la producción de IL-10 por las células dendríticas |
| <i>Staphylococcus caprae</i> | Actividad antimicrobiana contra <i>S. aureus</i> resistente a metilicina. Inhibe la colonización y formación de biopelículas |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | Produce compuestos antimicrobianos que se dirigen selectivamente a <i>S. aureus</i> y <i>S. pyogenes</i> . Suprimen la inflamación de la piel a través del ácido lipoteicoico |
| <i>C. acnes</i> | Inhibe el crecimiento de <i>S. aureus</i> mediante la producción de ácido propiónico |
| <i>Lactobacillus brevis</i> , <i>L. plantarum</i> y <i>L. fermentum</i> | Reducen la carga bacteriana y la inflamación mediante regulación de IL-8, reclutamiento de células fagocíticas y fibroblastos; acelerando la contracción y cicatrización de heridas |

Los probióticos tópicos pueden disminuir pH, eritema, descamación y prurito, así como aumentar ceramidas, retención de humedad y resistencia de la piel. Se ha ensayado diferentes dosis con *S. thermophiles*, *V. filiformis*, *S. hominis*, *S. epidermidis* y *L. johnsonii*. Se han descrito beneficios de probióticos tanto orales como tópicos en úlceras crónicas de pacientes diabéticos, y quemados, disminuyendo la infección cutánea por *P. euriginosa*¹².

MANIPULACIÓN DEL MICROBIOMA EN LAS ENFERMEDADES CUTÁNEAS

La composición del microbioma cutáneo, varía en las patologías de la piel, con potencial terapéutico.

Dermatitis atópica (DA)

Existe alteración global de la microbiota probablemente en relación con reducción de la biodiversidad ambiental en el hogar; hay exceso de amoníaco con elevación del pH cutáneo durante las exacerbaciones, y menos diversidad microbiana, menos bacte-

rias gram - y mayor proporción de *Streptococcus spp*; *Gemella spp*; y *S. aureus*, que coloniza > 90% de los pacientes, incluso antes del inicio de la enfermedad, con posible formación de biopelículas en comparación con 5% de los individuos sanos. El microbioma es más diverso, con hongos no *Malassezia*, *Aspergillus*, *C. Albicans* y *C. diffluens* respecto a la piel sana^{2,3,11,12}.

La disfunción del manto ácido mantiene un ambiente propicio para el crecimiento excesivo de *S. aureus*, en relación directa con la severidad de la enfermedad. Hay mayor exposición de proteínas de adhesión bacteriana y disminución de péptidos antimicrobianos, bacteriocinas, catelicidinas, defensinas. La producción de toxinas, contribuyen a la inflamación y perpetúan la disfunción de la barrera activando el inflamasoma del huésped e induciendo producción de IL-1 β promoviendo una respuesta TH17, o de células T CD4+ con liberación de IL-17, estimulando la respuesta Th2; aumenta la desgranulación de mastocitos, e incrementa la apoptosis de los queratinocitos por citotoxicidad (figura 3)^{2,3,5,11,12,34}.

