

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

**“ALTERACIONES DE LA MICROBIOTA HUMANA Y SU  
RELACIÓN CON EL ACNÉ, ROSÁCEA Y DERMATITIS  
ATÓPICA EN PERSONAS DE 15 A 60 AÑOS DE EDAD A  
NIVEL NACIONAL E INTERNACIONAL EN LOS ÚLTIMOS  
5 AÑOS”**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA**

**YOSEVETE HERRERA ARAYA  
MARIANA ZÚÑIGA GÓMEZ**

**SEDE ARANJUEZ**

**San José, diciembre, 2020**

## Contenido

CAPÍTULO I: PROBLEMA .....	9
Planteamiento del problema .....	9
Objetivos.....	11
Objetivo general:.....	11
Objetivos específicos: .....	11
Justificación .....	12
Antecedentes.....	16
Proyecciones.....	21
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	22
Microbiota .....	27
Factores de riesgo que afectan la barrera epitelial del microbiota cutáneo .....	32
Factores intrínsecos.....	35
Topografía de la piel. ....	35
Edad.....	35
pH de la Piel.....	36
Factores extrínsecos.....	37
Factores ambientales. ....	37
Exposición a Rayos Ultravioleta.....	38
Estilo de vida y nivel socioeconómico.....	39
Productos cosméticos .....	40
Antibióticos .....	41
Lavado de manos.....	42
Exposición al tabaco.....	43
Obesidad.....	43
Mascotas.....	44
Quimioterapia.....	45
Acné vulgar.....	46
Epidemiología.....	47
Genética .....	50
Fisiopatología.....	51
Manifestaciones .....	54
Lesiones cutáneas.....	54

Diagnóstico .....	56
Tratamiento .....	57
Tratamiento tópico del acné .....	57
Dermatitis Atópica.....	58
Prevalencia.....	60
Genética .....	61
Fisiopatología.....	63
Manifestaciones .....	64
Tratamiento .....	67
Rosácea.....	68
Epidemiología.....	69
Fisiopatología.....	70
Manifestaciones .....	73
Rosácea eritemato-telangiectásica.....	74
Rosácea pápulo-pustular .....	75
Rosácea fimatosa.....	76
Rosácea ocular.....	77
Tratamiento .....	78
Tratamientos tópicos .....	78
Probióticos .....	80
Mecanismo de acción de los probióticos .....	83
Tipos de cepas de probióticos.....	85
Dermatitis Atópica .....	86
Acné .....	88
Rosácea .....	89
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO. ....	91
Tipo de estudio.....	91
Área del estudio .....	91
Criterios de inclusión y exclusión.....	91
Criterios de inclusión .....	91
Criterios de exclusión.....	92
Fuentes de información.....	92
Tabla 6. Notas de información.....	93

Categoría de Análisis 1: Alteración del microbiota cutáneo fomenta la aparición de Dermatitis atópica, acné y rosácea.....	101
Definición conceptual .....	101
Categoría de Análisis 2: Factores intrínsecos y extrínsecos implicados en la alteración del microbiota cutáneo.....	101
Definición conceptual .....	102
Categoría de Análisis 3: Probióticos como monoterapia o terapia adyuvante en las diferentes dermatosis .....	102
Definición Conceptual.....	102
<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS .....</b>	<b>103</b>
Categoría 1. Alteración del microbiota cutáneo fomenta la aparición de Dermatitis atópica, acné y rosácea.....	103
Categoría 2. Factores intrínsecos y extrínsecos implicados en la alteración del microbiota cutáneo .....	123
Categoría de Análisis 3: Probióticos como monoterapia o terapia adyuvante en las diferentes dermatosis .....	132
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>143</b>
Recomendaciones .....	144
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>145</b>

## Tablas

Tabla 1. Factores intrínsecos y extrínsecos .....	34
Tabla 2. Algoritmo de tratamiento del acné vulgar .....	58
Tabla 3. Criterios de Hanifin y Rajka para Dermatitis Atópica. ....	67
Tabla 4. Mecanismo de acción probióticos y prebióticos. ....	84
Tabla 5. Principales probióticos y prebióticos.....	85
Tabla 6. Notas de información .....	93
Tabla 7. Colonización de <i>S. aureus</i> en pacientes con DA. ....	107
Tabla 8. Frecuencia de pacientes con aislamientos de <i>S. aureus</i> en diferentes sitios corporales en las visitas 1, 2 y 3. ....	108
Tabla 9. Comparación estadística de las tasas de infestación de <i>Demodex</i> entre pacientes con y sin diagnóstico de rosácea.....	119
Tabla 10. Análisis de regresión logística de factor único de factores inductores de ETR y PPR en pacientes con acné .....	125
Tabla 11. El número de pacientes con datos positivos y negativos sobre la atopía en los antecedentes familiares y la gravedad de la DA.....	126
Tabla 12. Asociación entre el acné en adultos y los comportamientos dietéticos: hallazgos del estudio de cohorte prospectivo .....	127
Tabla 13. Asociación entre diferentes tipos de ingesta de leche y acné. ....	128
Tabla 14. Modelos de efectos aleatorios y análisis de sensibilidad para la asociación entre tabaquismo y dermatitis atópica .....	130
Tabla 15. Asociaciones univariantes y multivariantes entre tabaquismo, covariables y rosácea incidente.....	131
Tabla 16. Características basales de los sujetos adultos con Dermatitis Atópica.....	134
Tabla 17. Estimación del efecto de la intervención sobre la dermatitis atópica.....	137
Tabla 18. Valores de expresión génica relativa de IGF1 y FOXO1 en biopsias de piel obtenidas de las áreas con acné en la espalda en los dos grupos de estudio .....	138
Tabla 19. Cribado de LAB aislado de kimchi con antimicrobiano contra <i>C. acnés</i> . ....	138

## Figuras

Fig. 1. Capas de la piel. ....	22
Fig. 2. Mapa bacteriano de la piel. ....	29
Fig. 3. Factores de riesgo. ....	32
Fig. 4. Evolución de erupciones acneiformes. ....	52
Fig. 5. Comedones abiertos, pápulas y pústulas. ....	52
Fig. 6. Acné nodular y pustular. ....	53
Fig. 7. Acné nodular. ....	54
Fig. 8. Anatomía clínica y patológica de los comedones cerrados y abiertos. ....	55
Fig. 9. Anatomía clínica y patológica de la pápula y el nódulo. ....	56
Fig. 10. Disbiosis de las capas de la piel. ....	62
Fig. 11. Lesiones epidérmicas por Dermatitis atópica. ....	65
Fig. 12. Lesiones en zona palmar por dermatitis atópica. ....	66
Fig. 13. Resumen esquemático de inflamación en piel por pérdida de agua. ....	73
Fig. 14. Manifestaciones clínicas de rosácea eritemato-telangiectásica en rostro. ....	75
Fig. 15. Manifestaciones clínicas de rosácea papulopustular en rostro. ....	76
Fig. 16. Lesión por rosácea fimatosa. ....	77
Fig. 17. Lesión por rosácea ocular. ....	78
Fig. 18. <i>S. aureus</i> en pacientes con DA lesional y no lesional. ....	105
Fig. 19. Diferentes fenotipos microbiológicos. ....	110
Fig. 20. Relaciones clonales de los clones foliculares dominantes de <i>C. acnés</i> en pacientes con acné y controles. ....	112
Fig. 21. Filos tipos de <i>P. acnés</i> distribuidos en pacientes con acné y sanos. ....	113
Fig. 22. Análisis de la composición del microbiota cutáneo. ....	114
Fig. 23. Distribución de las cepas de <i>C. acnés</i> . ....	117
Fig. 24. Abundancia relativa de <i>C. acnés</i> por grupos de edad en mujeres y hombres. ....	118
Fig. 25. Expresión de claudina. ....	121
Fig. 26. Distribución de los pacientes según su grupo de diagnóstico clínico y sus densidades de <i>Demodex</i> (Dds). ....	122
Fig. 27. Efectos de la ingesta de <i>Lactobacillus casei</i> en las condiciones de la piel. ....	133
Fig. 28. Evolución de la carga de <i>Staphylococcus aureus</i> entre el día 8 y 28. ....	136
Fig. 29. Análisis de Antera el día 0, día 3, día 7, día 14 y día 21. ....	140

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTO

Primeramente, este trabajo quiero dedicárselo a Dios que me ha guiado, iluminado y cuidado en toda mi carrera, seguidamente quiero expresar mi agradecimiento a mis padres que han sido un pilar fundamental en mi vida sin su ayuda no hubiera podido llegar hasta donde estoy, por su esfuerzo, compañía, dedicación y por todo lo que han sacrificado para verme cumplir mis sueños.

Dedico también éste trabajo a mis hermanos Eimy Herrera Araya y Yosimar Herrera Araya que siempre han estado ahí para apoyarme y ayudarme en todo lo que he necesitado, a mi novio Gerardo Brenes Diaz que sus consejos, su compañía y su apoyo incondicional ha sido esencial para mí en todos estos años de carrera y en especial a mi tutor de tesis Dr. Honorio Pérez Martínez que siempre estuvo pendiente en que este trabajo se realizara de la mejor manera, que sus conocimientos compartidos como profesor han sido de gran ayuda en mi desenvolvimiento profesional, una persona que siempre voy a admirar.

Por último, pero no menos importante quiero expresarle mi agradecimiento a mi compañera de tesis Mariana Zúñiga Gómez por ayudarme a concluir este trabajo, ya que no habría sido lo mismo sin su ayuda.

**Yosevete Herrera Araya**

Dedico este proyecto primordialmente a Dios que siempre me ha iluminado y no me ha dejado desfallecer y porque sin él no sería esto posible, también le ofrezco el más sincero agradecimiento y dedicación a mis padres, que siempre han estado ahí para mí, apoyándome y esforzándose para que yo salga adelante y logre cumplir mi sueño, a mi novio Luis Ángel Vega, que siempre me ha apoyado incondicionalmente, aconsejándome desde que inicié mi carrera e invirtiendo tiempo para poder terminar esta tesis con éxito.

De igual forma agradezco a mi tutor de tesis Dr. Honorio Pérez por sus excelentes recomendaciones que fueron de gran ayuda para concluir la tesis de la mejor forma, además por ser un notable profesor, dedicado con sus estudiantes y siempre le voy a tener un gran aprecio.

Finalmente le agradezco a mi compañera Yosevete Herrera, que hemos sido compañeras en todos los cursos de la Universidad y por ser una persona dedicada, por su paciencia y por ayudarme a terminar este trabajo sin ella no habría sido lo mismo.

**Mariana Zúñiga Gómez**

## RESUMEN

El microbiota es un conjunto de microorganismos los cuales actúan en defensa del huésped, sin embargo, debido a la alteración de algunos factores tanto intrínsecos como extrínsecos estos pueden afectar al ser humano provocando diferentes dermatosis como acné, rosácea y dermatitis atópica.

Por lo expuesto, se realizó una revisión bibliográfica donde se tomaron en cuenta artículos publicados en los últimos cinco años que contuvieran información relacionada a la alteración del microbiota y su relación con estas enfermedades dermatológicas, con el objetivo de encontrar una relación con la colonización de patógenos que las provocaran y encontrar factores ambientales y del huésped como causantes, además el uso de probióticos como monoterapia y adyuvantes para controlar estas patologías. Con la información obtenida de los artículos revisados se pudo concluir que la disbiosis cutánea causa afectación y da como resultado la aparición de estas enfermedades, así como también la exposición a elementos que constituyen al huésped como lo es la topografía de la piel, el ph y la edad y factores externos como uso de medicamentos, estilo de vida e higiene entre otros, y con el adecuado uso de probióticos logra obtener un excelente resultado en la evolución de estas enfermedades.

Palabras clave: microbiota, probióticos, acné, dermatitis atópica, rosácea

## **ABSTRACT**

The microbiota is a group of microorganisms which act in defense of the host, however, due to the alteration of some factors, both intrinsic and extrinsic, these can affect the human being, causing different dermatoses such as acne, rosacea and atopic dermatitis.

Therefore, a bibliographic review was carried out where articles published in the last five years that contained information related to the alteration of the microbiota and its relationship with these dermatological diseases were taken into account, with the aim of finding a relationship with the colonization of pathogens that caused them and find environmental and host factors as the cause, as well as the use of probiotics as monotherapy and adjuvants to control these pathologies. With the information obtained from the reviewed articles, it was possible to conclude that cutaneous dysbiosis causes affectation and results in the appearance of these diseases, as well as exposure to elements that constitute the host such as the topography of the skin, the pH and age and external factors such as the use of medications, lifestyle and hygiene among others, and with the proper use of probiotics it achieves an excellent result in the evolution of these diseases.

Key words: microbiota, probiotics, acne, atopic dermatitis, rosacea

## **CAPÍTULO I: PROBLEMA**

### **Planteamiento del problema**

El microbiota humano se define como los organismos comensales y patógenos que se encuentran en todo el cuerpo humano, al haber una alteración de este, por medio de diferentes factores tanto intrínsecos como extrínsecos, podrían llegar a provocar las diferentes dermatosis entre ellas acné, rosácea y dermatitis atópica.

De lo expresado en el párrafo anterior es importante conocer que el cuerpo humano está compuesto por miles de microorganismos desde el nacimiento, al pasar por el canal del parto, es donde inicia el contacto con bacterias comensales. Son llamadas de esta manera ya que residen en todo el organismo vivo actuando a favor de este; formando así una relación simbiótica con el hospedador de manera protectora, generando funciones inmunológicas, de resistencia y nutritivas.

Sin embargo, tal como plantea Requena, T. y Velasco M. (2019), existen condiciones que pueden producir una disbiosis como lo es el desequilibrio de poblaciones y/o funciones del microbiota. También se relaciona con cambios de diversidad desarrollados. Por lo tanto, la exposición a factores desencadenantes o un estado inmunológico suprimido pueden favorecer el que ocurra una disbiosis en el microbiota humano y producir una reacción opuesta a su función habitual (p. 2).

Los tipos de microorganismos encontrados varían entre las regiones topográficas del cuerpo, que son típicamente categorizados como seco, húmedo o sebáceo. La diferencia interindividual en el microbiota de la piel también se ha asociado con diferencias en los factores del huésped, como la edad, la dieta, el género, la región geográfica y el clima. Como parte de esta relación simbiótica, el cuerpo proporciona un hábitat diverso para la colonización, los microorganismos y su material genético contribuyen a la defensa y regulación inmunitarias (Jakus, J, Mazuy, A & Musthaq, S, 2018, p. 390).

El uso de probióticos desempeña una función terapéutica que facilita el equilibrio de la flora cutánea sin perjudicar bacterias residentes en el organismo y al mismo tiempo inhibiendo el crecimiento de bacterias patógenas. En diversos estudios se ha comprobado que los probióticos son beneficiosos para prevenir y tratar las diferentes dermatosis, aunque según Alikhan, A, Champer, J, Dunaway, S, Kim, J & Yu, Y. (2020) las investigaciones todavía se encuentran en las primeras etapas, pero si se han demostrado beneficios.

En concordancia con lo explicado, en el presente trabajo se investigará sobre las alteraciones de la microbiota-humana y su relación con las dermatosis, acné, rosácea y dermatitis atópica mediante un estudio de revisión bibliográfica de los últimos 5 años, con el fin de responder a la siguiente interrogante:

¿Cuáles son las alteraciones de la microbiota-humana y su afectación en acné, rosácea y dermatitis atópica y qué probióticos son beneficiosos para estas patologías?

## **Objetivos**

### **Objetivo general:**

Definir las alteraciones del microbiota humano y su relación con las diferentes dermatosis entre ellas acné, rosácea y dermatitis atópica y a su vez mostrar cuáles probióticos son beneficiosos para estas patologías.

### **Objetivos específicos:**

1. Mencionar los factores intrínsecos y extrínsecos que produce alteración de la barrera epitelial en el microbiota cutáneo.
2. Definir el proceso inflamatorio que ocurre en el sistema inmunológico afectando la barrera epitelial que conlleva a acné, dermatitis atópica y rosácea.
3. Demostrar el beneficio que proporciona como terapia opcional los probióticos, entre ellos el lactobacillus en acné, dermatitis atópica y rosácea.

## Justificación

La piel humana es un órgano de barrera complejo que proporciona un nicho ecológico para una amplia gama de microorganismos. La mayoría de estos microorganismos son inofensivos o beneficiosos, brindan protección contra los patógenos y juegan un papel importante en la modulación del sistema inmune cutáneo innato y adaptativo del huésped (Baldwin, H, Bhatia, N, Friedman, A, Martin, R & Seité, S, 2017, p. 12).

Los microbios con diferentes ubicaciones de piel en humanos tienen una riqueza, abundancia y diversidad alfa. Los sitios de la piel varían con las condiciones locales de la piel (seca, húmeda y sebácea) y están principalmente afiliados a *Corynebacterium*, *Propionibacterium* y *Staphylococcus*. Están influenciados, principalmente, por una gran cantidad de factores intrínsecos (edad del huésped, dieta, género, estado inmune, predisposición genética, etc.) y factores extrínsecos (ambientales y de comportamiento) (Cong, J, & Zhang, X. 2018, párr. 6).

La piel está constantemente expuesta a factores (por ejemplo, radiación ultravioleta, contaminación, medicamentos tópicos, productos para el cuidado de la piel) que pueden alterar la relación equilibrada entre la piel y su microbiota. Dicha interrupción puede aumentar el riesgo de infecciones crónicas como enfermedad inflamatoria de la piel (ejemplo, dermatitis atópica, psoriasis, rosácea y acné) y problemas de piel sensible, pruriginosa e irritada (Baldwin, H, Bhatia, N, Friedman, A, Martin, R & Seité, S, 2017, p. 12).

Por lo descrito, anteriormente, se puede dar a conocer cómo los factores ambientales tanto intrínsecos como extrínsecos se encuentran implicados en la disbiosis cutánea, produciendo como consecuencia un proceso inflamatorio crónico dirigido por los péptidos antimicrobianos los cuales actúan reactivando mecanismos de reacción inmunitaria con repercusiones a nivel cutáneo que conllevan a un impacto en el paciente, tanto físico como psicológico interviniendo en su estilo de vida.

Actualmente, la incidencia de las dermatosis ha ido en aumento, Sacotte, R y Silverberg, J. (2018) indican que:

Los estudios internacionales de DA en adultos encontraron prevalencias que varían de 2.0% a 17.6% con diferencias notables por región y metodología de estudio. A nivel mundial, la prevalencia de DA a menudo es más alto en países de altos ingresos, es decir, países desarrollados. Esta observación se muestra en el Estudio ISAAC, donde la prevalencia de DA en Italia (10.0% en edades de 6-7; 7.4% en 13-14), Suecia (22.3% en edades de 6-7; 12.9% en 13-14), Australia (17.1% en 6-7 años; 10.7% en 13-14), y el Reino Unido (16% en 6-7 años; 10.6% en 13-14) es alto tanto en niños como en adolescentes (p. 597).

Por otro lado, la rosácea según, Alcalá, D et al., (2016) indican que

En Latinoamérica, más precisamente en Lima, Perú, sobre una población de 3,298 pacientes en un hospital general, se encontró una prevalencia de 2%, sin identificar los subtipos de rosácea. En Colombia se realizó un estudio de la prevalencia de rosácea de 2.8%, superior a lo reportado por Gutiérrez y colaboradores en Perú. La rosácea es más prevalente en mayores de 30 años, de edad y se desconoce la prevalencia en niños debido a que la mayoría de los estudios se realizan en poblaciones adultas. En el Reino Unido, en una población general de 60,000 casos de rosácea, el 62% correspondió a mujeres. En Brasil se realizaron dos estudios publicados en conjunto en los cuales se hallaron 96 casos de rosácea. En los dos estudios, más de 60% de los casos eran mujeres, con una edad media de 48.7 años (p. 8).

Además, Zaenglein, A. (2018) indica que:

El acné vulgar es un trastorno común de la unidad pilosebácea, que afecta aproximadamente al 85% de las personas de 12 a 25 años en los Estados Unidos.

El acné a menudo persiste en la edad adulta, con el 26% de las mujeres y el 12% de los hombres que informan acné en sus 40 años. A nivel

mundial, el acné ocupa el octavo lugar en la prevalencia general de la enfermedad, con las tasas más altas reportadas en Europa occidental, América del Norte de "altos ingresos" y el sur de América Latina (p.1343).

Mediante los datos estadísticos expuestos, anteriormente, se puede evidenciar que los casos de las dermatosis como acné, dermatitis atópica y rosácea a nivel global se encuentran en aumento presentando una mayor inclinación en la edad adulta; por lo tanto, esta investigación tiene como objetivo brindar la información precisa a la población en general sobre los factores implicados en el aparición de estas patologías, la prevención a la exposición de factores fácilmente reversibles ayudará al paciente afectado a mejorar los síntomas y todo lo que estos conllevan.

Las enfermedades dermatológicas han sido constantemente tratadas con terapias antibióticas, los cuales a largo plazo pueden producir resistencia, esta investigación busca resolver esta problemática mediante la introducción de terapias alternativas con probióticos los cuales han demostrado beneficios tanto a nivel digestivo como cutáneo.

Lo descrito anteriormente es explicado por Knackstedt, R. Knackstedt, T & Gatherwright, J. 2020 que indican que:

Principalmente, los probióticos han sido típicamente investigados por su papel en la mitigación de enfermedades del tracto digestivo. Sin embargo, los grandes metaanálisis también han demostrado la capacidad de los probióticos para disminuir la incidencia de infecciones y la necesidad de antibióticos, al tiempo que mejoran la curación de heridas, homeostasis de glucosa, marcadores de inflamación y niveles de colesterol. Los probióticos orales también han demostrado ser eficaces en el tratamiento de afecciones tópicas de la piel, como dermatitis atópica, acné y rosácea (p.15).

La interrupción del microbioma intestinal también se ha implicado en la patogénesis del acné a través del eje intestino-piel, lo que sugiere la posible utilidad de los probióticos orales. Un estudio mostró que el consumo de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus*

delbrueckii bulgaricus y *B. bifidum* fue tan efectivo como la minociclina en el tratamiento del acné, con una reducción del 67% en las lesiones después de 12 semanas y menos efectos secundarios. Una combinación de este probiótico oral y minociclina tuvo una eficacia aún mayor. Otro estudio mostró una reducción del 30% en las lesiones inflamatorias después del consumo diario de *L. bulgaricus* y *S. thermophilus* durante 12 semanas. El contenido de sebo y la concentración de ácidos grasos libres también disminuyeron en un 50% o más en la piel de los pacientes que toman este probiótico oral (Alikhan, A., et al., 2020, p.3).

Esta investigación permitirá a los profesionales de la salud tener un conocimiento más amplio e implementar el uso adecuado de probióticos como terapia alternativa, aprovechando las ventajas que estos ofrecen, donde los principales beneficiados serán los pacientes al valorarse nuevas prácticas de manejo integral y vigilancia de su enfermedad, previniendo la exposición a factores que pueden producir una exacerbación de esta.

Por último, debido a los escasos estudios que se han realizado en nuestro país sobre estas patologías, se decide mostrar la relación que tienen los factores ambientales en la alteración del microbiota humano y cómo favorece la entrada de los gérmenes más comunes, asimismo, sus posibles alternativas de tratamiento, por lo tanto, la finalidad de este proyecto es exponer lo que ocurre en el microbiota, cómo se puede prevenir, de qué manera se puede tratar de forma efectiva, y por consiguiente ayudar de una manera eficaz al paciente.

## Antecedentes

Según Diehl, C. (2016)

La historia de la dermatología durante el período entre 1500 y 1750 se caracterizó por un rápido incremento del conocimiento gracias a las investigaciones de grandes médicos como Paracelsus, Fernel, Falloppio, Mercuriali o Ambroise Paré. En el transcurso del siglo XVII, con la invención del microscopio, Jean Astruc (1684-1766) fue capaz de identificar las diferentes estructuras que constituyen la piel, por lo que puede considerarse el fundador de la dermatología moderna (p.145).

En 1572, Girolamo Mercuriale (1530-1606) de Forlì, Italia escribió *De morbis cutaneis* (traducido como «Sobre las enfermedades de la piel», conocido como el primer trabajo científico dedicado a la dermatología publicado en Venecia. La primera parte abarcaba las enfermedades del cabello (*effluvium*, alopecia, piojos y tinea) mientras que la segunda parte describía las enfermedades del cuerpo tales como el prurito, la sarna, la lepra y el lichen (p.145).

Robert Willan (1757-1812) hizo posiblemente la mayor contribución histórica a la dermatología en aquel tiempo a través de su rigurosa clasificación de las enfermedades cutáneas. Identificó ocho categorías de enfermedades: pápulas, escamas, exantema, ampollas, pústulas, vesículas, tubérculos y máculas; con base en ese trabajo publicó en 1808 *On cutaneous diseases* (p.145).

El acné es una enfermedad dermatológica que causa lesiones a nivel de cara y espalda, su definición tuvo origen cuando Celsus (50-25 aC) y Galeno (130-200 d.C.) lo mencionaron al referirlo como “*varius*” y en el siglo VI, *Aëtius Amidenus* por primera vez lo mencionó como acné. Plenck (1735-1807) describió las lesiones elementales y Fuchs (1803-1855) lo refirió como acné vulgar. (Ruiz, J. 2018. Acné historia y controversias). Además, Alibert (1768-1837) insistió en la seborrea, en cambio, Bazin (1807-1878) y Durhing (1845- 1913) hicieron hincapié en la glándula sebácea y en los folículos. Profesores como Strauss, Pochi,

Cunliffe, Shuster, Parish, Witkowski, Sulzberger (1895-1993) insistieron en que es la secreción sebácea la que causa irritación y esto ocasiona la hiperqueratosis folicular (Ruiz, J. 2018, p.189).

Por lo mencionado, mediante los estudios realizados en años pasados, se pudo ir desarrollando el aprendizaje sobre la patología dermatológica. Con el aporte de libros donde poseían una descripción detallada de las lesiones cutáneas las cuales serían como guía para diagnosticar al paciente, sin embargo, con la invención del microscopio se facilitó aún más la identificación de las lesiones y el aporte hacia la dermatología.

Por lo que Araviiskaia, E et al (2016) mencionan "En el 2000, el premio Nobel Joshua Lederberg sugirió usar el término "microbioma humano" para describir el genoma colectivo de nuestros microorganismos indígenas (microflora) que colonizan todo el cuerpo. A diferencia del microbioma intestinal y de heces que se ha estudiado y descrito durante muchos años, las investigaciones sobre el microbioma de la piel o el cuero cabelludo solo comenzaron recientemente. Los investigadores en microbiología y dermatología han unido sus fuerzas para identificar y caracterizar los diferentes microorganismos presentes en la piel, evaluar la abundancia de cada población y comprender cómo la diversidad microbiana puede contribuir a las condiciones dermatológicas"(pp. 2038-2039).

En reconocimiento de la necesidad de un término colectivo para referirse a la gran cantidad de microorganismos poco explorados y en su mayoría sin nombre que habitan el cuerpo humano, Joshua Lederberg acuñó el término microbioma en 2001 para "significar la comunidad ecológica de microorganismos comensales, simbióticos y patógenos que literalmente compartimos nuestro espacio corporal y hemos sido ignorados como determinantes de la salud y la enfermedad (Lederberg y McCray, 2001) citado por (Collins, M, Lewis, C, Speller, C & Warinner, C. 2015, p.2).

Gracias al avance de la investigación y estudio sobre la microbiota-cutánea, en un principio se creía que los microorganismos que habitaban eran los desencadenantes de patologías cutáneas, pero mediante un estudio citado por (Collins, M, Lewis, C, Speller, C & Warinner, C. 2015) que indica:

Un impulso notable a estos esfuerzos comenzó en 2008 después del inicio del Proyecto de Microbioma Humano (HMP) de los Institutos Nacionales de Salud en los Estados Unidos y el proyecto Metagenómica del Tracto Intestinal Humano (MetaHIT) en Europa. Mientras que los microorganismos asociados con los humanos fueron vistos anteriormente en el mejor de los casos como etiquetas o molestias comensales pasivas para ser limpiadas o eliminadas con hilo dental, ahora reconocemos, que la microbiota-oral, intestinal, de la piel y urogenital humana desempeña un papel crítico en el mantenimiento de la salud del huésped al realizar tareas esenciales, funciona en la digestión y el metabolismo, producción de vitaminas y educación y mantenimiento del sistema inmunitario, así como restringiendo la colonización, crecimiento, reproducción y expresión de virulencia de patógenos bacterianos exógenos a través de la competencia por los recursos" (p.2).

Por lo tanto, podemos asegurar que el microbioma humano desarrolla una importante labor en mantenernos sanos, bajo la capacidad de defensa del organismo humano, manteniendo un equilibrio en la barrera epidérmica y ejerciendo un control adecuado sobre esta. Sin embargo, algunos factores pueden influir en el equilibrio de esta, así lo mencionan Cooper, A, Dixit, S, Farrer, A & Weyrich, L. (2015) que indican:

El proyecto de microbioma humano (HMP), una iniciativa de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. Lanzada en 2008, ha ayudado a caracterizar el microbioma de la piel de voluntarios sanos y a discernir cómo varía según los nichos espaciales, las personas y el tiempo. Para comprender y controlar estas diversas comunidades bacterianas en y dentro de la piel, varios grupos de trabajo en el HMP desarrollaron metodologías extensas para examinar el microbioma de la piel en los últimos años (p.2).

Un trabajo muy interesante fue el que condujeron Strauss y Kligman (1958), en el que estudiaron 50 biopsias de glándulas sebáceas y reportaron con detalle sus hallazgos histológicos, químicos y físicos del acné, de esto se concluyó que el “sebo” podría iniciar el proceso, pero que era evidente que no todas las unidades pilosebáceas lo mostraban, por lo que debía existir susceptibilidad; textualmente indicaron “*sebum may be the fuel, but not*

*everyone catch the fire*” (el sebo puede ser la gasolina, pero no en todos se prende el fuego). Con este trabajo describieron el inicio del padecimiento, el daño y finalmente una respuesta de regresión, así pues, concluyeron que el acné es una enfermedad del folículo pilosebáceo con peculiar aumento en la producción de sebo, hiperqueratosis intraductal, la existencia de *Propionibacterium acnes* y la inflamación que incluye una respuesta alterada de la inmunidad innata (Ruiz, J. 2018, p.190).

Lo citado anteriormente da a conocer que la historia del acné tiene un gran recorrido a través de los años, además que se le atribuyeron diferentes nombres y características relacionadas por diversos médicos dermatólogos, los cuales realizaron diversos estudios de relevancia que hoy en día son la base de los tratamientos actuales. Aunque mucho antes ya se había establecido terapias con probióticos contra el acné, ya que se remonta a la década de 1930. Durante ese tiempo, *Lactobacillus acidophilus* (un probiótico común que se encuentra en alimentos como el yogur) fue un suplemento dietético popular para el tratamiento del acné entre el público (Buckley, C, Comeau, V, Glass, A, Goodman, M, Kober, M & Porubsky, C. 2018, p.97).

En concordancia con lo señalado un estudio realizado por el Dr. Robert Siver en 1961 publicó el primer ensayo clínico oficial sobre probióticos y su relación con el acné. Siver siguió a 300 pacientes que tomaban una tableta probiótica oral disponible en el mercado llamada "Latinex" (combinación de *L. acidophilus* y *L. bulgaricus*). Los sujetos ingirieron este suplemento durante ocho días consecutivos, seguido de un descanso de dos semanas y luego repitieron el proceso. Con el tiempo, notó que el 80% de los pacientes con acné experimentaron limpieza de la piel, especialmente, en aquellos con lesiones inflamatorias de acné (Buckley, C et al, 2018, p.97).

Además, en 1987, un artículo italiano fue publicado por Marcheti et al., 20 de los 40 pacientes con acné recibieron 250 mg de *L. acidophilus* congelado y *Bifidobacterium bifidum* además del tratamiento estándar para el acné. Los sujetos en el grupo de estudio mostraron un mejor cumplimiento de su régimen de antibióticos además de ver mejores resultados clínicos en su acné. En 2001, una investigación similar fue realizado en Rusia por Vokova et

al, utilizando 114 sujetos con acné. Encontró que el 61% de los sujetos tenían una microflora bacteriana deteriorada, y después de la suplementación con probióticos además de la terapia combinada para el acné, su duración del tratamiento se redujo considerablemente a la de los sujetos sin disbacteriosis (Buckley, C et al 2018, p.97).

Lamentablemente en Costa Rica no hay hasta la fecha estudios sobre microbiota y probióticos en pacientes con las diferentes dermatosis, lo que nos motivó a realizar esta investigación.

## **Proyecciones**

El propósito con el que se realizó este trabajo es informar a los profesionales de la salud, especialmente a los que atienden pacientes que sufren acné, rosácea y dermatitis atópica cómo pueden evitar el contacto directo con los agentes agravantes y cómo se puede manejar la enfermedad con un abordaje integral e individual para cada paciente.

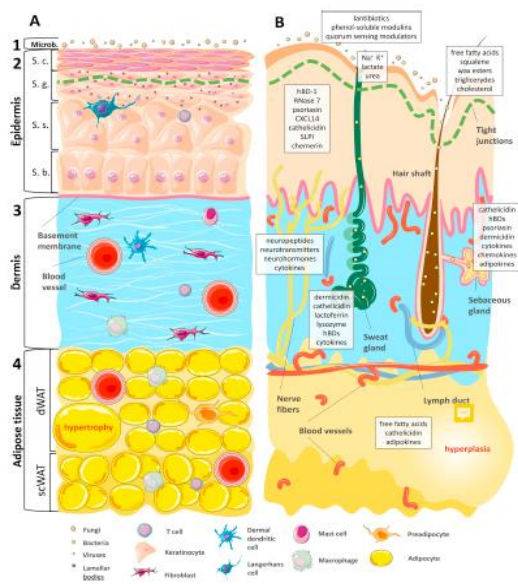
Exponer la información recopilada por diferentes fuentes bibliográficas sobre los conceptos básicos de cuidados de la piel, y con esto demostrar cómo factores ambientales a los que estamos expuestos día a día pueden producir alteraciones en el microbiota humana, donde se facilita la aparición o exacerbación de estas patologías. Así mismo, brindar información al personal de salud costarricense sobre el aporte beneficioso que garantizan los probióticos como tratamiento en el acné, rosácea y dermatitis atópica, debido al poco conocimiento sobre esta terapia alternativa que se puede utilizar como primera línea o en caso de desarrollar resistencia al tratamiento antibiótico.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

En este capítulo se definirán conocimientos acerca del microbiota humano, factores de riesgo tanto intrínsecos como extrínsecos y tratamiento alternativo con probióticos, así como aspectos específicos de cada uno de ellos.

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano, está compuesta por tres capas epidermis, dermis e hipodermis con células y receptores los cuales nos ayudan a crear un vínculo de comunicación del exterior al interior del cuerpo humano; dependiendo de su exposición a diferentes factores ambientales se puede producir una afectación de ésta, dando como resultado diferentes manifestaciones dermatológicas.

**Fig. 1. Capas de la piel.**



Nota: Brzoza, P et al, 2019, p.71.

La epidermis funciona como la primera línea de defensa del huésped contra la invasión de microbios. Según la anatomía y la función, la epidermis humana estratificada se subdivide en el estrato córneo, el estrato granuloso, el estrato espinoso y el estrato basal. Los queratinocitos dominan en la estructura epidérmica, aunque son fenotípicamente, y funcionalmente, diferentes en cada estrato. Dado que los queratinocitos expresan receptores de reconocimiento de patrones, como los TLR, pueden activar múltiples programas en

respuesta a la estimulación microbiana que son clave para mantener la homeostasis microbiana del huésped, como se muestra en la figura 1 (Brzoza, P et al, 2019, p.72).

Los queratinocitos son las células que constituyen la epidermis y que cumplen un ciclo que se inicia en la capa basal y termina en el estrato córneo. Durante la transición del queratinocito de la capa basal hacia el estrato espinoso, el granuloso y finalmente al estrato córneo, se producen numerosos cambios bioquímicos. Entre estos destacan la síntesis de queratinas basales (K5 y K14) y supra basales (K1 y K10), y de proteínas asociadas a la capa cornea (Honeyman, J. 2017, párr. 24).

La proliferación y diferenciación de los queratinocitos son esenciales para el funcionamiento normal de toda la epidermis y, usualmente, se destruyen en las enfermedades inflamatorias de la piel como lo es la dermatitis atópica. En la homeostasis, los corneocitos se desprenden continuamente durante el proceso de descamación y se reemplazan por queratinocitos derivados de las células basales. Este mecanismo provoca la pérdida de microorganismos que colonizan la epidermis y evita la penetración de la piel por microbios (Brzoza, P et al, 2019, p.72).

Las capas superiores de la epidermis contienen lípidos principalmente fosfolípidos, glucosilceramidas y colesterol, así como enzimas hidrolíticas que convierten fosfolípidos, glucosilceramidas y esfingomielinas en ácidos grasos libres y ceramidas. Estas últimas derivan de los linoleatos y son esenciales para evitar la pérdida de agua por la barrera epidérmica. Constituyen el 90 % de la epidermis. Son los productores de la queratina, la principal proteína estructural de la piel que constituye un 85% de los queratinocitos diferenciados (Honeyman, J. 2017, párr. 25-27).

La piel es un órgano que posee la capacidad de renovarse continuamente, tiene la función de cubrir todo el cuerpo humano y proporcionarle protección aislándolo a agentes externos dañinos. Aunque toda la estructura de la piel participa activamente en la defensa del huésped, la epidermis es importante para prevenir la pérdida de agua y otros componentes del cuerpo hacia el medio ambiente (barrera interior-exterior) y para proteger el cuerpo de una variedad de insultos ambientales (barrera exterior-interior) (Baroni, A, Buommino, E, De Gregorio, V, Ruocco, E, Ruocco, V, & Wolf, R. 2012, p.257).

Adicional al párrafo anterior, la homeostasis de ésta es primordial ya que, en la epidermis sana, existe un equilibrio entre los procesos de proliferación y descamación que resulta en una renovación completa aproximadamente cada 28 días. La importancia de dicho equilibrio radica en el hallazgo de que algunos trastornos de la piel surgen de procesos de proliferación y descamación alterados (Baroni, A et al. p. 258).

Cada célula cumple una función específica en las capas de la epidermis, y son de vital importancia para mantener la homeostasis de la piel, y una de ellas es la filagrina, una proteína epidérmica, que une los filamentos intermedios de la queratina y promueve la formación de puentes disulfuros entre los filamentos intermedios durante la diferenciación terminal de la epidermis. Forma puentes de unión entre las moléculas de queratina, constituyendo una especie de cemento molecular que mantiene las moléculas unidas y asegura la correcta unión, fusión y plegamiento de la queratina (Honeyman, J. 2017. párr. 42).

En lo descrito anteriormente, se observa que al ocurrir esta alteración a nivel de las proteínas por ejemplo la filagrina es más probable que ocurra alguna alteración en la función o mutación de ésta como lo indica (Honeyman, J. 2017) “Una de las afecciones que presenta importantes alteraciones de la función de barrera es la dermatitis atópica. En portadores heterocigotos con un riesgo relativo para la enfermedad de 3/1, lo cual implica una relación causal. Aproximadamente el 50% de todos los casos de DA pueden ser explicados por la presencia de al menos un alelo nulo de filagrina, un defecto adquirido en la filagrina podría también estar presente en ciertos individuos cuya DA es debida a otras alteraciones heredadas o adquiridas” (párr. 100).

Por lo tanto, la filagrina es esencial para el estudio de diferentes enfermedades, el descubrimiento de su función nos ha permitido comprender mejor la patogénesis de varios trastornos asociados con alteraciones de la barrera cutánea, y es probable que sus mutaciones influyan en el inicio o la gravedad clínica de otras enfermedades dermatológicas. Además, el estudio de sus funciones y de las consecuencias de su déficit puede tener importantes implicaciones terapéuticas en el futuro, con la posibilidad de desarrollar nuevos tratamientos específicos para los trastornos en los que se altera este gen (Armengot, M, Hernandez, A & Torrelo, A. 2015, p.92).

La epidermis al ser la capa más externa de la piel se encuentra especialmente expuesta a cualquier riesgo o amenaza producidos por agentes externos, sin embargo, la epidermis es la capa que posee un mayor número de capas a diferencia de la dermis e hipodermis donde en cada una se encuentran diferentes células con distintas funciones específicas con el fin de ofrecer una mayor defensa, por lo cual, según Baroni, A et al., 2012, “su función principal es proteger la piel de amenazas ambientales potencialmente peligrosas, proporcionando barreras físicas, químicas, bioquímicas (antimicrobianas, inmunidad innata) y adaptativas inmunológicas” (p.257).

En cuanto a la dermis, es la capa de la piel que se encuentra en medio de la epidermis y la hipodermis, cumple diversas funciones en defensa a distintos estímulos externos de la piel, constituye una unidad morfológica y funcional, la cual permite mantener la estructura y la homeostasis en condiciones fisiológicas, también cumplen funciones de reparación y cicatrización, así como funciones defensivas y respuestas inflamatorias ante agresiones tanto específicas como inespecíficas. La dermis contiene vasos sanguíneos que proveen la sangre a la epidermis, la cual no es vascularizada (Honeyman, J. 2017, párr. 151).

Existen diversas células que interactúan entre ellas y que pueden participar en acciones sistémicas como activación de los sistemas inmune, hormonal, nervioso (central y periférico), termorregulación, etc. Entre estas destacan los linfocitos T y B cutáneos. Las células plasmáticas derivan de los linfocitos B y su función es producir anticuerpos. Otras son los histiocitos y macrófagos que derivan de los monocitos y son de mayor tamaño que los fibroblastos. Cumplen funciones de defensa como la fagocitosis y la presentación de antígenos en las reacciones inmunológicas (Honeyman, J. 2017, párr.169-172).

Si bien es cierto en el cuerpo humano residen gran cantidad de células de defensa contra microbios, virus, hongos donde se destaca la participación relevante de células guardianes como lo son los linfocitos T, como primera línea de defensa contra estos agentes no residentes y que resguardan no solo a la piel sino a todo el organismo como un conjunto. Las células T de memoria residentes en la piel están estratégicamente localizadas de manera que se convierten en la primera línea de defensa frente a un desafío antigénico secundario (Maya, M, Peña, J & Valdivia, J, 2014, p.30).

Por otro lado, la hipodermis se le conoce también como tejido subcutáneo, el cual se encuentra justo por debajo de la dermis y al igual que todas las capas de la piel descritas, cumple funciones específicas de protección contra la invasión de microorganismos, además, está formado por células llamadas adipocitos que protegen la piel. La hipodermis está constituida por un tejido graso y un tejido conjuntivo laxo de fibras más finas que en la dermis, aunque existen algunas más gruesas en zonas como las palmas (Honeyman, J. 2017, párr. 177, 179).

Las funciones de protección de barrera de la hipodermis se le han atribuido al tejido adiposo blanco, a pesar de que hay poca información se ha visto relacionado a las células T y los adipocitos, Brzoza, P, et al (2019) indican que un estudio reciente ha cambiado el enfoque en el tejido adiposo blanco de la piel (WAT de la piel) y su papel en la defensa contra el patógeno extraño. La principal función de los adipocitos en estos depósitos WAT es regular la homeostasis de la energía mediante el almacenamiento y la liberación de lípidos y reducir la pérdida de calor (p.75).

En su papel protector, la hipodermis cuenta con células T de memoria, las cuáles actúan en defensa ante infecciones, las que más intervienen en este proceso son las Trm. Las células Trm, una población de linfocitos recientemente descrita que ocupa tejidos sin recircular, se ha caracterizado, particularmente, bien en sitios de barrera, como la piel y el intestino. (Mueller y Mackay, 2016) Debido a que las células Trm ocupan sitios de infección en primera línea, se ha demostrado que estas células proporcionan una primera línea de defensa contra los microbios encontrados en las superficies del cuerpo (Jiang et al., 2012) citado por (Andrade, V, Belkaid, Y, Brenchley, Brodsky, I, Glatman, A & Han, S, 2017, p.12).

Lo descrito, anteriormente, destaca la importante función que brinda el tejido adiposo al actuar contra agentes patógenos, con los linfocitos como barrera de defensa, Brzoza, P, et al., (2019) añaden que, en general, estos hallazgos recientes arrojan luz sobre la multifuncionalidad de dWAT como la capa más profunda dentro de la piel que tiene una función de barrera antimicrobiana tanto física como funcionalmente (p.76).

## Microbiota

El microbiota humano es un conjunto de microorganismos que bajo el término “microbiota” del griego micro (pequeño) y bios (vida), se define a la población microbiana existente en un organismo. No hay que confundir con el término “microbioma”, que se define el número total de microorganismos que componen el microbiota y su material genético; es decir, es la suma de todos los microorganismos que nos habitan (Arantón, L, Cortizas, J & Rumbo, J, 2018. pp.19-20).