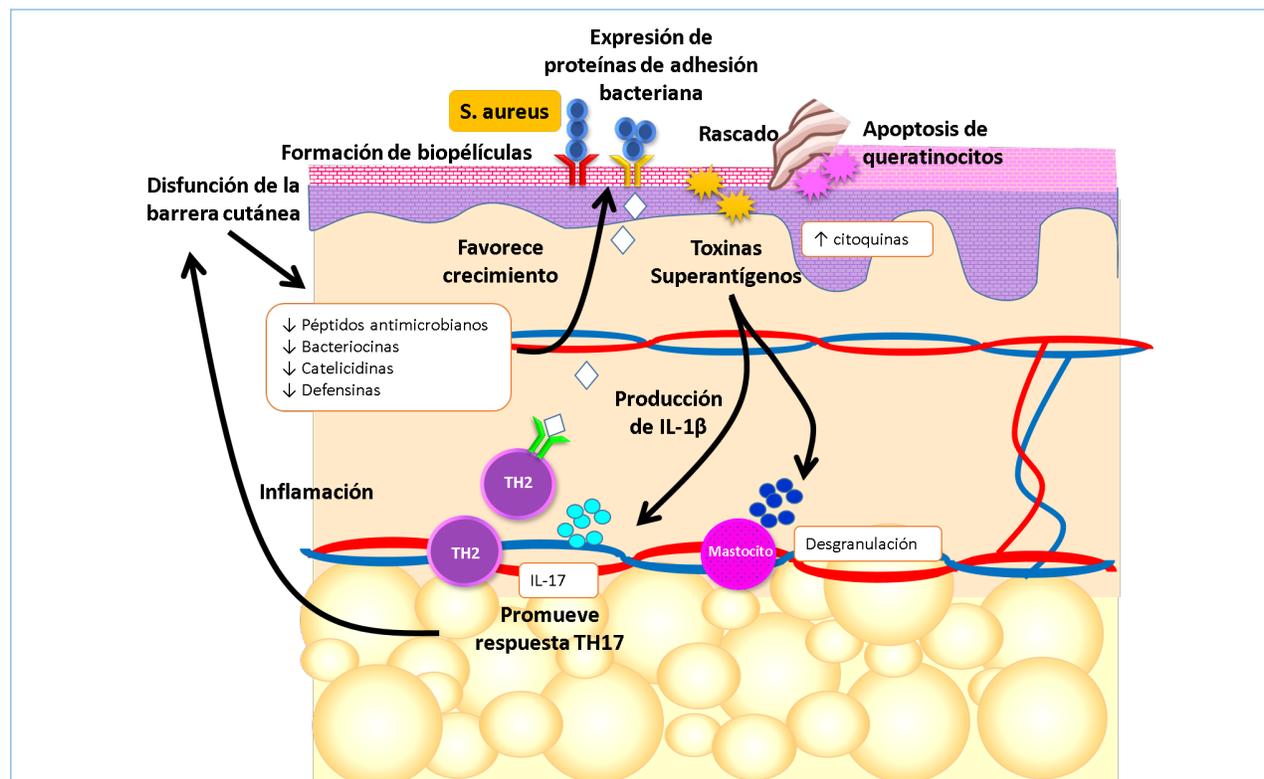


Figura 3. Papel de la microbiota en la dermatitis atópica. Aumento de *S. aureus*, con formación de biopelículas en un ambiente propicio de eccema con alteración del manto ácido, con aumento en las proteínas de adhesión bacteriana y disminución de péptidos antimicrobianos, junto a la producción de toxinas, contribuyen a la inflamación y perpetúan la disfunción de la barrera cutánea.

Aún quedan dudas si la disbiosis de la piel presente en la DA es un factor causal, se altera durante el curso de la enfermedad, o si es una consecuencia del crecimiento del estafilococo, en el ambiente propicio del eccema, pero si se ha demostrado que la alteración del microbioma intestinal, la disbiosis cutánea y el uso de antibióticos intraparto, aumentan el riesgo de DA^{2,6}.

La modulación de la microbiota en etapas tempranas de la vida, podría prevenir el desarrollo de DA, la colonización intestinal con *E. coli* a los 2 meses de edad se asocia con menor incidencia de DA en la infancia, mientras que la colonización estafilocócica temprana puede ser crítica en la prevención de la DA por modulación del sistema inmune cutáneo. En DA, los tratamientos más comunes incluyen antibióticos tópicos y orales que eliminan a *S. aureus* a corto plazo, pero también disminuyen colonización de bacterias comensales y aumentan las cepas *S. aureus* meticilino resistente (SAMR), así como su capacidad para colonizar la piel, alterando en ocasiones aún más el microbioma del individuo^{2,12,16}.

Durante los brotes de DA, la diversidad microbiana cutánea disminuye, aumentando *S. epidermidis*, *S. aureus* y *Malassezia* que normalizan con el tratamiento exitoso. Por lo cual un enfoque bioterapéutico parece ser prometedor para el tratamiento de estos pacientes, pero los resultados aún son controversiales. Los probióticos orales o tópicos tienen la capacidad de prevenir el desarrollo de DA cuando se administran desde las 35 semanas de embarazo hasta el 6to mes de vida del lactante. *Staphylococcus capitis* y *S. epidermidis* pueden inhibir a *S. aureus* en pacientes con DA. Algunos estudios, han mostrado disminución del SCORAD con *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus casei*. Mientras que *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus paracasei* han arrojado resultados mixtos. Todos estos inhiben la respuesta Th2, disminuyen INF- γ , eosinófilos e IL-4, estimulan Th1, regulan positivamente células Treg, mejoran la función de barrera, aumentan la supervivencia de queratinocitos, aumentan la diversidad de la microbiota intestinal e inhiben *S. aureus* y la formación de biopelículas, aunque se postula que son mejores para prevenir que tratar la enfermedad^{2,3,12,16,30}.

Psoriasis

Puede asociarse con infecciones por estreptococos, uso de fármacos o cambios en la dieta que pueden alterar la microbiota intestinal aumentando la reactividad del sistema inmunológico. La microbiota sana, mantiene en equilibrio entre las respuestas Th1/Th2

de la piel, y la disbiosis puede desencadenar psoriasis a través de la vía Th17 impulsada por IL-17 e IL-23^{2,12}.