Nuestra piel al producir una actividad de barrera física al entorno externo y al ser el órgano más expuesto, está constantemente amenazada por numerosos factores o peligros que alteran su equilibrio. A pesar de tener un sistema inmunológico funcional, nuestra piel está colonizada por diversos tipos de microorganismos que si no se controlan y toleran adecuadamente los microbios residentes, se producen enfermedades de la piel (Gallo, R & Sanford, J, 2013. p.370).

Así mismo, debido a la colonización de varias especies en la barrera cutánea y que producen una alteración de ésta, se ha llegado a la hipótesis de que las comunidades microbianas comensales de la piel no solo coexisten a pesar de nuestra red de defensa inmunitaria, sino que modifican la inmunidad, lo que influye en la salud normal de la piel y participa en diversas afecciones dermatológicas (Gallo, R & Sanford, J, 2013. p.370).

Por lo cual, hace interesante la relación que se produce entre microorganismos vivos y la piel en defensa y convivencia, el microbiota de la piel humana es toda una colección numerosa de bacterias, hongos, virus y ácaros que normalmente residen allí, con una relación de 1 a 10 con las células humanas. A su vez, los biotipos que albergan a estos microorganismos son tan variados como lo es la topografía de la propia piel, y se considera que 9 de cada 10 células humanas presentan relaciones simbióticas con el microbiota; por lo tanto, las alteraciones en el ecosistema se traducen en enfermedades o propensión a estas (Montes, E, Ortiz, Z, Puma, J & Valdivia, J. 2019, pp.161-162).

Por lo que Montes et al., (2019) refieren que:

El interés por el microbiota se remonta a los inicios de la microbiología en los siglos XVIII y XIX, con la utilización de los medios de cultivo y el

perfeccionamiento del microscopio. Desde entonces y hasta la actualidad, la identificación del microbiota de la piel humana se ha basado en limitados métodos de aislamiento. La posterior implementación de las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) presentes en todas las bacterias, generó la expansión del conocimiento necesaria para ampliar la visión del mundo microbiano que se tenía hasta entonces, y permitió establecer una nueva y más precisa clasificación filogenética de los microorganismos (p.161).

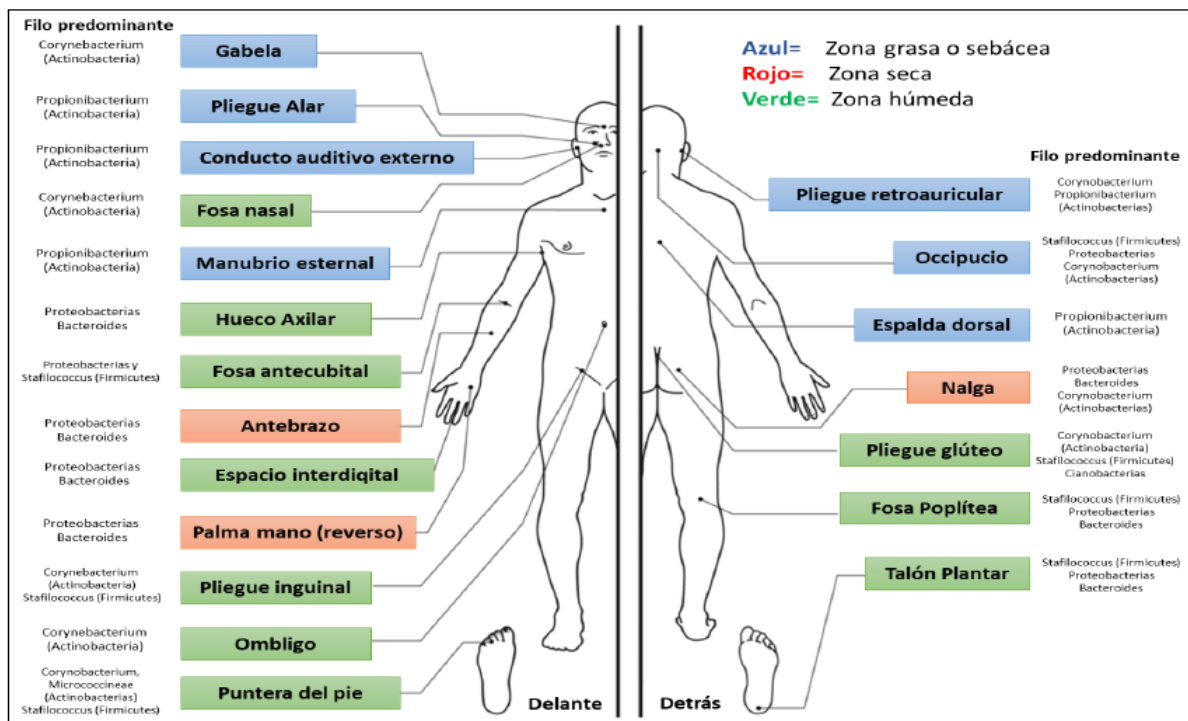
El proceso que ocurre en el transcurso del parto y su exposición a un ambiente colonizado por una amplia serie de microbios puede influir en la alteración del microbiota cutáneo, debido a que estos pueden adoptar un comportamiento en el que perjudiquen o beneficien al individuo. Las funciones beneficiosas propuestas del microbiota residente incluyen la inhibición de especies patógenas y el procesamiento adicional de proteínas de la piel, ácidos grasos libres y sebo (Roth y James 1988). La piel se compone de una variedad de nichos, que incluyen regiones con un amplio rango de pH, temperatura, humedad y contenido de sebo (Bouffard, G et al, 2008, p.1043).

Al ocurrir una serie de eventos a nivel celular y molecular en un ambiente tanto interno como externo hace que en la piel se produzca procesos más complejos que influyen un grupo de microorganismos residentes en el microbiota. “La disbiosis puede desencadenar una respuesta inflamatoria seguida de daño tisular o procesos auto inmunes” (Gerkowicz, A, Krasowska, D & Polkowska, B. 2020), en donde se puede exacerbar una serie de patologías reflejadas en la piel del individuo, ya que esta se encuentra colonizada por microorganismos que varían de una zona a otra.

Como se menciona anteriormente, existen varias especies de microorganismos que se encuentran en un mayor número según la zona del cuerpo, por lo que la abundancia de cada grupo depende en gran medida de las características del nicho apropiado. Por ejemplo, las especies de *Propionibacterium* y *Staphylococcus* predominan en los sitios sebáceos de la cara. En sitios húmedos como la axila, predominan las especies de *Corynebacterium*, aunque también están presentes especies de *Staphylococcus*. En contraste, en sitios secos,

poblaciones mixtas de especies bacterianas de  $\beta$ -*Proteobacteria* y *Flavobacteriales* son parte del microbiota residente, como se observa en la figura 2 (Gallo, R & Schommer, N, 2013, p.660).

**Fig. 2. Mapa bacteriano de la piel.**



Nota: Arantón, L, Cortizas, J & Rumbo, J, p.19.

Los microorganismos citados en el párrafo anterior en ocasiones sufren agresiones por parte de factores los cuales hacen un cambio en el comportamiento de estos, dado que es cada vez más claro que el microbiota hace contribuciones importantes al desarrollo y la función inmunes normales, es lógico que la enfermedad pueda estar correlacionada con alteraciones en las comunidades microbianas. Varios estudios descriptivos han identificado diferencias en los microbios presentes en la piel enferma frente a los presentes en la piel sana (Gallo, R & Sanford, J, 2013, p.375).

Al presentarse una alteración en la barrera cutánea por factores externos, se facilita la entrada de microorganismos patógenos. Por tanto, la barrera cutánea, y el microbiota cutáneo, son fundamentales para proteger el organismo frente a agresiones externas. Existe una

interacción equilibrada entre el anfitrión celular y poblaciones bacterianas residentes y / o transitorias. Este equilibrio se ve continuamente afectado por factores intrínsecos (huésped) y extrínsecos (ambientales) que alteran la composición del microbiota cutáneo y la función de barrera de la piel induciendo un estado de disbiosis (estado de desequilibrio) que se ha evidenciado en algunas enfermedades inflamatorias crónicas de la piel como la dermatitis atópica, la psoriasis, rosácea o acné (Misery, L & Seite, S, 2018, p.1062).

Ya que el ecosistema que conforma el microbiota cutáneo es tan variado, la piel posee microorganismos no patógenos en la que su función es proteger ésta, se establece la interacción de las distintas poblaciones comensales que habitan la piel y conforman el microbioma, donde inhiben a las especies que al presentar un sobrecrecimiento podrían convertirse en patógenas oportunistas como sucede con el *Stafylococcus epidermidis* el cual inhibe la proliferación de *Propionibacterium acnes* a través de la producción de péptidos antimicrobianos y competencia por los recursos (Montes, E, Ortiz, Z, Puma, J & Valdivia, J, 2019, pp.178-179).

Así mismo estas interacciones que ocurren entre los microbiotas y los microorganismos, sugieren una relación simbiótica entre los huéspedes y los microbios comensales que deja al huésped más preparado para combatir la infección patógena. Esto está respaldado por los hallazgos de Wanke et al., que demuestran que la señalización de los microbios comensales a través de TLR2 da como resultado un aumento de la expresión de péptidos antimicrobianos en los queratinocitos y bloquea la inhibición de NF-KB inducida por el patógeno *S. aureus* (Gallo, R & Sanford, J, 2013, p.374).

Debido a lo anterior y a una serie de acontecimientos que suceden en la piel a causa de los cambios que continuamente se expone, donde se establece un complejo ecosistema el cual es variable en el mismo individuo hace un efecto favorable en éste, por ejemplo, los microbios comensales como *S. epidermidis* también contribuyen a la inmunidad del huésped mediante el mantenimiento de la barrera epidérmica. El reconocimiento de LTA de *S. epidermidis* mediado por TLR2 inhibió la producción de citocinas inflamatorias impulsada por TLR3 en queratinocitos cultivados y redujo los niveles de inflamación in vivo después,

una situación en la que una inflamación excesiva sería perjudicial para el huésped (Gallo, R & Sanford, J, 2013, p.374).

Un método por el cual los microorganismos comensales contribuyen a la inmunidad del huésped es mediante la inhibición del crecimiento de microbios patógenos. Indirectamente, la presencia de microbios comensales en la piel da como resultado una competencia por los nutrientes y el espacio, lo que afecta enormemente el potencial de crecimiento cuando se introducen patógenos en la superficie de la piel. Además, se sabe que un gran número de bacterias restringen directamente el crecimiento de competidores mediante la producción de compuestos antimicrobianos (Gallo, R & Sanford, J, 2013, p.374).

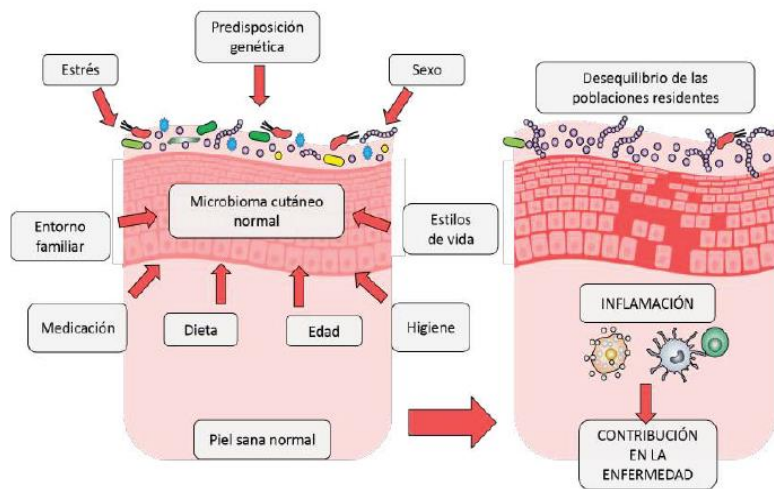
Las interacciones ocurridas en el microbioma cutáneo hace que el sistema inmune mediante miles de células participe en defensa de éste produciendo una respuesta rápida y oportuna en el momento de las disbiosis por lo cual, el microbioma cutáneo juega un papel importante en la homeostasis; protege al huésped de organismos patógenos invasores, permite la maduración del sistema inmunológico a través del acondicionamiento de millones de linfocitos T de la piel, para que respondan a organismos patógenos similares y fortalecen la respuesta inmunitaria, induciendo en los queratinocitos la expresión de péptidos antimicrobianos y la formación de bio films (Montes et al, 2019, p.177).

El microbiota de la piel se beneficia del sebo y el sudor utilizándolos como recurso de sobrevivencia, por lo que es de suma importancia mantener cantidades adecuadas, ya que una disbiosis puede provocar bajas cantidades de éste, favoreciendo la entrada de microorganismos como el *Propionibacterium* acnés. Así mismo existen poblaciones como el *Staphylococcus* que han evolucionado creando muchas estrategias de supervivencia como la halotolerancia (capacidad para soportar el alto contenido de sal en el sudor) y utilizar la urea que está presente en el sudor como fuente de nitrógeno (Montes et al, 2019, p.17).

Los factores como la edad, sexo, el uso de medicamentos, estilos de vida e higiene desempeñan un papel esencial en la alteración del microbiota de la piel. Las diferencias relacionadas con el género en la composición microbiana de la piel podrían basarse en

diferencias fisiológicas y anatómicas que influyen en las propiedades de la piel, como la producción de hormonas, la tasa de sudor, la producción de sebo, el pH de la superficie, el grosor de la piel, el crecimiento del cabello o el uso cosmético como se muestra en la figura 3. Por ejemplo, que las mujeres muestran una mayor diversidad microbiana en comparación a los hombres debido a que presentan una piel menos ácida y el uso de maquillaje (Montes et al, 2019, p.17).

**Fig. 3. Factores de riesgo.**



Nota: Montes, E, Ortiz, Z, Puma, J & Valdivia, J. 2019, p. 178.

### **Factores de riesgo que afectan la barrera epitelial del microbiota cutáneo**

Existen diversos factores que pueden llevar a una alteración del microbiota y su consecuente disbiosis, se pueden dividir principalmente en factores intrínsecos como su nombre lo dice son propios del huésped y factores extrínsecos los cuales provienen de factores ambientales en su mayoría; además se puede incluir en estos el estilo de vida y la dieta. Muchos factores (individuales, de estilo de vida, ambientales) influyen en la diversidad microbiana de nuestra piel, y los cambios en cualquiera de estas condiciones pueden resultar en alteraciones rápidas de la composición de especies dentro de la comunidad (Bíró, T, Bolla, B, Erdei, L, Kemény, L, Szabó, K & Tax, G, 2017, párr. 5).

Se han identificado varios factores que influyen en la composición del microbiota cutáneo del cuerpo humano en el espacio y el tiempo. En general, estos factores pueden dividirse en intrínsecos (huésped) y extrínsecos (ambientales) (Egert & Simmering, 2016, pp.69-70). La Tabla 1 describe los diferentes factores intrínsecos y extrínsecos los cuales dan forma a la composición del microbiota cutánea.

**Tabla 1. Factores intrínsecos y extrínsecos**

Factor	Effects/observations	References
Skin site <sup>h</sup>	Differences in physiological parameters at different skin sites significantly shape skin microbiota, leading to a higher intrapersonal than interpersonal variability	Findley et al. (2013), Grice et al. (2009)
Sex <sup>h</sup>	Skin microbiota of males and females differs significantly, presumably due to physiological and/or behavioral reasons	Fierer et al. (2008), Giacconi et al. (2009)
Early age <sup>e</sup>	Diversity of skin microbiota increases within first year of living; influence of delivery mode disappears	Capone et al. (2011)
Delivery mode <sup>e</sup>	Skin flora of newborns delivered vaginally is dominated by vaginal bacteria; cesarean section leads to skin microbiota dominated by typical skin bacteria. Implications for early infections of newborns suspected	Dominguez-Bello et al. (2010)
Personal hygiene/use of cosmetics <sup>e</sup>	Axillary cosmetics modify the microbial community and can stimulate odor-producing bacteria	Callewaert et al. (2014)
Life style/sports <sup>e</sup>	Skin to skin contact shaped skin microbiota composition of roller derby players	Meadow et al. (2013)
Hand washing <sup>e</sup>	Hand washing altered relative abundances of bacterial groups on human hands but not overall bacterial diversity	Fierer et al. (2008)
Genetic predisposition <sup>h</sup>	Mutations in the Filaggrin gene disturb the skin barrier function and are correlated with atopic dermatitis and significant changes in skin microbiota composition	McAleer and Irvine (2013)
Immune status <sup>h</sup>	Patients with primary immunodeficiencies show a significantly altered skin microbiota	Oh et al. (2013)
Skin diseases <sup>h</sup>	Most skin diseases go along with significant changes in skin microbiota composition. It is largely unclear whether this is cause or effect of the respective disease. Antibiotic treatments can sometimes alleviate disease symptoms	See paragraph 5.4.2 and studies cited therein
Underlying (non-skin) diseases <sup>h</sup>	Patients with diabetes were more likely to carry <i>S. aureus</i> even on their forearms; an altered skin microbiota might play a role in wound-infections	Redel et al. (2013)
Geography <sup>e</sup>	The microbiota of long uncontacted people might serve as a basis for a “natural” microbiota, not/less affected by industrialization	Clemente et al. (2015)

Nota: Egert, M & Simmering, R. 2016, pp. 69-70.

## **Factores intrínsecos**

### **Topografía de la piel.**

Cada individuo al poseer un tipo de piel que lo hace único conlleva a explicar que presente afecciones de la piel que lo caracterizan de otras, ya que depende de la cantidad de agentes microbianos al que ha estado expuesto desde su infancia. La topografía de la piel, con sus diversas invaginaciones y anexos, crea diferentes hábitats y, por ende, las características del microbioma residente en cada una de estas zonas son diferentes. Las glándulas sudoríparas humedecen y acidifican la piel. Las glándulas sebáceas producen el sebo y son relativamente anóxicas, por lo que favorecen el crecimiento de bacterias anaeróbicas facultativas como el *Propionibacterium acnes* (Ríos, J. 2014, p.32).

El *P. acnés* también colabora en la creación de su hábitat particular debido a que sus lipasas degradan los triglicéridos del sebo liberando ácidos grasos libres que contribuyen al pH ácido de la piel. Muchos patógenos, incluyendo el *Staphylococcus aureus* y el *Streptococcus pyogenes* son inhibidos por ese pH ácido, favoreciendo el crecimiento de los estafilococos coagulasa negativos y de las corinebacterias. En las zonas con mayor densidad de glándulas sebáceas, también se favorece el crecimiento de organismos lipofílicos como *Propionibacterium spp.* y *Malassezia spp.* Las zonas, parcialmente ocluidas como la ingle, axilas, y pliegues interdigitales tienen condiciones de mayor temperatura y humedad; mientras que el brazo y la pierna son zonas menos húmedas, por lo que albergan una menor cantidad de organismos (Ríos, J. 2014, p. 32).

### **Edad.**

Desde el nacimiento nos exponemos a microbios, ya que al pasar por el canal vaginal durante el parto el niño adquiere las diferentes bacterias comensales de su madre y esto evita que a futuro el lactante pueda tener diversas enfermedades de la piel como lo es la dermatitis atópica, el cual es un factor fundamental, ya que es importante dar a conocer el riesgo que genera la forma de nacimiento y su implicación en la piel. En cuanto a la edad, in útero nuestra piel es estéril; sin embargo, es colonizada en unos cuantos minutos luego del nacimiento. En la pubertad, debido a que las hormonas aumentan la producción de sebo, se produce un incremento en la población de bacterias lipofílicas. El sexo del hospedero también

afecta el microbioma debido a que existen diferencias en cuanto a la producción de sudor, sebo y hormonas entre hombres y mujeres (Ríos, J, 2014, p.32).

Al inicio de la pubertad diversos cambios a nivel de la comunidad bacteriana conllevan a una alteración del microbioma, por lo tanto, podría haber la posibilidad de que afectaciones como el acné son más propensas en esta etapa de la vida y sería el motivo por el cual habría que adentrarse en la información para así atacar esta afección de manera oportuna. Después de la colonización y estabilización tempranas de la piel, Streptococcaceae y otros Firmicutes, Bacteroidetes,  $\beta$  y  $\gamma$ -Proteobacteria dominan el microbioma de los niños. La composición de esta comunidad cambia durante la pubertad, cuando los eventos endocrinos provocan hiperplasia de las glándulas sebáceas y posteriormente aumentan la excreción de sebo. Las alteraciones más pronunciadas afectan a zonas donde la densidad de glándulas sebáceas es mayor (cara, hombros, pecho y espalda) (Bíró, T et al., 2017, párr.11).

### **pH de la Piel.**

Con el pH se puede medir el nivel alcalinidad o acidez del organismo, en este caso la piel; es fundamental conocer que la piel la mayoría del tiempo presenta un pH ácido y esto ayuda a fomentar que, si bacterias patógenas buscan colonizar la piel, se les dificulte debido al ácido. Generalmente se acepta que el pH normal de la superficie de la piel tiene un papel beneficioso en relación con la microflora de la piel. Un pH ácido de la piel ayuda a que la flora bacteriana residente se mantenga preservada y adherida a la piel, mientras que un ambiente alcalino promueve su dispersión de la piel y el crecimiento de bacterias patógenas. La función de barrera de la piel incluye una multitud de mecanismos y sustancias que trabajan juntas en un sistema complejo en el que la acidez de la piel juega un papel importante (Berardesca, E, Rippke, F & Weber, T, 2018, p. 88).

Un pH ácido facilita la producción de péptidos antimicrobianos naturales, regula los procesos de queratinización y descamación y atribuye a la cicatrización de heridas. La piel intacta forma una barrera confiable del cuerpo contra condiciones ambientales altamente variables y en ocasiones no fisiológicas (Berardesca, E, Rippke, F & Weber, T. 2018, p. 88). Varias proteínas y lípidos con actividad antimicrobiana contribuyen a la función de barrera de la piel como parte del sistema inmunológico innato. Incluyen ácidos grasos libres, proteínas epidérmicas como catelicidinas y defensinas y dermicidina del sudor.

Curiosamente, la actividad de las enzimas implicadas en el procesamiento de lípidos extracelulares como las glucocerebrosidasas y fosfolipasas, así como la potencia antimicrobiana de los lípidos resultantes y los péptidos mencionados es óptima a un pH ácido (Berardesca, E, Rippke, F & Weber, T. 2018, p. 88).

### **Factores extrínsecos**

#### **Factores ambientales.**

Dependiendo del lugar donde se vive y el tipo de clima, además el calor o si por el contrario el ambiente es húmedo; son factores que podrían llegar a generar afecciones en la piel, a su vez alterando el microbiota; ya que exponerse al sol seca la piel, pero por otro lado conlleva a producir un aumento de sebo y por lo tanto, empeorar el acné. Factores ambientales como la temperatura y la humedad también afectan la composición del microbioma. Condiciones de alta temperatura y humedad se asocian a una mayor cantidad de bacterias (Ríos, J, 2014, p.32).

El entorno ambiental al que se exponen las personas puede provocar cambios en el microbiota, ya que vivir en un ambiente rural lleva a una mayor exposición de bacterias del suelo, como por ejemplo los agricultores a diferencia de una persona que vive en la ciudad. La cantidad de exposición frente a la oclusión de las zonas del cuerpo, el grado de uso de detergente, la aplicación de lociones o productos cosméticos, la ocupación y dónde vive todo esto alteran drásticamente los entornos de la superficie. Por tanto, el microbioma se verá influido por la estructura y composición de la epidermis, así como por los comportamientos individuales que dictan la naturaleza total de este entorno. Por lo tanto, la ubicación de la piel en la interfaz con el mundo exterior la hace más sujeta a las influencias ambientales que afectarán al microbiota (Gallo, R & Sanford, J, 2013, p.371).

“En general, el contacto físico entre la piel y el entorno influye en el microbioma de la piel, ya que los objetos tocados comparten comunidades bacterianas, también conocidas como "perfiles bacterianos"” (Agner, T, Clausen, M & Nørreslet, L. 2020, párr. 9). Se ha visto relacionado también que se pueden adquirir microorganismos al tener contacto con diferentes superficies, entre ellas dispositivos tecnológicos de otras personas o el simple

hecho de abrir el llavín de una puerta, que podrían o no afectar el microbiota normal del individuo.

Las personas también transfieren comunidades microbianas a través de superficies interiores, y se ha demostrado que las firmas de microbiomas de dispositivos como los teléfonos móviles reflejan fielmente las de sus propietarios. Otros factores, como la temperatura ambiente, la ventilación, la coocupación, la humedad, el contacto ambiental, la calidad del aire y la luz solar (ultravioleta) también pueden contribuir a la variación individual y geográfica de la colonización de la piel (Burks, W et al, 2017, p.8).

Las diferencias en el perfil de enfermedades de la piel en las áreas tropicales, incluida la menor prevalencia del eccema que en los países templados, sugiere que los estudios geográficos comparativos del microbiota cutáneo podrían identificar factores protectores específicos que podrían traducirse con fines terapéuticos. El microbioma de la piel parece tener una mayor variabilidad a lo largo del tiempo que el intestino, lo que sugiere que esto puede modificarse más fácilmente por exposiciones ambientales. Esto se ha demostrado con el contacto personal (incluso en actividades deportivas) o cambios en el entorno, como las expediciones a la Antártida e incluso los viajes espaciales de los astronautas. También sugiere la posibilidad de modificar la intervención como vías preventivas o terapéuticas (Burks, W et al, 2017, p.8).

### **Exposición a Rayos Ultravioleta**

Cada día desde que amanece, la piel se expone a los rayos UV, exponerse al sol no solo significa salir de casa y estar al aire libre, sino que también estar dentro de la casa donde logre entrar la luz del sol promueve también la exposición, por lo tanto, es fundamental el uso de bloqueador solar dentro y fuera de la casa, ya que la radiación, además de provocar cáncer de piel, también es coadyuvante de alteraciones en el microbiota. Gran parte del microbioma de la piel en los lugares del cuerpo expuestos al sol está directamente expuesto a los rayos UV-R solares, ya sea por completo o durante gran parte de su ciclo de vida. La UV-R puede imponer un cambio intenso en la especie microbiana y su composición genotípica en los sitios expuestos, dependiendo del tiempo de exposición y la intensidad de la UV-R (Byrne, S, Patra, V & Wolf, P, 2016, p. 5).

Algunas bacterias y hongos muestran una tolerancia selectiva a los rayos UV-R durante parte de sus ciclos de vida y, a menudo, son vulnerables a los efectos de los rayos UV durante la esporulación, la difusión y otros procesos como la infección. Uno de los principales efectos de los rayos UV-R en los microbios es el daño del ADN, que puede resultar en un aumento de la variación genética o puede alterar el paisaje de las comunidades microbianas, alterando así el microbioma sano. También observaron la disminución de la producción de porfirinas por *P. acnés*, a dosis inferiores a 20 mJ / cm<sup>2</sup> de UV-B. Esto indica que *P. acnés* responde a los rayos UV-B incluso antes de que se pueda detectar una lesión cutánea significativa (Byrne, S, Patra, V & Wolf, P, 2016, p. 5).

### **Estilo de vida y nivel socioeconómico.**

Factores como el estilo de vida e incluso el nivel socioeconómico pueden llegar a afectar directamente el microbiota cutáneo; tener un bajo nivel económico impide el acceso a información del cuidado de la piel o un inadecuado uso de cremas que podrían afectar la piel. Los hábitos individuales junto con las propiedades del entorno circundante son determinantes importantes para la composición del microbiota de la piel humana. Los estilos de vida occidentalizados han reducido claramente la carga microbiana y la diversidad en nuestro entorno. Los estudios epidemiológicos de finales del siglo XX revelaron que los cambios que se produjeron después de la revolución industrial, incluida la higiene personal y doméstica, así como la disminución del tamaño de la familia, provocaron un enorme aumento de la prevalencia de enfermedades atópicas (Bíró, T et al, 2017, párr,16).

Las diferencias socioeconómicas y de estilo de vida descritas anteriormente también deben tenerse en cuenta al comparar poblaciones geográficamente distintas. Es difícil evaluar cuán sustancial es el impacto de las diferencias ambientales en la composición del microbioma de la piel, ya que dicha comparación debería incluir, por ejemplo, poblaciones igualmente modernizadas que exhiban un estilo de vida muy similar. Una investigación comparó grupos que vivían en dos estados de Estados Unidos, Colorado y Nueva York. Aunque era probable que las diferencias socioeconómicas fueran pequeñas, se observaron alteraciones sutiles en la composición del microbioma, lo que sugiere que los factores geográficos y climáticos también pueden tener algún efecto (Bíró, T, et al, 2017, párr.21).

Adicional a lo expuesto en el párrafo anterior, Dimitriu, P, Hillebrand, G, Iker, B, Leung, H, Malik, K & Mohn, W, (2019) mencionan que:

Es posible que factores extrínsecos independientes de la edad, incluidos los medicamentos y el estilo de vida, estén asociados con cambios en el microbioma de la piel. Es bien sabido que las personas mayores con frecuencia están predispuestas al desarrollo de afecciones inflamatorias, y esto puede facilitar la colonización por taxones microbianos específicos. Además, el panorama químico de la piel puede verse fuertemente afectado por los productos para el cuidado de la piel y limpiadores: ciertos compuestos presentes en estos productos también pueden contribuir a la variación del microbioma de la piel, particularmente, si la exposición repetida tiene un impacto acumulativo en las propiedades de la piel (p. 2).

Las afectaciones en la piel pueden verse influenciadas por factores desencadenantes a los cuales el individuo se expone o consume, en este caso el uso de cosméticos puede llegar a ser abrasivos para todo tipo de piel, ya que contienen en su mayoría compuestos sintéticos en el cual una piel sensible puede verse afectada y por lo tanto llega a fomentar la disbiosis cutánea, siendo consecuencia de la aparición de las dermatosis como acné.

Las personas que mantienen estilos de vida tradicionales no occidentalizados tienen una mayor frecuencia de microbios del suelo que se encuentran en sus manos. Las diferencias en el microbiota cutáneo de los adultos rurales en comparación con los urbanos sugieren que las ciudades contemporáneas y los hábitos de vida están separando a los humanos de las exposiciones microbianas en el entorno externo con el que evolucionaron. Como se señaló en una Declaración de consenso de la Organización Mundial de Alergias: “La pérdida de biodiversidad conduce a una interacción reducida entre la microbiota ambiental y humana. Esto, a su vez, puede conducir a una disfunción inmunológica y mecanismos de tolerancia alterados en los seres humanos” (Burks, W et al, 2017, p.9).

### **Productos cosméticos**

Diversos componentes de productos para el cuidado de la piel, cosméticos, jabones y demás podrían producir alteraciones en el microbiota y por tanto llevar a reacciones inflamatorias como acné o rosácea, por esto es fundamental ayudar a la población con estas

afecciones, promoviendo qué productos usar y cuáles son adecuados para su tipo de piel y así evitar a futuro mayores alteraciones del microbiota. Los cosméticos de hidratación de la piel son muy populares entre una gran parte de la población. Se utilizan a diario para prevenir la sequedad y mantener una piel tersa y sana. El efecto de los cosméticos de hidratación sobre el microbioma de la piel del rostro, específicamente en las mejillas, fue evaluado por Lee et al. en 30 voluntarios con tipos de piel seca a hidratada (Gross, A, Mizrahi, B & Moskovicz, V, 2020, p.7).

El set de hidratación básico incluyó cuatro productos cosméticos, que se aplicaron secuencialmente después del lavado facial, dos veces al día, durante cuatro semanas: un suavizante, una loción, una esencia y una crema. El uso de estos productos resultó en un aumento significativo de la diversidad bacteriana, independientemente del nivel de hidratación de la piel del rostro. En cuanto a la composición bacteriana, las comunidades encontradas en ambos tipos de piel fueron diferentes antes y después del uso cosmético para todos los participantes: la variabilidad se relacionó más con las diferencias interpersonales que con el nivel de hidratación de la piel (Gross, A, Mizrahi, B & Moskovicz, V, 2020, p.7).

Vale la pena señalar que la abundancia relativa de *Propionibacterium*, uno de los géneros de bacterias cutáneas más predominantes, difirió significativamente entre individuos con diferentes niveles de hidratación cutánea. Los sujetos con piel muy hidratada mostraron una mayor abundancia de *Propionibacterium* que aquellos con baja hidratación. Además, su abundancia disminuyó significativamente con el uso cosmético, especialmente entre el grupo de alta hidratación. *Propionibacterium* contiene comensales cutáneos lipofílicos que suelen encontrarse en áreas cutáneas ricas en sebo como la cabeza, el pecho y la espalda. El uso cosmético promueve un aumento de los niveles de hidratación, lo que resulta en una caída en el contenido de sebo, lo que posiblemente podría explicar la disminución de abundancia de *propionibacterium* (Gross, A, Mizrahi, B & Moskovicz, V, 2020, p.7).

### **Antibióticos**

El uso de medicamentos antibióticos ha tenido un gran auge a lo largo de los años para combatir las diferentes dermatosis, sin embargo, como todo medicamento, está claro que poseen efectos secundarios que podrían afectar a largo plazo y producir un efecto rebote en la piel de los pacientes afectados; lo cual hace de estos medicamentos un factor principal

en alterar el microbiota de la piel. Los agentes antimicrobianos se utilizan con la intención de evitar o reducir las infecciones causadas por microorganismos. Sin embargo, la creciente evidencia de la relevancia del microbioma para la fisiología y la salud humanas ha llevado a un cambio de paradigma: los microbios y la colonización bacteriana ya no se perciben estrictamente como amenazas, sino que dependen de las circunstancias (Gross, A, Mizrahi, B & Moskovicz, V, 2020, p.9).

Como resultado, los efectos de la ingesta de antimicrobianos no específicos en las comunidades bacterianas residentes ahora se están reconsiderando, ya que también afectan a los miembros comensales benéficos. Como ejemplo de la dualidad de bacterias comensales-patógenas, *S. epidermidis* y *C. acnés* se han indicado como agentes causantes del acné y, a la inversa, como bacterias residentes que inhiben el crecimiento de bacterias patógenas y reducen el riesgo de desarrollo de enfermedades. No obstante, las opciones de tratamiento actuales para el acné incluyen antibióticos y agentes comedolíticos y antiinflamatorios diseñados para atacar el componente bacteriano de la enfermedad (Gross, A, Mizrahi, B & Moskovicz, V, 2020, p.9).

En un estudio de investigación reciente, se analizó la composición microbiana de la piel de individuos que padecían acné antes y después de cuatro semanas de administración oral de minociclina. La administración de antibióticos provocó una disminución en la variedad de especies bacterianas de la piel: disminuyó la abundancia relativa de *Cutibacterium*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Lactobacillus* y *Porphyromonas*, y solo *Porphyromonas* pudo recuperar sus niveles basales ocho semanas después de la interrupción del tratamiento con minociclina. Estos resultados apoyan la hipótesis de que el tratamiento con antibióticos sistémicos puede afectar negativamente la salud de la piel al reducir la abundancia de bacterias protectoras, como *Lactobacillus*, que se sabe que suprime las infecciones por *S. aureus*, la dermatitis atópica y el acné (Gross, A, Mizrahi, B & Moskovicz, V, 2020, p.9).

### **Lavado de manos**

El lavado de manos es un acto fundamental para la salud de la piel y evitar diferentes enfermedades, pero se ha visto que puede provocar una importante disbiosis. El uso de jabones y antisépticos en las manos, diferentes especies de bacterias se modifican

dependiendo de la frecuencia del lavado de manos; en particular, las bacterias pertenecientes a los taxones *Propionibacterium*, *Neisseria*, *Burkholderiales* y *Pasteurellaceae* son relativamente más abundantes cuando el tiempo transcurrido desde el último lavado es mayor de cuatro horas, mientras que otras bacterias de los grupos *Staphylococcaceae*, *Streptococcaceae* y *Lactobacillaceae* presentan el patrón opuesto y son relativamente más abundantes en las manos recientemente lavadas. Aunque el lavado de manos altera la composición, no afecta las concentraciones globales de diversidad bacteriana, ni elimina la mayoría de los taxones de bacterias que se encuentran en la superficie de la piel (Morales, C & Patiño, L, 2013, p. 155).

### **Exposición al tabaco**

Los efectos del humo de tabaco también se han visto relacionados, ya que afectan la barrera epitelial y como consecuencia el microbiota normal de la piel, el sistema inmunológico y produciendo a la vez diferentes dermatosis. La exposición al tabaco, incluido el tabaquismo de cigarrillos y puros, sigue siendo un importante problema de salud mundial. La exposición al humo afecta tanto a la inmunidad humoral como celular, causa daño oxidativo y reduce la función de barrera de la piel, tiene un efecto irritante en la piel. La legislación sobre ambientes libres de humo ha contribuido a reducir las tasas de visitas al hospital relacionadas con el asma. Sin embargo, se han encontrado resultados contradictorios entre los numerosos estudios epidemiológicos que investigan si la exposición al tabaco está asociada con la Dermatitis atópica (Kantor, R & Silverberg, J, 2017, párr. 35).

### **Obesidad**

Otro factor importante que se ha visto relacionado es la obesidad, provocada en su mayoría por la dieta, pero también por la genética, todo este conjunto de factores conlleva a causar afectaciones en la barrera de la piel. Varios cambios en la integridad de la barrera se han relacionado con la obesidad, como la xerosis y la pérdida de agua transepidérmica alterada (TEWL). La xerosis es una característica común en pacientes con obesidad mórbida relacionada con los cambios de hidratación del estrato córneo (SC). En un estudio transversal de 1300 pacientes, se estudió la humedad SC mediante la evaluación de la capacitancia de la piel, y en este estudio, se encontró que la obesidad afectaba significativamente la humedad SC. Sin embargo, los datos presentados en algunos estudios disponibles sobre las mediciones

iniciales de TEWL en pacientes obesos fueron variables (Castillo, D, Hirt, P, Keri, J & Yosipovitch, G. 2019, p. 1038).

Loffler et al encontraron TEWL más alto en pacientes obesos; este hallazgo podría estar relacionado con la sudoración profusa que se observa comúnmente en esta población. También se encontró un aumento de TEWL en un estudio con niños obesos. Por el contrario, un estudio demostró que la TEWL era menor en pacientes obesos, lo que sugiere una menor permeabilidad de la piel a la pérdida de agua por evaporación. Los autores atribuyeron este hallazgo al papel de las adipocinas y la leptina. Las adipocinas inducen el reemplazo del SC y mejoran la activación de los queratinocitos. La leptina, una hormona producida predominantemente por los adipocitos que inhibe el hambre, es un factor mitógeno para los queratinocitos, que también promueve la proliferación de fibroblastos *in vitro* y la síntesis de colágeno a través del transductor de señal y el activador de la fosforilación de la transcripción (Castillo, D et al, 2019, p. 1038).

Monteiro Rodrigues et al., encontraron que el aumento de peso provoca cambios cutáneos fisiológicos adaptativos. Los individuos con peso saludable y obesidad mórbida presentaron valores de TEWL más altos que los individuos con sobrepeso y obesidad de clase I y II, lo que también se tradujo en niveles más bajos de hidratación epidérmica. Sin embargo, es posible que TEWL no refleje con precisión la función de barrera cutánea. Es necesario realizar más estudios para dilucidar mejor el papel de la obesidad en el deterioro o mejora de la función de barrera de la piel (Castillo, D et al, 2019, p.1038).

### **Mascotas.**

En todas las familias siempre se van a encontrar mascotas, en su mayoría perros o gatos, como todos igual tienen microorganismos en sus pelajes, por lo tanto, al tener contacto con ellos va a haber una transmisión que puede ser perjudicial ya que alteran el microbiota del individuo. Los datos emergentes indican que las mascotas contribuyen al contenido microbiano del entorno doméstico y también alteran el microbioma intestinal en maduración durante la infancia, un proceso conocido por dar forma al sistema inmunológico en desarrollo, incluido el desarrollo de atopia y la producción general de IgE. Las mascotas domésticas de interior se han relacionado constantemente con un entorno microbiano doméstico alterado mediante evaluaciones del contenido microbiano en el polvo doméstico

aspirado o en las superficies del hogar, lo que puede tener un impacto en el desarrollo microbiológico o inmunológico de los niños (Johnson, C, Kim, H, Sitarik, A, Woodcroft, K, & Zoratti, E, 2019, p. 22).

Las alteraciones microbianas reportadas se han relacionado con el cuidado de mascotas en general, y específicamente con perros y gatos. El impacto de las mascotas de interior con pelo en los microbios ambientales se ha demostrado mediante la evaluación de métricas de la comunidad, como la riqueza y diversidad microbiana y / o mediante un análisis de composición que compara la abundancia relativa de tipos específicos de bacterias y hongos. Parece que una vez que se introduce un perro en un hogar, nuevos taxones raros se vuelven rápidamente detectables en el polvo doméstico con grandes cambios de abundancia relativa en la composición microbiana que se observan en un año (Johnson, C, Kim, H, Sitarik, A, Woodcroft, K, & Zoratti, E, 2019, p. 22).

### **Quimioterapia**

Diferentes tipos de agentes quimioterapéuticos se han visto relacionados en afectación de la barrera de la piel y por lo tanto producen como consecuencia diferentes dermatosis. Lo que ayuda a promover que en el futuro sea fundamental la cooperación de oncólogos y dermatólogos para visualizar los efectos secundarios de los pacientes tratados con quimioterapia y atacarlos. Los inhibidores de la transducción de señales, en particular los antagonistas del Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), son una nueva clase de agentes quimioterápicos, cuyos efectos secundarios resultan en la práctica clínica dermatológica (Bianca, D et al, 2012, p. 4).

El efecto tóxico cutáneo más frecuentemente descrito derivado de estos fármacos es la erupción folicular pápulo-pustulosa, que se define como una forma de acné ya que afecta sobre todo las zonas seboreicas del rostro, cuero cabelludo y pecho y con menor frecuencia las extremidades y la espalda. Esta erupción aparece durante las dos primeras semanas de tratamiento, acompañada de un prurito extremadamente irritante y puede complicarse por sobreinfecciones bacterianas, aunque de corta duración. Su característica peculiar es la asociación de una enfermedad típica de las glándulas sebáceas con una marcada xerosis, lo que indica que el principal factor patogénico no son los anexos cutáneos sino el propio queratinocito (Bianca, D et al, 2012, p. 4).

El receptor de EGFR se expresa en la capa basal de la epidermis y promueve la diferenciación de queratinocitos y células foliculares. Además, los inhibidores de EGFR inhiben no solo el EGFR cuando se sobre expresa en las células tumorales, sino también el receptor presente en las células normales de la epidermis. La inhibición de EGFR en piel normal provoca alteraciones del crecimiento y migración de los queratinocitos que, junto con reacciones inflamatorias, conducen a xerosis y erupción cutánea papulopustolar (Bianca, D et al 2012, p. 4).

Los factores que afectan el microbiota la mayoría son reiterados en los diferentes artículos expuestos anteriormente, entre ellos, la edad, estilo de vida, exposición ambiental, uso de productos cosméticos, clima, tipo de ropa, consumo de medicamentos, el lugar donde se vive, e incluso tener una mascota, pueden llegar a alterar positivamente, pero en su mayoría de manera negativa el microbiota y su consecuente disbiosis. Por tanto, esto permite que se realicen exhaustivas investigaciones del por qué algunas personas tienen alteraciones de la piel y otras no; lo cual es fundamental conocer los diversos factores y notar cual es el más llamativo del paciente que podría ser el causante de su alteración.

### **Acné vulgar**

En el presente apartado se describirán las diferentes dermatosis, primeramente, el acné, es una enfermedad muy común que inicia desde edades tempranas y sin el tratamiento oportuno podría generar severas consecuencias como cicatrices y así afectar la autoestima del paciente. El acné vulgar es un trastorno autolimitado de la unidad pilosebácea, que se observa principalmente, en adolescentes. La mayor parte de los casos de acné se presentan con una variedad polimórfica de lesiones, que consisten en comedones, pápulas, pústulas y nódulos. Aunque la evolución del acné puede ser autolimitada, las secuelas pueden durar toda la vida, con formación de cicatrices hipertróficas o en forma de hoyos (Graber, E, Strauss, J, Thiboutot, D & Zaenglein, A, 2009, p. 690).

Esta enfermedad es una de las dermatosis más frecuentes en todo el mundo y puede tener diferentes factores causales. El acné vulgar es una enfermedad multifactorial en la que la lesión esencial consiste en la impactación y distensión de la unidad pilosebácea, que se acompaña de descamación y proliferación inadecuada de los queratinocitos. El complejo

pilosebáceo es un órgano andrógeno sensible, lo que explica que sea precisamente durante la pubertad cuando los comedones se hagan clínicamente aparentes (Luque, A. 2005, p. 77).