Existe tendencia hacia la disminución de la diversidad microbiana, *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Malassezia*, están aumentados en la piel lesionada. Por otro lado, Firmicutes (*S. aureus* y *S. pyogenes*) y Actinobacterias están disminuidos en las lesiones, mientras que *Anaerococcus* y *Propionibacterium* están presentes en la piel psoriásica no lesional. Estos cambios revierten parcialmente después del tratamiento sistémico^{2,3,12,23}.

En algunos estudios, los probióticos muestran efectos inmunoreguladores beneficiosos reduciendo la inflamación (Ej. *Bifidobacterium infantis*, y *Lactobacillus pentosus*), disminución de los niveles de PCR, citocinas del eje IL-23 e IL-17, TNF- α y otros biomarcadores inflamatorios^{2,12}.

Hidradenitis supurativa

En los folículos pilosos y áreas intertriginosas la flora es polimicrobiana, con aumento de *S. aureus*, *Corynebacterium*, *Porphyromona*, *Peptoniphilus*, y disminución de *Propionibacterium*. Actualmente, no se han publicado estudios del uso de pre o probióticos en esta patología².

Acné

Esta enfermedad se asocia a *Cutibacterium acnes*, hay disbiosis intestinal, con sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, y alteración del eje intestino-piel que condiciona un estado proinflamatorio sistémico^{2,11,12}.

En la pubertad los andrógenos aumentan la producción de sebo, cambiando la composición microbiana dentro de la glándula sebácea, predominando el *C. acnes* en la cara (90%) y áreas seboreicas manteniéndose en un delicado equilibrio con *S. epidermidis*, que al perderse, da inicio a la enfermedad, con aumento de la expresión de citocinas inflamatorias, como TNF- α , IL-1B e IL-8. El *C. acnes* promueve la comedogénesis y produce porfirinas (principalmente coproporfirina III) que fluorescen con la luz de Wood, estas porfirinas, también se inducen con la vitamina B12, en pacientes predispuestos al acné^{2,5,3,35}.

El tratamiento del acné se basa en el uso de antibióticos y/o antisépticos para modular la microbiota de la piel, con el riesgo de aumentar cepas de *C. acnes* y *S. epidermidis* resistentes y de

colonización nasal por *S. aureus*. Se está evaluando la utilidad de probióticos tópicos como *S. thermophiles*, *Nitrosomonas eutropha* y bacteriófagos de *C. acnes* en el tratamiento del acné con resultados variables. El gel tópico de *S. epidermidis* ha demostrado cambiar el microbioma de la piel y conduce a una colonización robusta inhibiendo el crecimiento de *C. acnés*^{2,12}.

La ingesta de probióticos como *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus* y *B. bifidum* modulan la microbiota intestinal, reducen la oxidación y la inflamación, efectivos en el tratamiento del acné, reduciendo el 67% de las lesiones después de 12 semanas y la combinación de probióticos orales con minociclina actúan sinérgicamente con una efectividad aún mayor. Otras alternativas terapéuticas son *S. thermophilus*, *L. rhamnosus* y enterocinas de *Enterococcus faecalis* que reducen las lesiones inflamatorias en 30 % a 60 % de los casos, mejoran la calidad del sebo, disminuyen en 50% la concentración de ácidos grasos libres y normalizan la expresión cutánea de genes de señalización de insulina^{2,12}.

Rosácea

La expresión alterada de los receptores de reconocimiento de patrones en la epidermis, provocan una producción anormal de AMP, elevando la serina proteasa caliceína producida por los queratinocitos que altera el microbioma cutáneo con mayor densidad de *S. epidermidis*, *Chlamydia pneumoniae* y el *Bacillus oleronum* asociado a *Demodex folliculorum*. También se ha descrito la asociación con sobre crecimiento bacteriano en intestino delgado e infección por *Helicobacter pylori*. Lo cual aumenta la susceptibilidad a estímulos externos inflamatorios, como la RUV, el alcohol y las bacterias, resultando en una respuesta inflamatoria exagerada³.

Se reportó un caso de rosácea ocular y en cuero cabelludo tratado con combinación de doxiciclina y probióticos orales con buena respuesta, pero la utilización de probióticos tópicos para la rosácea aún no se ha explorado⁵.

Dermatitis seborreica (DS)

Las zonas seborreicas, son un nicho favorable para *Malassezia*, que usa la lipasa para dividir los triglicéridos en ácidos grasos con la finalidad de consumir ácidos grasos saturados específicos, degradando el sebo y dejando atrás los ácidos grasos insaturados que pueden causar irritación de la piel. Alterando secundariamente la

microbiota residente disminuyendo su diversidad y aumentando *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Acinetobacter* y *M. restricta*, esto se relaciona directamente con la gravedad clínica. Se ha ensayado la aplicación tópica de *V. filiformis* y *L. paracasei* con aumento en la producción de IL-10 por las células dendríticas, transformación del factor de crecimiento β y regulación de la actividad de las células T, produciendo disminución del eritema, descamación y prurito^{12,16}.

Cáncer de piel

Existe un vínculo entre la infección por *S. aureus* y la gravedad del linfoma cutáneo de células T, asociado a un superantígeno estafilocócico involucrado en la carcinogénesis. La ingesta oral de ácido lipoteicoico de lactobacilos se asoció con menos riesgo de cáncer de piel. *S. epidermidis* inhibe selectivamente la proliferación tumoral, con reducción de la incidencia de tumores en ratones inducidos por RUV. Un microbioma saludable puede afectar la respuesta del cáncer a la terapia, al modular el microambiente tumoral. Experimentalmente la inmunoterapia y quimioterapia tuvieron mayor efectividad en ratones con microbiomas intestinales sanos en comparación con ratones libres de gérmenes o tratados con antibióticos, siendo el uso de probióticos potencialmente beneficioso en el tratamiento de las neoplasias cutáneas¹².

Conclusiones

La microbiota representa una comunidad microbiana compleja, compuesta por hongos, virus y bacterias, que colonizan el organismo cumpliendo funciones metabólicas, inmunológicas y protectoras específicas. El proyecto microbioma humano ha permitido identificar con exactitud, el microbioma cutáneo, el cual cambia y se adapta en respuesta a estímulos endógenos y exógenos.

El uso de antibióticos o antisépticos induce cambios en la microbiota tanto local como sistémica, incluso más allá de su objetivo terapéutico. La microbiota saludable, contribuye a disminuir la inflamación, mantener el equilibrio de la respuesta inmunológica, prevenir infecciones y enfermedades de la piel, ofreciendo alternativas potenciales de tratamiento y prevención, mediante su modulación a través de la administración de probióticos solos o en combinación con fagos.

Son necesarios estudios a largo plazo para definir la efectividad y seguridad del uso de probióticos en las prácticas dermatológicas, y en el futuro, la biología sintética está investigando la generación

de microbios inteligentes, con la capacidad de detectar y tratar enfermedades específicas ●