### **Epidemiología**

El acné vulgar es la enfermedad cutánea más común y afecta del 85 al 100% de la población en algún momento de la vida. Se caracteriza por lesiones que resultan de la acción de hormonas sobre las glándulas sebáceas de la piel, afectando las áreas con mayor densidad de folículos sebáceos. Suele comenzar en la pubertad, con el pico de incidencia en adolescentes entre 14 y 17 años y chicos entre 16 y 19 años. La duración de la enfermedad es variable, pudiendo persistir hasta la edad adulta en el 50% de las personas afectadas, pudiendo, en algunos casos, dejar secuelas (da Costa, F, Da Silva, A & Moreira, M, 2014, p. 55).

Afecta a ambos sexos, siendo más grave y prevalente en el sexo masculino. Es una enfermedad crónica del folículo pilosebáceo, cuya fisiopatología es compleja y no se comprende del todo. Aunque el acné no se asocia a situaciones de morbilidad severa, discapacidad física o mortalidad, tiene importantes repercusiones físicas (cicatrices), psicológicas (baja autoestima, inhibición social, depresión y ansiedad) y sociales (desempleo), que pueden ser minimizados con un tratamiento temprano y adecuado. En los adolescentes tiene un efecto negativo mayor que enfermedades como el asma y la epilepsia. Este trastorno a menudo se ve como un proceso de desarrollo normal y como un problema menor por los padres, lo que lleva a un retraso en la búsqueda de ayuda. (da Costa, F, Da Silva, A & Moreira, M, 2014, p. 55).

Gómez, G & Molina, W, 2012 añaden que:

Esta entidad afecta principalmente a la gente joven; tiene una incidencia de 35 a 80% entre los 12 y 24 años. Los factores involucrados en la patogenia del acné son: la producción de sebo por las glándulas sebáceas; la colonización folicular por *P. acnés*; la alteración en el proceso de queratinización folicular y la liberación de mediadores de la inflamación a la piel. El acné es una enfermedad de gran impacto psicológico y social, en el que se pueden presentar ansiedad, depresión o aislamiento social, por lo que la tendencia actual

es iniciar el tratamiento lo más temprano posible para evitar las cicatrices físicas y psicológicas (p. 91).

Lo expresado anteriormente documenta que la afectación del acné es muy frecuente en población joven, ya que entre las edades descritas se denota un incremento en la cantidad de sebo y esto conlleva a la aparición de esta patología, es fundamental tratarla a tiempo ya que al ser personas adolescentes en su mayoría las que la presentan, hace que genere un impacto a nivel personal, desencadenando trastornos psicológicos ya que se sienten estigmatizados por la sociedad y presentan una baja autoestima.

Desde mediados hasta finales del siglo XX, la mayoría de los estudios epidemiológicos sobre el acné se realizaron en los EE. UU. y el Reino Unido. El mayor de ellos fue un estudio poblacional de más de 20000 estadounidenses cuyo acné fue evaluado por dermatólogos o residentes. Se realizaron estudios más pequeños similares en el Reino Unido con aproximadamente una décima parte del tamaño de la muestra. Los estudios de esa época demostraron que la edad de máxima incidencia del acné era la adolescencia, con una reducción progresiva de la prevalencia con el aumento de la edad (Bhate, K & Tan, J, 2015, párr.6).

Los pacientes masculinos se vieron afectados con mayor frecuencia, particularmente con formas más graves de acné. Los estudios seminales sobre la maduración adolescente y el acné incluyeron estudios longitudinales en escolares estadounidenses. Estos mostraron que la prevalencia y la gravedad del acné aumentaron con la maduración puberal y que el acné comedonal predominó en los preadolescentes, con un aumento del acné inflamatorio que se desarrolló durante la adolescencia (Bhate, K & Tan, J, 2015, párr. 6).

Existe un perfil de edad claro para la frecuencia del acné. La mayoría de los estudios informan que casi todos los adolescentes experimentan algún tipo de acné. Los hombres suelen verse afectados con más frecuencia y, a veces, de forma más grave que las mujeres. Las estimaciones de prevalencia en adultos basadas en investigaciones clínicas son raras. Según el estudio NHANES de Estados Unidos, que se basa en datos de 8.328 personas, se

estima que el 29,9% de las mujeres y el 31,7% de los hombres tienen algunas formas de acné (Kahl, C, Rzany, B, & Schäfer, T, 2010, p. 4).

Esto está respaldado por otras investigaciones. En el estudio de Lambeth en Londres, el 13,8% de los jóvenes de 15 a 24 años tenían formas de acné de moderadas a graves. Según otro estudio en inglés, la prevalencia entre las personas de 18 a 70 años es significativamente mayor: 91% para las mujeres y 95% para los hombres. En este estudio se debe considerar el hecho de que aquí se examinó la población trabajadora y se demostró que la prevalencia del acné depende de la situación laboral (Kahl, C, Rzany, B, & Schäfer, T, 2010, p. 4).

Como parte de un estudio epidemiológico basado en la población en Hamburgo, se examinaron clínicamente 896 habitantes de entre 1 y 87 años (mediana de 42 años). El acné se diagnosticó en un total de 26,8%, y esto ocurrió significativamente con más frecuencia en hombres (29,9%) que en mujeres (23,7%). La prevalencia del acné mostró una tendencia de edad significativa y alcanzó su punto máximo entre las edades de 14 y 29 años. El acné se presentó significativamente antes en las niñas (mediana 13 años) que en los niños (mediana 14 años) ( $p = 0,015$ ). Hay incluso menos estudios disponibles sobre la incidencia o el curso del acné. Se cree que el acné puede persistir más allá de los 20 años hasta en un 20% de los casos (Kahl, C, Rzany, B, & Schäfer, T, 2010, p. 4).

Además, la dieta se ha visto relacionado como un factor desencadenante del acné, el consumo de diversos alimentos entre ellos la leche o el chocolate que son altos en grasa, son un componente causal del acné. Recientemente, ha habido un aumento en los estudios que brindan una mayor comprensión, con varios estudios que investigan el índice glucémico (IG) y la dieta y su relación con el acné vulgar, aunque una revisión sistemática de estos estudios mostró que la relación no es concluyente. Más recientemente, se ha hecho hincapié en los posibles mecanismos a través de los cuales los alimentos con un IG alto podrían afectar la patogenia real de una lesión de acné (Bhate, K & Tan, J, 2015, párr. 34).

Se llevó a cabo un ensayo de intervención dietética de 32 personas con acné, aleatorizadas a una dieta de IG bajo o un grupo de control (instruido para comer una dieta rica en carbohidratos), durante 10 semanas. Se observó una mejoría subjetiva y objetiva en ambos grupos, con una mejoría mayor en el grupo de intervención: una disminución del 70,9% en el recuento medio de lesiones inflamatorias en comparación con el valor inicial.

Además, el tamaño de las glándulas sebáceas se redujo en el grupo de dieta de IG bajo, lo que indica una actividad disminuida y niveles más bajos de producción de sebo, siendo la seborrea una característica del acné vulgar (Bhate, K & Tan, J, 2015, párr.35).

La asociación entre el acné y el consumo de lácteos ha sido objeto de estudios más amplios. Un estudio de casos y controles de 4 meses demostró que las personas con acné tenían una dieta con una carga IG más alta y consumían mayores cantidades de leche y helado en comparación con los controles. En un estudio de casos y controles separado de 205 casos y 358 controles, se corroboró aún más la asociación del acné con el consumo de lácteos. Aquellos que consumieron tres o más porciones de leche por semana tuvieron una correlación positiva con la incidencia de acné, aunque no está claro exactamente cuánta leche había por porción (Bhate, K & Tan, J, 2015, párr.36).

El papel del chocolate en el acné sigue siendo controvertido. Un estudio de laboratorio que utilizó las células sanguíneas periféricas de siete personas mostró que el consumo de chocolate (50 g durante 4 días) preparó estas células para liberar más citoquinas inflamatorias interleucina (IL) -1 $\beta$  e IL-10 tras la estimulación con *P. acnés*. Esto sugiere que la patogenia del acné podría involucrar una interacción compleja que involucre no solo a *P. acnés* sino también a factores dietéticos, incluido el chocolate o uno de sus componentes (Bhate, K & Tan, J, 2015, párr.37).

Ha habido un gran interés en los posibles mecanismos por los cuales los alimentos pueden afectar el acné, en particular la participación de la vía de señalización insulina / IGF-1. Se sugiere que existe un proceso complejo de activación de esta vía inducida por los alimentos, que finalmente desencadena efectos acnegénicos como la lipogénesis de las glándulas sebáceas. La hiperinsulinemia, secundaria a una dieta con IG alto, aumenta la proporción de IGF-1 con respecto a la proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina, mejorando así los efectos de IGF-1 (Bhate, K & Tan, J, 2015, párr.38).

### **Genética**

Factores genéticos también participan en la patología del acné, por lo tanto, hay antecedentes de acné en la familia muy probablemente un porcentaje muy alto de sus descendientes lo herede, así como los gemelos. Los estudios sobre gemelos muestran que, en los gemelos homocigotos, el 97,9% de los hermanos adquieren la enfermedad de forma

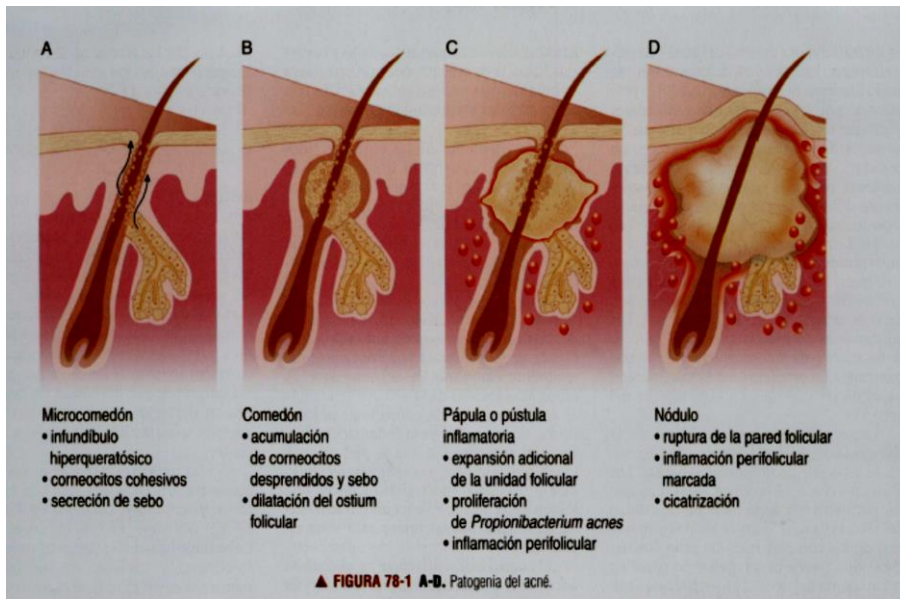
concomitante, en contraste con los gemelos heterocigotos, para quienes este porcentaje es del 45,8%. El grado de gravedad del acné no parece ser comparable entre los gemelos en contraste con la producción de sebo. En un gran estudio de gemelos con 458 gemelos homocigotos y 1099 gemelos heterocigotos, el 81% (IC del 95%, 73-87%) de la variación de la enfermedad podría atribuirse a factores genéticos y, en consecuencia, solo el 19% a influencias ambientales (Kahl, C, Rzany, B, & Schäfer, T, 2010, p. 5).

Los factores de riesgo y los genes asociados con el pronóstico del acné siguen sin estar claros. Un gran estudio de estudiantes universitarios chinos encontró que el acné tiene una heredabilidad del 78% en familiares de primer grado y otros estudios basados en la población han coincidido. El acné ocurre antes y es más severo en aquellos con antecedentes familiares positivos. Más recientemente, un estudio prospectivo de gemelos que comparó gemelos monocigóticos y dicigóticos encontró que la gravedad del acné estaba determinada genéticamente, aunque el bajo poder estadístico del estudio no pudo descartar la influencia de factores ambientales adicionales (Bhate, K & Williams, H, 2013, p. 476).

### **Fisiopatología**

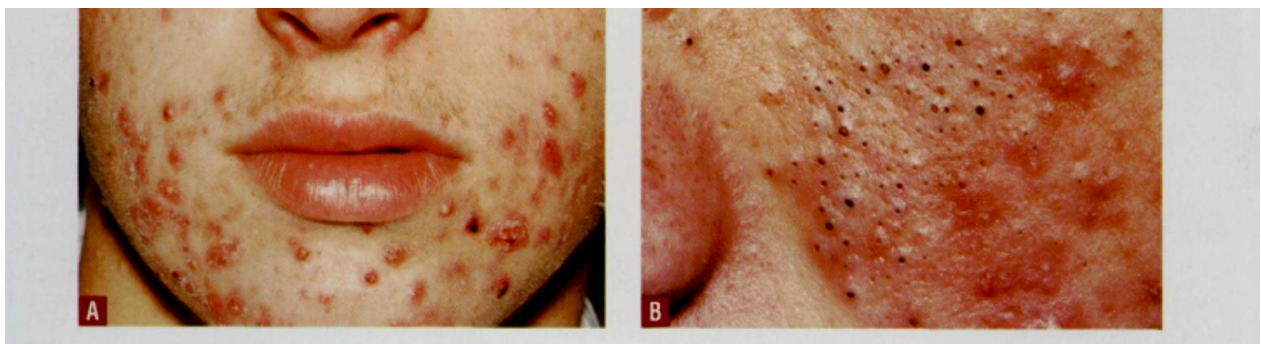
La fisiopatología del acné se divide en una manera amplia, explicándose en cuatro fases que conllevan al final a generar lo que son los comedones, pápulas, pústulas y nódulos, cada uno con su respectiva severidad. Las lesiones comienzan cuando los queratinocitos que recubren el folículo piloso se descaman creando una microcomedona. En la pubertad, el aumento de la producción de sebo crea un entorno que puede sustentar la colonización de *Propionibacterium acnes*. A medida que *P. acnes* prolifera, se producen mediadores inflamatorios y quimiotácticos, que a su vez impulsan los procesos inflamatorios (Bhate, K & Williams, H, 2013, p. 474).

La patogenia del acné presenta múltiples facetas, aunque se han identificado cuatro etapas básicas. Estos elementos clave que se ilustran en la Fig. 4, son: A) hiper proliferación epidérmica folicular, B) exceso de producción de sebo, C) inflamación y D) presencia y actividad de *Propionibacterium acnes* (Graber, E et al 2009, p.690).

**Fig. 4. Evolución de erupciones acneiformes**

Nota: Graber, E, Strauss, J, Thiboutot, D & Zaenglein, A, 2009, p. 691

La hiperproliferación epidérmica folicular produce la formación de la lesión primaria del acné, el micro comedón. El epitelio del folículo piloso superior, el infundíbulo se torna hiperqueratósico, con un aumento de la cohesión de los queratinocitos. Las células en exceso y su adherencia producen un tapón de orificio (ostium) folicular. Este tapón causa, entonces, concreciones retrógradas de queratina, sebo y bacterias que se acumulan en el folículo. Estas concreciones aglomeradas causan la dilatación del folículo piloso superior, produciendo un micro comedón, como se muestra en la figura 5 (Gaber, E et al 2009, p. 690).

**Fig. 5. Comedones abiertos, pápulas y pústulas**

Nota: Graber, E, Strauss, J, Thiboutot, D & Zaenglein, A, 2009, p. 693.

La segunda característica clave en la patogenia del acné es la producción excesiva de sebo por las glándulas sebáceas. Los pacientes con acné producen más sebo que los pacientes sin acné, aunque la calidad del sebo es la misma entre los dos grupos. Uno de los componentes del sebo, los triglicéridos, puede desempeñar un papel en la patogenia del acné. Los triglicéridos son degradados en ácidos grasos libres por la bacteria *P. acnés*, componente normal de la flora de la unidad pilosebácea. Estos ácidos grasos libres promueven una agregación y colonización bacteriana adicional de *P. acnés*, incitan la inflamación y pueden ser comedogénicos, la figura 6 ilustra el acné nodular y pustular (Graber, E et al, 2009, p. 692).

**Fig. 6. Acné nodular y pustular.**



Nota: Graber, E, Strauss, J, Thiboutot, D & Zaenglein, A, 2009, p. 694.

Al principio se pensó que la inflamación era la continuación de la formación del comedón, pero existen nuevas evidencias de que la inflamación dérmica precede realmente a la formación del comedón. Las biopsias obtenidas de la piel con tendencia al acné, pero libre de comedones demostraron un aumento de la inflamación dérmica en comparación con la piel normal. Las biopsias de los comedones recientemente formados mostraron inclusive una inflamación mayor. Se requieren aún más estudios para aclarar mejor esta serie de eventos (Graber, E et al 2009, p. 692).

El cuarto elemento clave en el acné, la bacteria *P. acnés*, desempeña también un papel activo en el proceso de la inflamación. *P. acnés* es una bacteria gran positiva, anaeróbica y

micro aeróbica, que se encuentra en el folículo sebáceo. Los adolescentes con acné tienen mayores concentraciones de *P. acnés* comparados con los controles que no presentan acné. Sin embargo, no existe correlación entre el número neto de organismos *P. acnés* presentes en un folículo sebáceo y la severidad del acné, como es el caso de la figura 7 que representa el acné nodular (Graber et al 2009, p. 692).

**Fig. 7. Acné nodular.**



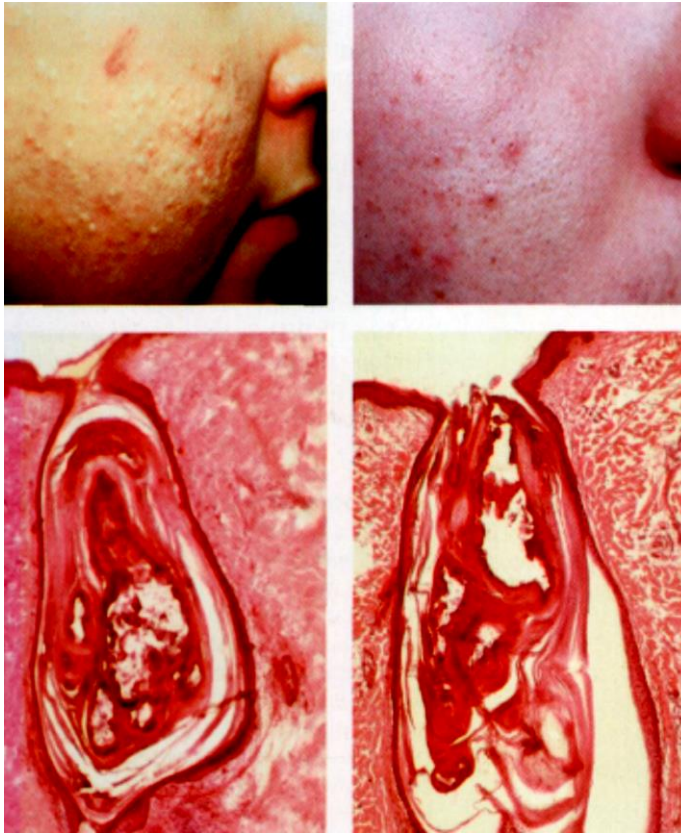
Nota: Graber, E, Strauss, J, Thiboutot, D & Zaenglein, A, 2009, p. 694.

## **Manifestaciones**

### **Lesiones cutáneas.**

El sitio de localización principal del acné es la cara y, en un menor grado, la espalda, tórax y hombros. En el tronco, las lesiones tienden a concentrarse en la línea media. Las lesiones pueden ser inflamatorias o no inflamatorias. Las lesiones no inflamatorias son los comedones, que pueden ser abiertos (“espinillas o puntos negros”) o cerrados. El comedón abierto se presenta como una lesión plana ligeramente sobreelevada, con impacto folicular central de queratina y lípidos de color oscuro. Los comedones cerrados, a diferencia de los comedones abiertos, pueden ser difíciles de visualizar. Se presentan como pápulas pequeñas pálidas, ligeramente elevadas, que no tienen un orificio clínicamente visible, como se observa en la figura 8 (Graber, E et al, 2009, p. 692).

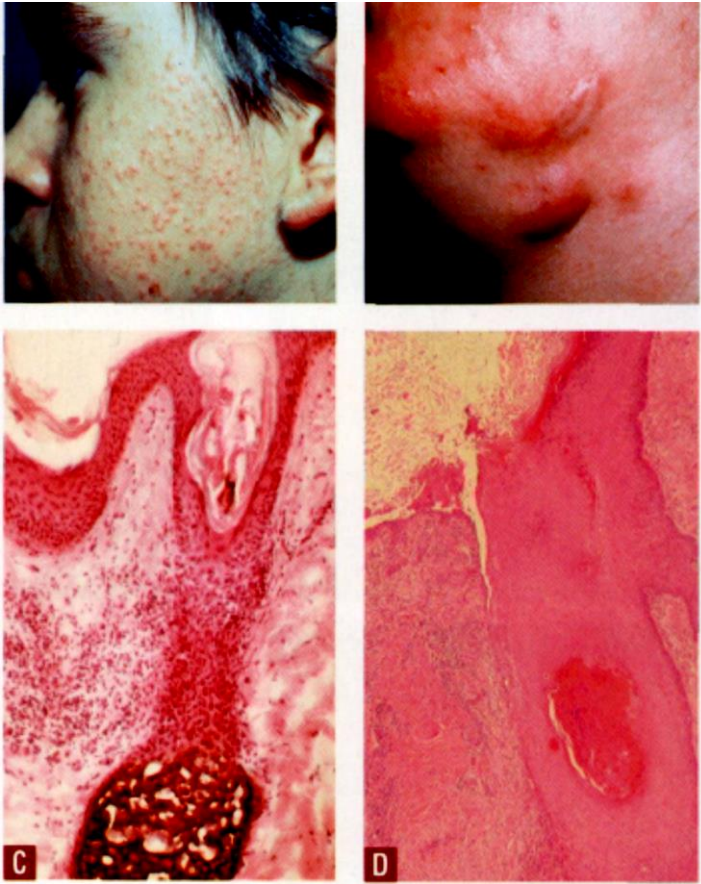
**Fig. 8. Anatomía clínica y patológica de los comedones cerrados y abiertos.**



Nota: Graber, E, Strauss, J, Thiboutot, D & Zaenglein, A, 2009, p. 693.

Las lesiones inflamatorias varían desde pápulas pequeñas con un borde rojo a pústulas y nódulos grandes, tensos y fluctuantes. Algunos de los nódulos grandes recibían el nombre de quistes y el término nódulo quístico se ha utilizado para describir casos severos de acné inflamatorio, como se muestra en la figura 9. La formación de cicatrices puede ser una complicación tanto del acné no inflamatorio como del acné inflamatorio. El acné vulgar es habitualmente, un hallazgo cutáneo aislado, algunos casos de acné están impulsados por el hiperandrogenismo. Dichos casos pueden tener asociados hirsutismo, pubertad temprana, y otros signos de hiperandrogenismo (Graber, E et al, 2009, p. 693).