Referencias

- 1 Emiola A; Zhou W; Oh J. An enhanced characterization of the human skin microbiome: a new biodiversity of microbial interactions. *BioRxiv*.2020.<https://doi.org/10.1101/2020.01.21.914820>
- 2 Balato A, Cacciapuoti S, Di Caprio R, *et al*. Human Microbiome: composition and role in inflammatory skin diseases. *Arch. Immunol. Ther. Exp*.2018.<https://doi.org/10.1007/s00005-018-0528-4>
- 3 Norreslet L, Agner T, Clausen M. The skin microbiome in inflammatory skin diseases. *Curr. Derm. Rep*.2020;9:141-151. <https://doi.org/10.1007/s13671-020-00297-z>
- 4 Turnbaugh P; Ley R; Gordon J. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. *Nature*. 2007;449(7164):804-810
- 5 Knackstedt R, Knackstedt T, Gatherwright J. The role of topical probiotics in skin conditions: A systematic review of animal and human studies and implications for future therapies. *Exp. Dermatol*. 2020;29:15-21.
- 6 Kong H. Microbiome of the skin. En: Kang S, Amagai M, Bruckner A, *et al*, eds. *Fitzpatrick's dermatology*. Vol1.9na ed. EEUU: McGraw-hill;2019. p.253-264.
- 7 Huttenhower C, Gevers D, Knight R, *et al*. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486: 207-214.
- 8 Salava A, Lauerma A. Role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy*. 2014;4:33. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-4-33>
- 9 Sanford JA, Gallo RL. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Semin. Immunol*. 2013;25(5):370-377
- 10 Paetzold B, Willis J, Pereira J, *et al*. Skin microbiome modulation induced by probiotic solutions. *Microbiome*. 2019;7(1):95.
- 11 Byrd A, Belkaid Y, Segre J. The human skin microbiome. *Nature*. 2018;16:143-155.
- 12 Yu Y, Dunaway S, Champer J, *et al*. Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *BJD*.2019;182(1):39-46.
- 13 Zeeuwen P; Kleerebezem M; Timmerman H; *et al*. Microbiome and skin diseases, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 13(5): 514-520
- 14 Turnbaugh P; Ley R; Gordon J. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. *Nature*. 2007;449(7164):804-810
- 15 Bay L, Barnes CJ, Fritz BG, *et al*. Universal dermal microbiome in human skin. *mBio*. 2020;1:e02945-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.02945-19>
- 16 Schoch JJ, Monir RL, Satcher KG, *et al*. The infantile cutaneous microbiome: A review. *Pediatr. Dermatol*. 2019; 36: 574- 580. <https://doi.org/10.1111/pde.13870>
- 17 Weyrich LS, Dixit S, Farrer AG, *et al*. The skin microbiome: Associations between altered microbial communities and disease. *Australas J Dermatol*.2015;56(4):268-274. doi:10.1111/ajd.12253
- 18 Dimitriu PA, Iker B, Malik K, *et al*. New Insights into the Intrinsic and Extrinsic Factors That Shape the Human Skin Microbiome. *mBio*. 2019;10(4):e00839-19. doi:10.1128/mBio.00839-19
- 19 Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, *et al*. How Probiotics Affect the Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;9:454. doi:10.3389/fcimb.2019.00454
- 20 Bewick S, Gurarie E, Weissman JL, *et al*. Trait-based analysis of the human skin microbiome. *Microbiome*. 2019;7:101. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0698-2>
- 21 Underhill DM, Iliev ID. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(6):405-416.
- 22 Tiew PY, Mac Aogain M, Ali NABM, *et al*. The Mycobiome in Health and Disease: Emerging Concepts, Methodologies and Challenges. *Mycopathologia*. 2020;185(2):207-231. doi:10.1007/s11046-019-00413-z
- 23 McBain AJ, O'Neill CA, Amezquita A, *et al*. Consumer Safety Considerations of Skin and Oral Microbiome Perturbation. *Clin Microbiol Rev*.2019;32(4):e00051-19. doi:10.1128/CMR.00051-19
- 24 Grice EA, Segre JA. The human microbiome: our second genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet*.2012;13:151-170. doi:10.1146/annurev-genom-090711-163814
- 25 Brandwein M, Katz I, Katz A, *et al*. Beyond the gut: skin microbiome compositional changes are associated with BML. *Human microbiome journal*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.humic.2019.100063>
- 26 Chau TA, McCully ML, Brintnell W, *et al*. Toll-like receptor 2 ligands on the staphylococcal cell wall downregulate superantigen-induced T cell activation and prevent toxic shock syndrome. *Nat Med*. 2009;15(6):641-648. doi:10.1038/nm.1965
- 27 Lai Y, Di Nardo A, Nakatsuji T, *et al*. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nat Med*. 2009;15(12):1377-1382. doi:10.1038/nm.2062
- 28 Gallo RL, Nakatsuji T. Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. *J Invest Dermatol*. 2011;131(10):1974-1980. doi:10.1038/jid.2011.182
- 29 Hadian Y, Fregoso D, Nguyen C, *et al*. Microbiome-skin-brain axis: A novel paradigm for cutaneous wounds. *Wound Repair Regen*. 2020;28(3):282-292. doi:10.1111/wrr.12800
- 30 Simpson E, Leung D, Eichenfield L, *et al*. Atopic dermatitis. En: Kang S, Amagai M, Bruckner A, *et al*, eds. *Fitzpatrick's dermatology*. Vol1.9na ed. EEUU: McGraw-hill;2019. p.363- 381
- 31 Bouslimani A, Da Silva R, Kosciolk T, *et al*. The impact of skin care products on skin chemistry and microbiome dynamics. *BMC Biol*. 2019;17(1):47. doi:10.1186/s12915-019-0660-6
- 32 FAO Technical Meeting Report on PREBIOTICS: Food Quality and Standards Service (AGNS) Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO); 2008. Disponible en: <http://www.aatataa.eu/index/en/company/download/1262610500.html>, visitado el: 18 de Abril de 2020.
- 33 Seite S, Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015; 8:479-483. doi:10.2147/CCID.S91521
- 34 McAleer M, O'Regan G, Irvine A. Atopic dermatitis. En: Bologna J; Schaffer J; Cerroni L (ed). *Dermatology*. 4th ed. China: Elsevier;2018. p.211-212
- 35 Zaenglein A; Thiboutot D. Acne vulgaris. En: Bologna J; Schaffer J; Cerroni L. eds. *Dermatology*. 4th ed. China: Elsevier;2018. p:590.