**Fig. 9. Anatomía clínica y patológica de la pápula y el nódulo**



Nota: Graber, E, Strauss, J, Thiboutot, D & Zaenglein, A, 2009, p. 693.

### **Diagnóstico**

En el momento de la práctica clínica no es necesario enviar exámenes de laboratorio, ya que el acné se basa en las manifestaciones clínicas que presente el paciente. Para el diagnóstico del acné se requiere siempre de la presencia de comedones. Es un diagnóstico totalmente clínico. Podemos hacer diagnóstico diferencial con rosácea. No se requiere de ningún tipo de examen de laboratorio. A menos que sospechemos de alguna patología de tipo endocrino como desencadenante del acné. Y si se plantea el uso de isotretinoína si es necesario pruebas de transaminasas, triglicéridos y colesterol total (Hernández, W. 2014, p.109).

## **Tratamiento**

Para una buena adherencia se debe advertir que los resultados se ven a las 4 semanas y además que el tratamiento debe ser utilizado de 6 a 8 meses, y que se debe usar al menos durante 6 a 8 semanas antes de considerar un tratamiento alternativo o adicionar otro medicamento, como se muestra en la Tabla 2. Debe mantenerse la vigilancia permanente, dado los rebrotes que pueden darse.

### **Tratamiento tópico del acné**

#### **a) Retinoides tópicos**

Tienen como blanco el micro comedón, que es el precursor de casi todas las lesiones del acné. Hay un consenso en cuanto a que los retinoides tópicos deben ser usados como primera línea terapéutica para el acné inflamatorio leve a moderado, así como también para el acné comedónico y en la terapia de mantenimiento. Su mecanismo de acción se basa en: la inhibición de la formación y número de comedones; expulsión de comedones maduros (abiertos/ cerrados); inhibición de reacciones inflamatorias, de mediadores inflamatorios y de la migración de células inflamatorias; incremento en penetración de otros medicamentos tópicos; disminución de ácidos grasos libres en micro comedón e inhibición de la formación de nuevos comedones (tratamiento de mantenimiento). En la actualidad se encuentran disponibles los siguientes retinoides tópicos para el acné: tretinoína, adapaleno y tazaroteno (Gómez, G & Molina, W. 2012, p. 92).

#### **b) Antimicrobianos tópicos**

El uso de agentes antimicrobianos es muy frecuente en el acné, tanto tópicos como sistémicos, la importancia radica en su adecuado uso, por las posibles secuelas que puede tener y generar un efecto rebote. Los más utilizados son los antibióticos tópicos (eritromicina y clindamicina), peróxido de benzoílo (PB) y ácido azelaico. Los *antibióticos* se utilizan en el tratamiento de acné inflamatorio de leve a moderado, en concentraciones de 1 a 4% con o sin adición de Zinc; trabajan reduciendo la población de *P. acnés* en los folículos sebáceos y suprimen la quimiotaxis (Gómez, G & Molina, W. 2012, p. 93).

Tabla 2. Algoritmo de tratamiento del acné vulgar

	Leve		Moderado	Severo	
	Comedónico	Papular pustular	Papular/Pustular	Nodular	Conglobata
<b>Primero</b>	Retinoides tópicos	Retinoide tópico + Antimicrobiano tópico	Antibiótico oral + retinoide tópico + Peróxido de Benzoilo (BPO)	Antibiótico oral + retinoide tópico + Peróxido de Benzoilo	Isotretinoína oral + corticoesteroides orales
<b>Segundo</b>	Ácido azelaico o ácido salicílico	Ácido azelaico o ácido salicílico	Antibiótico oral + retinoide tópico + BPO	Isotretinoína oral o Antibiótico oral + retinoide tópico + BPO/ Ácido azelaico	Altas dosis de Antibiótico oral + retinoide tópico + BPO
<b>Mujeres</b>	-	-	+ Anticonceptivo oral/antiandrógeno	+ Anticonceptivo oral/antiandrógeno	+ Anticonceptivo oral/antiandrógeno
<b>Opciones invasivas</b>	Extracción del comedón	-	Extracción del comedón	Extracción del comedón; corticoesteroide intralesional	Corticoesteroide intralesional
<b>Refractario al tratamiento</b>	Controlar adhesión al tratamiento	Controlar adhesión al tratamiento	Evaluar cumplimiento Excluir foliculitis gramnegativa Mujeres: excluir síndrome de ovario poliquístico, tumores del ovario o de las glándulas suprarrenales, hiperplasiasuprarrenal congénita Varones: excluir hiperplasiasuprarrenal congénita.	Evaluar cumplimiento Excluir foliculitis gramnegativa Mujeres: excluir síndrome de ovario poliquístico, tumores del ovario o de las glándulas suprarrenales, hiperplasiasuprarrenal congénita Varones: excluir hiperplasiasuprarrenal congénita.	Evaluar cumplimiento Excluir foliculitis gramnegativa Mujeres: excluir síndrome de ovario poliquístico, tumores del ovario o de las glándulas suprarrenales, hiperplasiasuprarrenal congénita Varones: excluir hiperplasiasuprarrenal congénita.
<b>Mantenimiento</b>	Retinoide tópico				

Nota: Graber, E, Strauss, J, Thiboutot, D & Zaenglein, A, 2009, p. 696.

La base del tratamiento del acné moderado es la antibioterapia oral, y las tetraciclinas son el fármaco de elección. La minociclina, posiblemente porque los alimentos no interfieren su absorción, es la más prescrita. El tratamiento deberá durar por lo menos tres meses. Los efectos secundarios de estos fármacos son comunes a los causados por otros antibióticos, es decir, trastornos gastrointestinales y candidiasis vaginal. En los pacientes en los que el tratamiento oral y combinado haya fracasado, se indicará isotretinoína oral. La decisión de tratar con retinoides orales se tomará teniendo en cuenta la gravedad de las lesiones, el impacto emocional que supone para el paciente y, muy especialmente, la posibilidad de desarrollar cicatrices. La isotretinoína inhibe la formación de comedones y el crecimiento de P. acnés, y normaliza la queratinización folicular (Luque, A. 2005, pp. 80-81).

### Dermatitis Atópica

La dermatitis atópica (DA) fue descrita por primera vez en 1808 como entidad de tipo prúriga, que generalmente comienza en la infancia o en la adolescencia y se caracteriza por lesiones de morfología y distribución específica según la edad, relacionada con diferentes

factores causales, y cursa con frecuencia con un aumento de los niveles séricos de inmunoglobulina E (IgE) y antecedentes personales o familiares de atopia, que se traduce como una tendencia genéticamente predispuesta para reaccionar a ciertos estímulos ambientales irritantes o alérgicos (Alonso, M, Hernández, M, Ricardo, O & Rodríguez, M, 2018, p.1141).

Su afectación a nivel cutáneo ocurre debido a que inicialmente se altera la barrera epidérmica determinada a nivel genético, donde la mutación de la filagrina juega un papel clave en la génesis de la DA, ya que esta proteína contribuye al citoesqueleto de la queratina, actuando como molde para el ensamblaje de la estructura córnea y además participa en la absorción de agua del estrato córneo. Seguidamente la piel se sensibiliza a distintos alérgenos, lo cual se ve favorecido por la presencia de *Staphylococcus aureus*, que coloniza la piel afectada, así como la sana de más del 90% los pacientes con dermatitis atópica (Ramírez, E, 2014, p.239).

Por otro lado, el rascado causa daño tisular con exposición de proteínas estructurales, gatillando una respuesta auto inmune mediada por IgE. Como resultado de esta secuencia de eventos, existe una alta tasa de pérdida de agua transdérmica, menor capacidad de retención de la misma en la epidermis y disminución en la cantidad de lípidos y ceramidas intra epidérmicas, ocasionando de esta manera una piel seca y pruriginosa (Ramírez, E, 2014, pp.239-240).

Como es mencionado anteriormente, ésta enfermedad cursa con aumento de niveles de inmunoglobulina E la cual lo describe con más claridad Thomsen (2014) cómo “una tendencia hereditaria a producir anticuerpos de inmunoglobulina E (IgE) en respuesta a cantidades minúsculas de proteínas ambientales comunes como el polen, los ácaros del polvo doméstico y los alérgenos alimentarios” por lo cual algunos factores ambientales en los cuales se evidencia que se encuentran implicados en el desarrollo de esta patología mediante la exposición directa y el componente hereditario hacen que la persona desarrolle más fácil la enfermedad y todo lo que ésta conlleva.

**Prevalencia**

Se ha observado que esta patología tiene una mayor prevalencia en la niñez, y disminuye conforme aumenta la edad, por lo que alrededor del 50% de todas las personas con dermatitis atópica desarrollan síntomas durante el primer año de vida, y probablemente hasta el 95% experimentan un inicio antes de los cinco años. Alrededor del 75% con la aparición de la enfermedad en la infancia tiene una remisión espontánea antes de la adolescencia, mientras que el 25% restante continúa teniendo eccema hasta la edad adulta o experimenta una recaída de los síntomas después de algunos años sin síntomas (Thomsen, S, 2014, p.2)

Por otra parte, algunos países industrializados tienden a presentar mayor porcentaje de personas con dermatitis atópica, a diferencia de países poco industrializados que su porcentaje es menor. También, en el Reino Unido, otros autores observaron que la prevalencia de DA en la raza negra duplicaba la de la raza blanca (16,3% vs. 8,7%). Estos resultados indican que pueden existir diferencias étnicas significativas, pero siempre sobre la base genética y ambiental de cada individuo (Bagazgoitia, L, García, C, Gutiérrez, M, & Hernández, A, 2009, pp.33-34).

Debido a la participación de varios factores los cuales influyen en su prevalencia, la higiene es uno de los más importantes a la hora de tomar en cuenta la enfermedad, así como vivir en el ambiente urbano, pertenecer a una familia de tamaño reducido, tener niveles de higiene básica altos o la exposición durante el embarazo o la infancia a varios ciclos de tratamiento con antibióticos de amplio espectro (Alonso, M et al., 2018, p.1143).

Sin embargo, según Bagazgoitia, L et al, (2009) “Estudios sobre la inmigración y el desarrollo de DA apoyan la hipótesis de que son los factores ambientales y el estilo de vida, más que las diferencias raciales, los que juegan un papel importante en el desarrollo de la DA” por lo que debería de evaluarse otros factores que causan un mayor impacto en la exacerbación de la dermatitis atópica para una ofrecer un mejor seguimiento y tratamiento de la enfermedad.

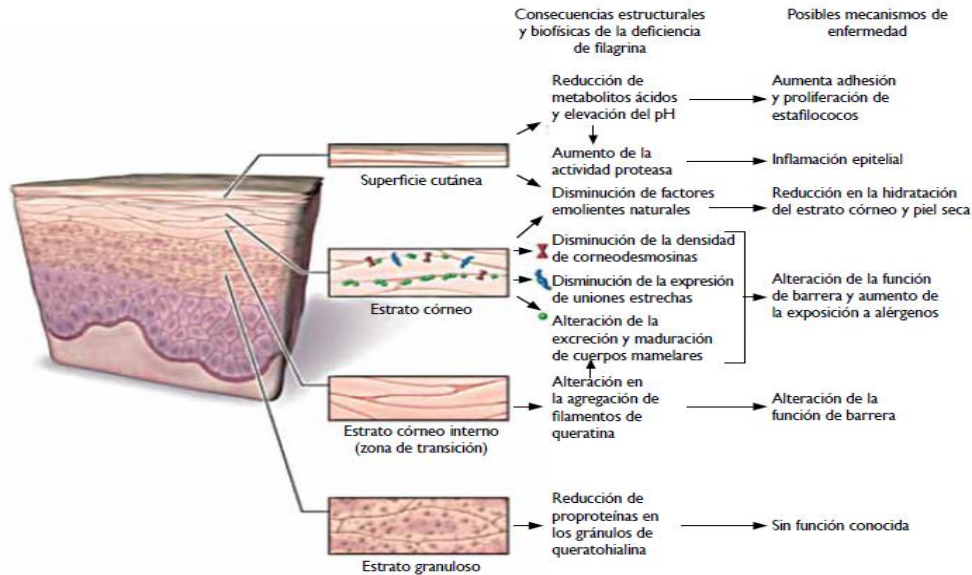
## **Genética**

En el estrato córneo de la capa epidérmica se encuentra la filagrina, la cual es descrita como una proteína fundamental para el mantenimiento de la barrera cutánea por lo que el gen de la filagrina es el factor de riesgo genético más fuerte conocido para la dermatitis atópica. Alrededor del 10% de las personas de poblaciones occidentales portan mutaciones en el gen de la filagrina, mientras que alrededor del 50% de todos los pacientes con dermatitis atópica son portadores de dichas mutaciones. Las mutaciones del gen de la filagrina dan lugar a alteraciones funcionales en la proteína filagrina y, por tanto, alteran la barrera cutánea, como se ilustra en la figura 10 (Thomsen, S, 2014, p.2).

Debido a que la deficiencia del gen de la filagrina es considerada un factor influyente según Alonso, M (2018):

La deficiencia de filagrina puede ser el resultado de mutaciones inactivantes del gen de la filagrina, pero también puede estar en relación con numerosos factores, como el daño mecánico, la colonización de la piel por microorganismos, la humedad ambiental baja o una alteración en la expresión de las citoquinas en la piel. La expresión de citoquinas de las células Th2, como IL-4, IL-13, IL-17, IL-22, IL-25 o IL-31, así como los factores previamente enumerados, son capaces de modular de forma secundaria la expresión de filagrina, lo que explica el hecho de que, aunque las mutaciones en este gen estén presentes en solo uno de cada tres pacientes caucásicos con la enfermedad, la alteración de la función barrera esté presente prácticamente en todos los pacientes (p.1142).

**Fig. 10 Disbiosis de las capas de la piel.**



Nota: Cabanillas, J & Sánchez, L, 2013, p.177.

Por esto, una alteración de la barrera epidérmica la cual favorece la participación de agentes causales o exarcebantes de la dermatitis está dada porque el déficit de filagrina va a alcalinizar el pH de la piel, lo que conlleva una liberación de mediadores proinflamatorios por los queratinocitos. Esto, a su vez, va a favorecer la entrada de alérgenos a través de esta piel que tiene su barrera alterada y ya no puede ejercer su función eficazmente. (Alonso, M et al, 2018). Debido a la incapacidad de barrera, la medición de esta deficiencia se realiza mediante la cuantificación de la pérdida de agua transepidérmica (TEWL), la cual se encuentra invariablemente aumentada en estos pacientes (Bagazgoitia, L et al, 2009, p.35).

Por lo tanto, se dice que solo el 30% de los pacientes con DA presentan mutaciones en el gen de la filagrina, mientras que el aumento de la TEWL se observa en casi el 100% de pacientes atópicos con enfermedad activa. De igual manera también otras causas de disfunción de la barrera epidérmica incluyen una mala regulación de los genes epidérmicos que codifican proteasas y antiproteasas (proteínas que degradan las uniones intercelulares y promueven la descamación cutánea normal), la pérdida de la integridad de las *tight junctions* (otros mecanismos especializados de la unión intercelular), la pérdida de adhesión entre los

desmosomas, o la alteración en la producción de ceramidas (lípidos epidérmicos) (Bagazgoitia et al, 2009, pp.35-36).

Lo anteriormente descrito, sobre la producción escasa de las ceramidas y en parte su relación con la piel seca del paciente con dermatitis atópica se han comprobado que el contenido de fosfolípidos epidérmicos en el atópico es el doble que, en la piel normal, que la actividad de la fosfolipasa A2 está muy aumentada y la concentración de acetilceramidas disminuida, lo que repercute en la maduración del queratinocito y en el mantenimiento de la TEWL, ya que las ceramidas desempeñan un papel importante en el transporte del ácido linoléico en la epidermis; éstas, y muy especialmente la ceramida-1, están claramente disminuidas en la piel atópica. Por ello, se piensa que el déficit de ceramida sería un factor fundamental en la producción de la piel seca del atópico (Giménez, J & Moreno, C, 2002, p.281).

### **Fisiopatología**

Recientemente se menciona que el desarrollo de la dermatitis atópica no es del todo claro, una serie de factores que involucran el estado inmunológico, genético y ambiental, están correlacionados con la alteración de la función de la barrera, por lo cual los mecanismos fisiopatológicos más importantes implicados en el desarrollo de la enfermedad son las anomalías en la estructura y la función de la epidermis y la inflamación cutánea secundaria a una alteración de la respuesta del sistema inmune a ciertos antígenos (Alonso, M et al, 2018, p.1141).

Con relación a lo descrito anteriormente se dice que en la epidermis se desarrolla una serie de eventos los cuales provocan alteraciones en el estrato córneo, como una deficiente hidratación y un aumento de la pérdida trans epidérmica de agua, modificaciones en la composición lipídica, elevación del pH, actividad aberrante de serín-proteasas y reducción de la diversidad del microbiota de la piel a favor de un aumento de la presencia de *Staphylococcus aureus*. La alteración de la función barrera va a ser el resultado de la combinación de diferentes y numerosos factores hereditarios y exógenos (Thomsen, S, 2014, p.2).

La cantidad de eventos inmunológicos que ocurre en esta patología hace que se establezcan varias teorías, y una de ellas sostiene que el defecto primario reside en una alteración inmunológica que causa sensibilización mediada por IgE, considerándose la disfunción de la barrera epitelial como una consecuencia de la inflamación local. El otro propone que un defecto intrínseco en las células epiteliales conduce a la disfunción de la barrera; los aspectos inmunológicos se consideran un epifenómeno (Bieber, T, 2008, p.1483).

*S. aureus* juega un papel muy importante ya que las enterotoxinas de éste aumentan la inflamación en la dermatitis atópica y provocan la generación de IgE específica de enterotoxina, que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Estas enterotoxinas interactúan directamente con moléculas de clase II del complejo principal de histocompatibilidad y la cadena beta del receptor de células T para inducir una proliferación de células T independiente del antígeno. También regulan positivamente la expresión del antígeno asociado a linfocitos cutáneos del receptor que se dirige a la piel sobre las células T y la producción de quimiocinas derivadas de queratinocitos que reclutan células T (Bieber, T, 2008, p.1491).

### **Manifestaciones**

La dermatitis atópica se manifiesta de varias formas, algunas de las características van a depender de la edad del individuo, por ejemplo, al nacimiento, la cual se caracteriza porque los lactantes experimentan eccema que a menudo se localiza en la cara, el cuero cabelludo y la parte extensora de los brazos y las piernas, pero también puede ser generalizado. Las lesiones se caracterizan por eritema, pápulas, vesículas, excoriaciones, supuración y formación de costras (Thomsen, S, 2014, p.3).

Mientras que en los niños con mayor edad la ubicación de las lesiones sería frecuentes en otras áreas como las flexoras, por ejemplo, en rodillas, codos, muñecas y tobillos, pero sin embargo las lesiones pueden manifestarse en cualquier lugar. En general, el eccema se vuelve más seco y liquenificado con excoriaciones, pápulas y nódulos. En los pacientes adultos, las lesiones se localizan con frecuencia en la cara y el cuello, la dermatitis de la cabeza y el

cuello, y una parte considerable de los pacientes, alrededor del 30%, desarrolla un eccema atópico de las manos, que puede interferir con las actividades laborales (Thomsen, S, 2014, p.3).

La enfermedad puede ocasionar alteraciones no solo a nivel cutáneo, sino también puede afectar a órganos donde pueden presentarse alteraciones oculares, como la catarata subcapsular anterior que, aunque poco frecuente, debe considerarse en la segunda década de la vida y es específica de esta enfermedad. Mucho más raro es el queratocono, que se relaciona con el frotamiento excesivo del ojo (Cabanillas, J & Sánchez, L,2013). Por lo que evidentemente, la enfermedad juega un papel importante en la vida del paciente, con riesgo de llegar a presentar dicha manifestación.

**Fig. 11. Lesiones epidérmicas por Dermatitis atópica.**



Nota: Cabanillas, J & Sánchez, L, 2013, p.181.

Una de las presentaciones más comunes en estos pacientes es la piel seca, donde puede producir algunas manifestaciones leves, como hiperqueratosis folicular más marcada al nivel de la raíz de los miembros (los atópicos tienen “piel de gallina”, rasposa, más evidente en las zonas proximales de los miembros) como se muestra en la figura 11, hasta formas extensas con piel cubierta de escamas que se desprenden con el rascado o cuando el paciente se desnuda y que hace difícil el diagnóstico diferencial con la ictiosis vulgar (Giménez, J & Moreno, C,2002, p.287).

La piel seca tiende a mayor facilidad de infecciones secundarias, como se observan las palmas de la mano en la figura 12, ya pueden interferir en la vida diaria del paciente por ser más irritable y en ocasiones dolorosa por lesiones producidas por descuido, estas lesiones

son muy molestas e impiden al niño en muchas ocasiones desarrollar una actividad escolar normal y para el adulto son un serio inconveniente para su trabajo. Su evolución es crónica, si bien suelen tener sus peores momentos en las estaciones frías y empeoran con el empleo de calcetines de lana y calzado deportivo (Giménez, J & Moreno, C, 2002, p.287).

**Fig. 12. Lesiones en zona palmar por dermatitis atópica.**



Nota: Giménez, J & Moreno, C, 2002, p.287.

El diagnóstico de esta enfermedad se realiza mediante las manifestaciones clínicas del paciente y la historia clínica que este narra, debido a que aún no existen pruebas de laboratorio que puedan confirmar el diagnóstico. Para realizar éste de un punto de vista más objetivo, se realizaron tablas con criterios para confirmar el diagnóstico, como se muestra en la Tabla 3.

**Tabla 3. Criterios de Hanifin y Rajka para Dermatitis Atópica.**

<p><b>Criterios mayores:</b> debe tener 3 o más:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prurito</li> <li>2. Distribución y morfología típica <ul style="list-style-type: none"> <li>– Eccema flexural en adultos</li> <li>– Zona extensora y facial en niños</li> </ul> </li> <li>3. Dermatitis crónica recidivante</li> <li>4. Historia personal o familiar de atopia (asma, rinitis alérgica, DA)</li> </ol> <p><b>Criterios menores:</b> deben tener 3 o más de:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Xerosis</li> <li>2. Ictiosis, hiperlinealidad palmar o queratosis pilar</li> <li>3. Reactividad a pruebas cutáneas inmediata (tipo 1)</li> <li>4. IgE sérico elevado</li> <li>5. Comienzo a temprana edad</li> <li>6. Tendencia a infecciones cutáneas (especialmente <i>S. aureus</i> y herpes simplex) o defecto en la inmunidad mediada por células</li> <li>7. Tendencia a dermatitis inespecífica en manos y pies</li> <li>8. Eccema del pezón</li> <li>9. Queilitis</li> <li>10. Conjuntivitis recurrente</li> <li>11. Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan</li> <li>12. Queratocono</li> <li>13. Catarata anterior subcapsular</li> <li>14. Oscurecimiento orbitario (ojeras)</li> <li>15. Eritema o palidez facial</li> <li>16. Pitiriasis alba</li> <li>17. Pliegues anteriores del cuello</li> <li>18. Prurito al sudar (hipersudoración)</li> <li>19. Intolerancia a lanas y solventes orgánicos</li> <li>20. Acentuación perifolicular</li> <li>21. Intolerancia a alimentos</li> <li>22. Curso influenciado por factores ambientales o emocionales</li> <li>23. Dermografismo blanco</li> </ol>
--

Nota: Bagazgoitia et al., 2009, p.39.

## Tratamiento

La dermatitis atópica es una enfermedad que afecta tanto a niños como adultos, algunos pueden tener una resolución de la enfermedad al pasar de los años, otros no resuelven el cuadro por completo, y en otros casos pueden tener episodios repentinos en la edad adulta después de varios años sin presentar el cuadro. Esta enfermedad no tiene un tratamiento específico, los tratamientos encaminados a su control no son todo lo eficaces que desearíamos, máxime en las formas graves, que suponen un gran problema terapéutico. En la mayoría de las ocasiones el tratamiento debe apoyarse en una serie de medidas (Giménez, J & Moreno, C,2002, p.290).

Las medidas de higiene de estos pacientes son de suma importancia debido a que un adecuado cuidado personal sería clave para una mejor tolerancia de la enfermedad por lo que se recomienda que, el baño debe darse durante 20 minutos (hasta que los pulpejos de los dedos estén arrugados) y es adecuado añadir al agua sustancias emolientes que calmen el

prurito y suavicen la piel; los más usados son los coloides de avena, pero ciertos alquitranes (actualmente muy controvertidos) o aceites minerales o vegetales pueden resultar útiles (Giménez, J & Moreno, C,2002, p.291).

En cuanto al uso de tratamiento tópico, debe de valorarse el beneficio que aporta este, así como los efectos adversos que pueden producir. Los corticoides de nueva generación proporcionan buenos resultados, potencia aceptable y tienen una baja absorción. El empleo conjunto de corticoides y antibióticos, especialmente mupirocina y ácido fusídico, puede ser útil en aquellos casos en los que se sospecha infección secundaria y siempre en periodos cortos de tiempo (Giménez, J & Moreno, C, 2002, p.291).

El cuidado de la piel es fundamental en el tratamiento de la dermatitis atópica por esto la razón principal del uso intensivo de un emoliente es su capacidad para aumentar la hidratación de la epidermis, principalmente al reducir la evaporación, ya que actúa como una capa oclusiva en la parte superior de la piel, por lo que los emolientes no tienen un efecto directo sobre la evolución del eccema. Sin embargo, la apariencia de la piel mejora y la picazón se reduce. reduciendo así las grietas y fisuras (Thomsen, S, 2014, p.4).

### **Rosácea**

La rosácea es una enfermedad inflamatoria la cual involucra vasculopatía y brotes que evolucionan tornándose en una enfermedad crónica. Aunque sus manifestaciones son variadas, habitualmente la rosácea se caracteriza fundamentalmente por eritema de grado diverso y persistente, que empeora repentinamente (rubefacción), con o sin lesiones papulares inflamatorias o incluso lesiones pustulosas, similares al acné y, en formas más crónicas de telangiectasias (Addor, F, 2016, p.59).

Algunos estímulos que producen vasodilatación como por ejemplo las comidas o bebidas calientes, el picante, bebidas alcohólicas, la exposición a la luz solar, el ejercicio físico en ambientes calurosos, algunos fármacos vasodilatadores o angiogénicos promueven el desarrollo de la enfermedad. Estos estímulos inducen episodios de rubor con daño progresivo del endotelio y también angiogénesis, así como cambios inflamatorios en la dermis con producción de sustancias vasoactivas y empeoramiento del marco vascular, que dan repercusiones en la epidermis (Addor, F, 2016, p.59).

La gran mayoría de estudios realizados en pacientes con rosácea hacen referencia a adultos mayores de 30 años, debido a que su presentación es más común en pacientes de esta edad que en edades pediátricas. En los últimos años, dermatólogos referentes en el estudio de la rosácea coinciden en considerar al eritema centro facial permanente con diferentes grados de severidad y al flushing asociado a factores desencadenantes como hallazgos clínicos definitorios de rosácea, y al rinofima como un signo patognomónico de la misma; destacan la importancia del diagnóstico precoz de la rosácea ocular asociada o no a la forma cutánea como un subtipo clínico más, que puede estar presente en el 50% de los pacientes (Alcalá, D et al., 2016, p.8).

### **Epidemiología**

La incidencia de los varios subtipos clínicos de rosácea cambia en el momento de realizar un estudio a otro, así de 12% a 78% para la rosácea eritemato- telangiectásica, de 22% a 69% para la pápulo-pustulosa, de 0,78% a 6% para la fimatosa y de 16% a 33% para la ocular. La frecuencia de las formas eritemato-telangiectásica y de la pápulo-pustulosa difieren mucho según diversos autores; para algunos la primera es el subtipo más frecuente y, para otros, es la segunda (Barona, M, Flaminio, R, Meléndez, E, Motta, A, Orozco, B & Pabón, J, 2015, p.486).

Sin embargo, en la región de Túnez la rosácea pápulo-pustulosa también era la más frecuente (69%), seguida por la eritemato-telangiectásica (12%) y la fimatosa (3,7%). Es de resaltar el estudio, quienes determinaron una prevalencia de 2,7% de la rosácea pápulo-pustulosa en una población irlandesa, el único en que se encontró reportada la prevalencia de uno de los subtipos más frecuentes. Con respecto a la rosácea ocular la frecuencia fue de 16,8% en la población tunecina, de 20,8% en el Reino Unido, de 25% en California y de 33% en Grecia (McAleer et al., p.486 citado por (Barona, M et al, 2015).

Así mismo, la rosácea es una enfermedad que afecta tanto a hombres como a mujeres, aunque tiene mayor prevalencia en mujeres, diferentes series europeas alrededor de 30% a 40% de los afectados son hombres. En la serie irlandesa el 31% eran hombres, y los datos son similares en griegos y británicos, de los cuales el 37% y el 38,5% eran hombres,

respectivamente. Sin embargo, en el subtipo clínico de rosácea fimatosa la relación se invierte y los hombres son los más afectados (Barona, M et al., 2015, p.486).

Adicionalmente, la mayoría de los casos por rosácea se observan en edades adultas por lo que su incidencia es de más del 3% en el grupo de las mujeres de 40-49 años y disminuye en los grupos de edades superiores. En Irlanda, el examen de 1.000 adultos en medio profesional ha revelado una prevalencia del 2,7% de rosácea papulopustulosa, sin relación con la exposición al sol durante las actividades profesionales. En Alemania, 91.000 empleados de la industria fueron examinados por dermatólogos y se demostró una prevalencia de todas las formas de rosácea del 2,3% en personas de 16-70 años, confirmándose que las más afectadas son las franjas de 51-60 y de 61-70 años (Cribier, B, 2018, p.2).

### **Fisiopatología**

Ante una respuesta del sistema innato en la cual involucra la secreción de péptidos antimicrobianos por parte de células como los queratinocitos, sebocitos y mastocitos hacen que esta respuesta sea acorde a su función, ya que ésta, aunque participa como línea de defensa, también puede ocasionar daño tisular. Entre los AMP, el grupo de las catelicidinas ha recibido especial atención en la fisiopatología de la rosácea (Addor, F, 2016, p.60).

Así mismo, el AMP se encuentra en pocas cantidades en los queratinocitos en pacientes que poseen pieles sanas, a diferencia de pieles dañadas en las cuales se produce un aumento importante de las catelicidinas. En la piel con rosácea, hay una mayor concentración de catelicidinas; en la piel normal, este AMP es procesado por proteasas de la familia de las calicreínas, en particular 5 y 7, lo que da como resultado otro péptido, la catelicidina LL-37, producido solo en humanos (Addor, F, 2016, p. 60).

Como ya se ha mencionado anteriormente sobre el aumento de la expresión de catelicidina en pacientes con rosácea y en su mayoría las formas de KLK5 y LL-37 presentes en la piel con rosácea difieren de las de la piel sana normal. En la piel con rosácea, LL-37 se procesa en fragmentos aún más cortos que se ha demostrado que regulan procesos, como la quimiotaxis leucocitaria, la angiogénesis y la expresión de componentes de la matriz extracelular (Gallo, R, Hata, T, Two, A & Wu, W, 2015, p.751).

Así mismo, se dice que ésta se encuentra en cantidades aumentadas en sitios de la piel que presentan lesiones por rosácea. Este péptido tiene acción proinflamatoria y función de “alarma”, afectando el crecimiento vascular, dando lugar a angiogénesis y neovascularización. En pacientes con la forma eritematoustelangiectásica, existe una fuerte presencia de genes proinflamatorios y vaso reguladores, incluso en las formas más tempranas de la enfermedad (Addor, F, 2016, p.61).

En referencia a la función de las catelicidinas y expresión de LL-37 Addor, F (2016) indica que:

Estas formas mutantes de LL-37 juegan un papel en la inflamación y la angiogénesis, que contribuyen a las manifestaciones clínicas que se observan en la rosácea. KLK5 se transforma de una proenzima a una enzima activa mediante metaloproteinasas de matriz. Señalización del receptor 2 tipo peaje, que ocurre mediante la activación por factores tales como especies reactivas de oxígeno o microorganismos, como *Demodex folliculorum* y *Staphylococcus epidermidis*, también puede desencadenar la actividad de KLK5, nuevamente conduciendo a niveles aumentados de LL-37 y sus fragmentos de péptidos anormales (p.61).

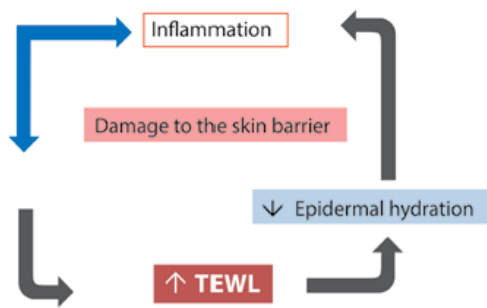
Se dice que la expresión de la catelicidina en los queratinocitos está fuertemente inducida por la vitamina D, que se activa en los queratinocitos por la luz ultravioleta, un desencadenante conocido de la rosácea. En la piel lesionada de pacientes con rosácea también se han encontrado niveles elevados de TLR2, que juegan un papel en el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos, expresión de LL-37 y sus fragmentos (Gallo, R, Hata, T, Two, A & Wu, W, 2015, p.751).

Así mismo, algunos factores ambientales están involucrados en el aumento de las catelicidinas en la rosácea como lo son la radiación UV, la síntesis de vitamina D provocada por radiación UVB induce la expresión de catelicidinas en queratinocitos. Presencia de ácaros *Demodex*, proteína quitina de estos microorganismos activan la respuesta inflamatoria en queratinocitos y se une a la presencia de ácaros con el aumento de la actividad proteasa y la inflamación inducida por catelicidinas (Addor, F, 2016, pp.60-61).

Por otro lado, las glándulas sebáceas que son las responsables de producir lípidos los cuales son los encargados de la organización tridimensional de los lípidos que se encuentran en la superficie de la piel efectuando una labor de protección en la barrera epidérmica, los cuales tienen actividad antimicrobiana y además de llevar moléculas antioxidantes a la superficie expresan propiedades proinflamatorias y antiinflamatorias, manteniendo el pH ligeramente ácido (Addor, F, 2016, p.60).

Así mismo, como ocurre con todas las enfermedades inflamatorias de la piel, en la rosácea la barrera epidérmica se encuentra alterada, con aumento de la pérdida transepidérmica de agua y deshidratación de la piel. A esto se suma una disfunción de las glándulas sebáceas, con modificación en la composición de lípidos del sebo y desbalance del manto lipídico. La alteración de la barrera cutánea es otro de los inductores de ERE, lo cual favorece el aumento de la actividad de las serinas proteasas recientemente mencionadas, contribuyendo a la fisiopatología de la rosácea (Alcalá, D et al., 2016, p.11).

Todos los factores implicados en perjudicar la barrera cutánea que han sido mencionados anteriormente actúan de forma sinérgica en la perpetuación de la inflamación perivascular, dérmica y epidérmica. Este proceso induce una aceleración de la proliferación y diferenciación epidérmica, resultando en un estrato córneo funcionalmente deficiente, con baja capacidad para atraer y retener agua. Estos hallazgos mejoran la pérdida de agua transepidérmica, que ya aumenta por la inflamación subyacente, exacerbando la reducción de la porción de agua en la piel y empeorando su función de barrera como se muestra en la figura 13 creando una retroalimentación positiva (Addor, F, 2016, p.61).



Nota: Addor, F, 2016, p.61.

Algunos microorganismos se encuentran involucrados en la patogenia de la rosácea como *Demodex folliculorum*, que es el microorganismo más común en esta enfermedad. En el estudio de Georgala et al, se reportó la presencia de *D. folliculorum* en la secreción del folículo en el 90,2% de los pacientes con rosácea, en comparación con 11,9% de los controles. Los posibles mecanismos causales asociados a este ácaro incluyen el bloqueo mecánico de los folículos, que conlleva distensión e hiperqueratosis intra folicular; al mismo tiempo, el esqueleto del ácaro actúa como un cuerpo extraño y contribuye a la formación de granulomas (Barona, M et al, 2015, pp.488-489).

En adición a lo mencionado, el *demodex folliculorum* es un microorganismo que forma parte del microbiota cutáneo, sin embargo, también se encuentra involucrado en enfermedades de la piel. La infestación por *Demodex folliculorum* puede dar lugar a una dermatosis con diferentes características clínicas, a la que se conoce como «demodicosis primaria» por su evolución y la rápida respuesta a los tratamientos acaricidas. Las diferentes formas clínicas son espinulosa, papulopustulosa, periorifical y noduloquística, con diferente grado de severidad, y ofrecen mayor dificultad en el diagnóstico diferencial con rosácea (Alcalá, D et al, 2016, p.13).

### **Manifestaciones**

En los pacientes con rosácea es común ver eritema facial, este es un signo característico el cuál se presenta como su primera manifestación. En brotes progresivamente intensos y frecuentes, presenta síntomas incómodos para el paciente como calor, escozor y

ardor en la piel. Vasodilatación que ocasiona eritema, así como cambios vasculares que se instalan con el desarrollo de dermatosis, como telangiectasias, transcurre de una respuesta vasoactiva modificada, a partir de una disfunción neurovascular. Estos cambios conducen a un aumento del flujo sanguíneo, lo que genera la sensación de calor, sobre todo en las zonas más afectadas (Addor, F, 2016, p.61).

Según su clasificación, existen 4 tipos de rosácea que sus principales manifestaciones son la eritemato-telangiectásica, pápulo-pustulosa, fimatosa y ocular. Su identificación es importante, pues cada subtipo tiene características clínicas propias y un enfoque terapéutico específico. La guía general de diagnóstico incluye la identificación de las características primarias, rubefacción, eritema persistente, pápulas, pústulas y telangiectasias, y las características secundarias, sensación de quemadura, piel seca y fina, manifestaciones oculares, placas dérmicas, edema y lesiones extra faciales (Barona, M et al, 2015, p.493).

### **Rosácea eritemato-telangiectásica**

Es el tipo más frecuente en los pacientes enfermos con rosácea, se encuentra caracterizado por manifestaciones de rubefacción y eritema persistente en la zona central de la cara, el cual respeta la piel periocular. La rubefacción dura alrededor de 10 min, por lo cual no se confunde con el rubor fisiológico que depende de una reacción vasomotora. Las telangiectasias son prominentes en las mejillas y en la nariz en los estadios I y II del subtipo eritemato-telangiectásico, y contribuyen al eritema de la zona facial central, como se muestra en la figura 14 (Barona, M et al, 2015, p. 493).

Por otro entre la fisiopatología y los hallazgos histopatológicos que se presentan con más frecuencia se encuentra el aumento del tamaño de los capilares y vénulas localizados en la dermis superior, telangiectasias e infiltrado linfocitario perivascular y perifolicular, edema en dermis y, con frecuencia, elastosis solar. Este daño solar relaciona la severidad del eritema centro facial difuso (ECD) y las telangiectasias con la intensidad de la exposición solar (Alcalá, D et al, 2016, p.9).

**Fig. 14. Manifestaciones clínicas de rosácea eritemato-telangiectásica en rostro**



Nota: Cribier, B, 2018, p.3. Vol. 52

### **Rosácea pápulo-pustular**

La rosácea pápulo-pustular es el segundo tipo más común que se presenta, y es conocida como la forma clásica de la enfermedad. Se caracteriza por eritema facial, con pequeñas pápulas, pústulas, o con ambas, que se localizan en la zona central del rostro. Las telangiectasias son frecuentes, aunque pueden no ser evidentes por el eritema, las pápulas y las pústulas persistentes. Predomina en mujeres de edad media. En las formas graves las pápulas y pústulas pueden confluir formando nódulos, y se pueden acompañar de cambios de rosácea ocular (Barona, M et al, 2015, p.493).

Así mismo, se presentan algunos cambios epidérmicos que se manifiestan como paraqueratosis, exocitosis, acantosis y células inflamatorias epidérmicas. Como se puede observar en la figura 15 donde un intenso infiltrado inflamatorio perivascular y perifolicular que contiene linfocitos, plasmocitos y neutrófilos en la dermis superficial y media. Las lesiones pustulosas, por lo general, tienen una acumulación superficial de neutrófilos. También pueden estar presentes las telangiectasias y daño solar (Alcalá, D et al, 2016, p.9).

**Fig. 15. Manifestaciones clínicas de rosácea papulopustular en rostro.**



Nota: Cribier, B, 2018, p. 5. Vol. 52

### **Rosácea fimatosa**

Es el tipo que se presenta más frecuentemente en hombres, ésta se manifiesta con algunas lesiones inflamatorias y cambios fimatosos, sobre todo se caracteriza por compromiso de la piel glabra, con hiperplasia de las glándulas sebáceas, proliferación del tejido fibroso, alteración del lecho vascular e induración de la piel. Produce fibrosis y llega a desfigurar el rostro. Afecta principalmente la punta de la nariz (rinofima), aunque puede extenderse a otras áreas como el mentón (natofima), las orejas (otofima), la frente (metofima) y los párpados (blefarofima) (Barona, M, et al., 2015, p. 493).

Entre las manifestaciones histopatológicas más importantes se encuentran en el estadio inicial por inflamación, y en estadio tardío por fibrosis, hiperplasia sebácea e hipertrofia de los folículos sebáceos; los ductos excretores están llenos de material sebáceo, detritus inflamatorio y telangiectasias. En la actualidad, se consideran dos estadios de rinofima para su tratamiento, el inflamatorio y el no inflamatorio. Como se muestra en la figura 16 la rinofima produce una desfiguración de nasal evidente, causando una desproporción en el rostro (Alcalá, D et al, 2016, p.9).

**Fig. 16. Lesión por rosácea fimatosa.**



Nota: Cribier, B, 2018, p.5. Vol. 52

### **Rosácea ocular**

Esta es una patología sin distinción de sexo, ya que esta afecta tanto al hombre cómo a la mujer por igual, y se estima que ocurre en 50% de los pacientes con rosácea, dependiendo de si los estudios fueron realizados por dermatólogos u oftalmólogos. La rosácea ocular no siempre acompaña a las lesiones cutáneas, a las cuales puede preceder hasta en 20% de los casos. Tanto los brotes como la gravedad de los síntomas de la rosácea ocular pueden ser independientes de los hallazgos cutáneos (Alcalá, D et al, 2016, p.9).

Adicional a lo mencionado, se describe que algunos signos y síntomas de la rosácea ocular no son específicos y, generalmente, son bilaterales, como se muestra en la figura 17. Se manifiesta por lagrimeo, ojo rojo, sensación de cuerpo extraño, prurito, edema palpebral, telangiectasias conjuntivales, fotofobia y visión borrosa. Los pacientes pueden reportar varios grados de disminución de la agudeza visual cuando la córnea está comprometida, lo cual se atribuye al edema palpebral. La blefaritis y la disfunción de las glándulas de Meibomio (dilatación y secreción seboreica excesiva) se observan con frecuencia y llevan a la formación de orzuelos y chalazión, y a la disminución de la producción de lágrimas (Barona, M et al, 2015, p.5).

**Fig. 17. Lesión por rosácea ocular**



Nota: Cribier, B, 2018, p.5. Vol. 52

### **Tratamiento**

Debido a que la rosácea es una enfermedad cutánea multifactorial, lo ideal es diseñar un plan de tratamiento que combine el manejo médico, la educación y el asesoramiento sobre el cuidado de la piel. Algunos estudios han demostrado que los productos tópicos inadecuados pueden empeorar la rosácea, así como un cuidado adecuado puede ayudar a restaurar la barrera cutánea, ayudando a controlar los síntomas y la inflamación (Addor, F, 2016, p.62).

Teniendo en cuenta el tipo de piel del paciente y la calidad del humectante, este debe de contener los ingredientes apropiados como ceramida o algún emulsionante que no afecte la integridad del estrato córneo para no dañar la barrera cutánea. Se debe orientar al paciente para que identifique los factores ambientales y estilos de vida que exacerban la enfermedad, y para que trate de evitarlos, por ejemplo, la luz solar, el estrés, el calor, el alcohol, los alimentos picantes y calientes, el viento y el frío, entre otros (Barona, M et al,2015, p.495).

### **Tratamientos tópicos**

Los tratamientos tópicos han demostrado tener buenos efectos como terapia para la rosácea, el metronidazol fue el primer medicamento aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en el manejo de la rosácea, y es el más usado. Se utiliza desde 1950 para el manejo tópico, en general, con buena tolerancia y pocas reacciones secundarias. Actúa inhibiendo las ROS producidas por los neutrófilos cutáneos. Es antibacteriano, antiinflamatorio y produce buenos resultados en la fase de inducción y en la de mantenimiento (Barona, M et al, 2015, p.495).

Así mismo, de los medicamentos utilizados en el tratamiento para la rosácea el metronidazol ha brindado buenos frutos y este fue superior al placebo en la disminución del número de lesiones y el eritema, y también, como mantenimiento después del tratamiento con tetraciclina. Al comparar el MTZ al 0.75 % con el mismo al 1%, no se encontró diferencia en la disminución del número de lesiones inflamatorias o el eritema, y no hubo diferencia significativa con respecto a los efectos secundarios. La forma tópica tiene buena tolerancia y no provoca sensibilización alérgica por contacto, fototoxicidad ni fotosensibilización significativa (Alcalá, D et al, 2016, p.17).

Se ha sugerido el uso tópico con retinoides para la rosácea, pero los datos en las publicaciones son limitados y los beneficios clínicos observados son pocos. En un estudio con clindamicina al 1,2% más tretinoína en gel al 0,025% se encontró una disminución importante del eritema y de las telangiectasias, con un efecto insignificante en las lesiones pápulo-pustulosas (Barona, M et al, 2015, p.495).

De igual manera, se ha descrito el uso de la tretinoína, ya que esta tiene una función antiinflamatoria y de remodelación del tejido conectivo, pero su respuesta es muy lenta, en ocasiones de más de dos meses. Otras variantes pueden ser el retinaldehído y el adapalene, pero es aún más lenta la respuesta. En una serie de casos, se trató la rosácea eritematotelangiectásica con retinaldehído al 0.05%, y se observó disminución del eritema en 75% de los individuos y, en menor proporción, de las telangiectasias, las que requirieron tiempos prolongados de tratamiento (Alcalá, D et al, 2016, p.18).

Adicionalmente, se ha implicado el uso de antibióticos, no obstante, los resultados y los estudios clínicos controlados que sustentan el uso de antibióticos orales en la rosácea todavía son limitados, según la experiencia clínica a lo largo de los años se aconseja que la terapéutica inicial en casos moderados a graves incluya medicamentos orales solos o en combinación con fármacos tópicos no antibióticos. Sin embargo, no se puede olvidar que esta enfermedad es crónica y que el uso a largo plazo de antibióticos orales puede generar efectos secundarios, además de resistencia bacteriana (Barona, M et al, 2015, p.496).

Por lo cual, no es aconsejable el uso de antibióticos de primera línea como tratamiento de la rosácea, sin embargo, en caso de utilizarlos una recomendación basada en

los diferentes estudios y la experiencia clínica consiste en la suspensión gradual de los antibióticos orales después de 6 a 12 semanas de tratamiento, buscando llevar de manera gradual a todos los pacientes a tratamientos tópicos únicamente (Barona, M et al, 2015, p.497).

Por último, en caso de que el paciente no tenga mejoría con fármacos tópicos u orales en rosácea con eritema y telangiectasias, se puede utilizar como alternativa tratamiento láser y fuentes de luz con un espectro específico para los cromóforos oxihemoglobina, deoxihemoglobina y metahemoglobina, presentes en los vasos sanguíneos superficiales dilatados, con lo cual se genera calor y destrucción vascular (Barona, M et al, 2015, p.497).

Este tipo de terapia puede presentar algunas alteraciones pigmentarias en la piel y algunos efectos adversos que son, eritema, edema y púrpura; ésta última, particularmente, con la aplicación del PDL. La púrpura es provocada por la ruptura de los capilares y se presenta cuando se utilizan pulsos muy breves (0.45 a 1.5 ms); desaparece entre los siete y 14 días. Los equipos de PDL más modernos utilizan pulsos variables y más largos, lo que permite excelentes resultados y menos formación de púrpura (Alcalá, D et al, 2016, p.18).

### **Probióticos**

Los probióticos son tipos de suplementos o algunos alimentos que contienen bacterias buenas que benefician el ser humano, además de ayudar con el intestino también se han visto relacionados en mantener un microbiota normal, evitando la disbiosis. Los probióticos existen desde hace mucho tiempo y hay diversos estudios donde analizan su uso. Hace un siglo, Elie Metchnikoff (un científico ruso galardonado con el premio Nobel, y profesor del Instituto Pasteur de París) postuló que las bacterias ácido-lácticas (BAL) conferirían beneficios a la salud capaces de promover la longevidad (Eliakim, R et al, 2011, p. 3).

Sugería que la “autointoxicación intestinal” y el envejecimiento resultante podrían suprimirse modificando la flora intestinal y reemplazando los microbios proteolíticos tales como *Clostridium*—que producen sustancias tóxicas, entre las que se encuentran los fenoles, indoles y amoníaco a partir de la digestión de proteínas— por microbios útiles. Desarrolló una dieta con leche fermentada con la bacteria que denominó “Bulgarian Bacillus”. En 1917, antes de que Alexander Fleming descubriera la penicilina, el profesor alemán Alfred Nissle

aisló una cepa no patógena de *Escherichia coli* a partir de heces de un soldado de la Primera Guerra Mundial que no había desarrollado enterocolitis durante un brote severo de shigellosis (Eliakim, R, et al, 2011, p. 3).

Los trastornos del tracto intestinal frecuentemente eran tratados con bacterias no patógenas viables, con el fin de modificar o reemplazar la flora intestinal. La cepa Nissle 1917 de *Escherichia coli* es uno de los pocos ejemplos de un prebiótico no BAL. El primero en aislar una bífido bacteria fue Henry Tissier (del Instituto Pasteur), quien la obtuvo de un lactante alimentado a pecho, y le dio el nombre de bacteria *Bacillus bifidus communis*. Tissier postulaba que las bífido bacterias desplazarían a las bacterias proteolíticas que provocan diarrea y recomendaba la administración de bífido bacterias a los lactantes que sufrían de estos síntomas (Eliakim, R et al, 2011, p. 3).

El término “probióticos” fue introducido por primera vez en 1965 por Lilly y Stillwell; a diferencia de los antibióticos, los prebióticos fueron definidos como factores de origen microbiano que estimulan la proliferación de otros organismos. En 1989, Roy Fuller destacó el hecho que, para considerarse probiótico, el microorganismo en cuestión debía estar presente en estado viable, e introdujo la idea de su efecto beneficioso sobre el huésped (Eliakim, R, 2011, p.3).

Los probióticos son concentrados que contienen una cantidad suficiente de microorganismos viables y definidos que modifican la microflora del huésped y ejercen resultados favorables para la salud más allá de la nutrición. Se ha demostrado que la administración de probióticos no sólo repercute en el intestino, sino en todo el organismo, especialmente en los sistemas inflamatorio e inmunitario. De esta forma la modificación de la microflora intestinal mediante el uso de probióticos podría tener repercusiones positivas en la piel (Farías, M, & Kolbach, M, 2011, p.227).

Algunos de los efectos favorables de los probióticos dependen de la ingesta de formas biológicas ya que las bacterias deben sobrevivir al proceso digestivo del huésped, colonizar el intestino, así como adherirse al epitelio intestinal para mediar sus efectos in vivo. Además, se ha informado que las bacterias probióticas inactivadas por calor causan síntomas

gastrointestinales adversos y diarrea que requieren la interrupción del tratamiento (Fuchs, V, Marquez, M, & Sriram, K, 2016, p.293).

Ciertos microorganismos probióticos utilizan diferentes estrategias para mantener la piel sana, como bajar el pH e inhibir el crecimiento de patógenos. El ambiente ácido de la piel es de hecho muy importante ya que desalienta la colonización bacteriana y proporciona una barrera contra la humedad a través de la absorción o la humedad por parte de aminoácidos, sales y otras sustancias en el manto ácido (Cifone, M et al 2011, p.232).

De un lado, el efecto de los probióticos sobre la respuesta inmune sistémica puede explicarse por la interacción de estos microorganismos o una parte de estos, con las células dendríticas presentes en las células epiteliales intestinales, desencadenando así el proceso de presentación de antígenos y posterior activación de los linfocitos T y respuesta inmune. Esta respuesta es predominantemente tolerígena, de otro modo no se podría manejar la alta carga de antígenos que se procesan todos los días. Para desarrollar dicha tolerancia se requiere de una flora saprofita equilibrada, lo que se favorece consumiendo probióticos (Farías, M, & Kolbach, M, 2011, p.228).

Los probióticos aportan gran cantidad de beneficios a nuestro organismo ya que estos producen bacteriocinas, peróxido de hidrógeno y bio surfactantes para ayudar a su supervivencia en el tracto intestinal. También pueden regular positivamente los genes que codifican la mucina que estimulan la producción de moco para formar una barrera protectora. Un probiótico eficaz se adaptará a la flora sana y no desplazará a las bacterias nativas (Fuchs, V, Marquez, M, & Sriram, K 2016, p.293).

Sin embargo, en varios estudios se plantea que la exposición a probióticos podría constituir uno de los distintos factores ambientales que influyen en el desarrollo de DA, ya que el efecto intestinal de los probióticos podría modular la respuesta inmunitaria específica y no específica hacia distintos alérgenos ambientales, mediante una menor activación de linfocitos Th2 y aumento de los linfocitos T reguladores (Farías, M, & Kolbach, M, 2011, p.228).

Cuando hablamos de prebióticos, a diferencia de los probióticos, éstos son ingredientes alimentarios no digeribles que ejercen una función positiva en el colón del huésped produciendo el crecimiento y actividad de un número selectivo de bacterias. Este concepto fue desarrollado para producir una modificación selectiva de la microflora intestinal; sin embargo, recientemente se ha propuesto que el beneficio de los prebióticos se podría aplicar a cualquier flora bacteriana, también la flora cutánea (Farías, M, & Kolbach, M, 2011, p.227).

Debido a los factores que afectan el microbioma intestinal, que repercute en el microbioma cutáneo, se han implementado nuevas estrategias terapéuticas por eso, el incremento del uso médico de probióticos y prebióticos en los últimos años ha confirmado su excelente perfil de seguridad. Como inmunomoduladores, se han utilizado en afecciones inflamatorias de la piel, como la DA (Fuchs, V, Marquez, M, & Sriram, K, 2016, p.289).

### **Mecanismo de acción de los probióticos**

Los probióticos afectan al ecosistema intestinal estimulando los mecanismos inmunitarios de la mucosa y estimulando los mecanismos no inmunitarios a través de antagonismo y competencia con patógenos potenciales, como se observa en la Tabla 4.

**Tabla 4. Mecanismo de acción probióticos y prebióticos.**

<b>Probióticos</b>	
Beneficios inmunológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activar los macrófagos locales para que aumenten la presentación de antígenos a los linfocitos B y aumenten la producción de inmunoglobulina A (IgA) secretora, tanto local como sistémicamente</li> <li>• Modular los perfiles de las citoquinas</li> <li>• Inducir la hipo respuesta a los antígenos alimentarios</li> </ul>
Beneficios no inmunológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Digerir los alimentos y competir con los patógenos por los nutrientes</li> <li>• Alterar el pH local para crear un ambiente local desfavorable para los patógenos</li> <li>• Producir bacteriocinas para inhibir a los patógenos</li> <li>• Fagocitar a los radicales superóxidos</li> <li>• Estimular la producción epitelial de mucina</li> <li>• Incrementar la función de barrera intestinal</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Competir por adherencia con los patógenos</li> <li>• Modificar las toxinas derivadas de patógenos</li> </ul>
<b>Prebióticos</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos metabólicos: producción de ácidos grasos de cadena corta, metabolismo de las grasas. absorción de iones (Ca, Fe, Mg)</li> <li>• Aumentar la inmunidad del huésped (producción de IgA, modulación de citoquinas, etc.)</li> </ul>

Nota: Eliakim, R et al, 2011, pp. 14-15.

El consenso de la asociación científica internacional sobre probióticos y prebióticos recoge una serie de posibles mecanismos de acción, desde algunos muy comunes a la mayoría de los probióticos estudiados, hasta otros muy raros específicos de algunas cepas:

Mecanismos muy frecuentes (comunes a la mayoría de los probióticos)

- Resistencia a la colonización.
- Producción de ácidos grasos de cadena corta y de acidificación del medio.
- Regulación del tránsito gastrointestinal.
- Normalización del microbiota.
- Aumento de la regeneración de enterocitos.
- Exclusión competitiva de patógenos.

Mecanismos frecuentes comunes a determinadas especies

- Síntesis de vitaminas.
- Antagonismo directo frente a otras bacterias.

- Reforzamiento de la barrera intestinal.
- Metabolismo sobre las sales biliares.
- Actividades enzimáticas.
- Neutralización de carcinógenos

Mecanismos raros específicos de diferentes cepas

- Efectos neurológicos.
- Efectos inmunológicos.
- Efectos endocrinológicos.
- Producción de sustancias bioactivas (González, I & Olveira, G, 2016, p.485).

### Tipos de cepas de probióticos

En el mercado existen diversos tipos de probióticos que con sus diferentes mecanismos de acción benefician tanto el microbiota intestinal con el microbiota de la piel, los cuales son descritos en la siguiente tabla 5.

**Tabla 5. Principales probióticos y prebióticos.**

Principales probióticos de cepa única empleados en estudios clínicos

- *Saccharomyces boulardii*
- *Lactobacillus rhamnosus* GG
- *Bifidobacterium bifidum*
- *Lactobacillus plantarum* 299
- *Lactobacillus sporogens*
- *Enterococcus* SF68
- *Bifidobacterium lactis* BB12 (L)
- *Lactobacillus reuteri*
- *Lactobacillus casei* (L)
- *Bifidobacterium longum* BB 536 (L)
- *Lactobacillus acidophilus* LA1
- *Escherichia coli* Nissle 1917 (serotipo 06:K5:H1)

Principales probióticos de varias cepas empleados en estudios clínicos

- *Lactobacillus acidophilus* y *L. bulgaricus*
- *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium lactis*
- *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium infantis*
- *Bifidobacterium longum* BB 536 + *L. acidophilus* NCFB 1748 (L)
- *Bifidobacterium lactis* Bb12 (BB12) y *Lactobacillus rhamnosus* GG
- *Bifidobacterium bifidum* + *Streptococcus thermophilus*
- *Bifidobacterium lactis* y *Streptococcus thermophilus* (L)
- *Lactobacillus acidophilus* + *L. bulgaricus* + *Streptococcus thermophilus* (L)
- VSL#3: 4 cepas de lactobacilos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus* y *Lactobacillus plantarum*), 3 cepas de bifidobacterias (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*) y *Streptococcus salivarius* subespecie *thermophilus*
- TREVIS: *Streptococcus acidophilus*, LA5, *Bifidobacterium lactis* BP12, *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus*
- Ecologic 641: 4 lactobacilos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius* y *Lactococcus lactis*) y 2 bifidobacterias (*Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium lactis*)
- Ergyphilus: 10<sup>10</sup> *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidus*
- Jinshuangqi: *Bifidobacterium longum* > 10 UFC, *Lactobacillus bulgaricus* > 10 UFC y *Streptococcus thermophilus* > 10 UFC

Nota: González, I & Olveira, G, 2016, p. 486.

### **Dermatitis Atópica**

En este sentido, la enfermedad más estudiada es la dermatitis atópica, al ser una enfermedad alérgica, está asociada con un desequilibrio en la activación de las citocinas T helper (TH1 / TH2). Los probióticos pueden inhibir la respuesta TH2 mientras estimulan la producción de citocinas TH1, como el interferón gamma (IFN-g). Además, disminuyen las células T reguladoras (Tregs), que son reguladores cruciales de la respuesta inmune, se han reportado en pacientes con DA, y su número se correlaciona inversamente con la inmunoglobulina E (IgE), eosinofilia e IFN-g (Keri, J, Nole, K & Yim, E, 2014, p.815).

La función de barrera de los pacientes con dermatitis atópica no solo en la piel sino también en la mucosa intestinal se reduce, por lo que los antígenos extraños se pueden transferir con frecuencia a través de la inducción de la dermatitis atópica sintomática. Se encontró una mejoría clínica después de la reversión de esta alteración. Algunos efectos probióticos pueden ser específicos de la cepa, mediados a través de receptores tipo Toll y expresados por enterocitos. Por ejemplo, diferentes cepas de *Lactobacillus salivarius* inducen una modulación diferente en la liberación de citocinas (Keri, J, Nole, K & Yim, E, 2014, p.815).

Actualmente, gran cantidad de probióticos son bacterias del ácido láctico, que pertenecen a los géneros de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, con un número menor de *leuconostocs*, *pediococci*, *lactococci*, *enterococci* y *estreptococos*. En el recuadro se muestra una lista no exhaustiva de las especies (pero no de las cepas) comercializadas como probióticos, que también incluye un número cada vez mayor de bacterias y levaduras no lácticas, incluidas cepas de *Bacillus*, *Clostridium*, *Propionibacterium* y Gram, *Escherichia coli* negativo (Daniel, C, Foligne, B & Pot, B, 2013, p. 284).

Considerando el posible impacto de las enfermedades alérgicas a nivel personal y social, es necesario desarrollar nuevos métodos de prevención, detección, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Así, el uso de probióticos como alternativa de tratamiento y prevención de enfermedades alérgicas ha sido el objetivo de los investigadores, ya que consiguieron reducir las citocinas inflamatorias y la permeabilidad intestinal, *in vitro*, lo que sería deseable en el manejo de la atopia (Fernandes, K, Mara, C, Renata, L, Stinghen, A & Zavatto, C, 2016, p.101).

El papel de la nutrición en la dermatitis atópica tiene muchas implicaciones. Los ejemplos incluyen la restricción y suplementación dietética, intervenciones de suplementación de vitaminas y minerales, probióticos y ácidos grasos esenciales, desde el periodo prenatal, hasta la edad adulta. Se ha estudiado la patogenia y el tratamiento de la DA, incluida la prevención, el cuidado de la piel, las modificaciones ambientales, la nutrición, la educación y los medicamentos antiinflamatorios (Fuchs, V, Marquez, M, & Sriram, K, 2016, p.290).

En lo que respecta a la administración de probióticos a temprana edad Fuchs, V, Marquez, M, & Sriram, K (2016) mencionan que:

La administración prenatal seguida de la administración posnatal de probióticos fue protectora (OR, 0,61; P <0,001), en contraste con la administración posnatal únicamente (OR, 0,95; P <0,82). Tanto Lactobacillus solo como Lactobacillus con Bifidobacterium fueron protectores contra la EA (OR, 0,70; P = 0,004 y OR, 0,62; P <0,001, respectivamente). Los resultados del estudio concluyeron que los probióticos parecían tener un papel protector en la prevención de la EA cuando se administran antes y después del parto tanto en la población general como en la población de riesgo alérgico (p.290).

Al utilizar probióticos como tratamiento, según Fernandes, K, et al, (2016) aconseja que:

- Ser seguros (bajo riesgo de infección sistémica y producción de toxinas nocivas, no ofrecer una estimulación excesiva a la respuesta inmune y no permitir la transferencia de genes entre microorganismos)
- Presentarse como células vivas y en cantidades adecuadas
- La bacteria debe tener una identificación conocida internacionalmente (especie y subespecie de la cepa)
- Ejercitar beneficios clínicamente probados para el usuario, demostrados in vivo e in vitro mediante una dosis conocida

-Sobrevivir a los ataques de ácido gástrico y sales biliares, asegurándose de que estén vivas y activas cuando lleguen al sitio de acción.

-Tener la garantía de mantener la viabilidad hasta el momento del consumo en forma de cápsula, polvo o al agregarse a productos lácteos (p.102).

Entre los distintos usos que se le dan a los probióticos, estos pueden equilibrar el microbiota intestinal, restaurar la permeabilidad intestinal normal, mejorar la función inmunológica y reducir algunas citocinas proinflamatorias. Además, se sugiere que los efectos beneficiosos de los probióticos contra enfermedades atópicas están asociados con la estimulación de receptores tipo Toll (TLR) (Fernandes, K et al, 2016, p.102).

En cuanto a los receptores tipo toll, se han identificado 11 TLR en mamíferos, cuyo patrón de expresión es del tipo celular específico. La estimulación de los TLR por varios PAMP induce la diferenciación de las células T en células Th1, que median las respuestas celulares y reacciones inflamatorias, y células Th2, que median la respuesta humoral, la defensa antiparasitaria y las reacciones alérgicas (Fernandes, K et al, 2016, p.102).

### **Acné**

El acné vulgar es una enfermedad sebácea de los folículos pilosos, cuyas principales características son la secreción excesiva de sebo glandular. Por lo que la utilidad de probióticos en esta patología se da por la colonización causada por el P. acnés en la piel. El género *Propionibacterium* son bacilos Grampositivos, anaerobios, lipofílicos y lipolíticos, que se encuentran colonizando los folículos pilosos y las glándulas sebáceas con mayor afinidad por la piel del cuero cabelludo, la frente y la espalda (Farías, M, & Kolbach, M, 2011, p.229).

La implementación de los probióticos en esta patología tiene como función regular la liberación de citocinas proinflamatorias dentro de la piel; por ejemplo, la reducción específica de los niveles de IL-1 $\alpha$  ciertamente tendría un potencial beneficioso en el tratamiento del acné. Además, el uso de probióticos orales tiene el potencial de alterar el microbiota local y aún ofrecer efectos beneficiosos además de TGI (Fernandes, K et al, 2016, p.108).

Así mismo, es primordial reparar la barrera epitelial, disminuir la inflamación, conservar la hidratación de la piel y mantener un equilibrio adecuado cuando se trata de acné. Por lo tanto, los probióticos modifican varios factores en la fisiopatología del desarrollo del

acné y potencialmente también pueden mejorar el cumplimiento. A nivel científico básico, se ha demostrado que los probióticos inhiben directamente P. acnés mediante la producción de proteínas antibacterianas (Bowe, W & Kober, M, 2015, p.2).

En cuanto a las diferentes terapias con probióticos utilizadas en pacientes con acné, se ha demostrado que el *Bifidobacterium longum* y *Lactobacillus paracasei* para aliviar la inflamación mediada por la sustancia P en la piel. La sustancia P es un mediador principal de la amplificación, inducida por el estrés, que provoca inflamación y producción de sebo en el acné. Según los resultados de un estudio clínico, el uso tópico de *Bifidobacterium longum* promovió un efecto antiinflamatorio y una disminución significativa de la vasodilatación, edema, desgranulación de mastocitos y liberación de TNF- $\alpha$  en relación con el grupo control (Fernandes, K et al, 2016, p.108).

### **Rosácea**

En la actualidad se encuentran pocos estudios donde den a conocer la efectividad de los probióticos en la rosácea, sin embargo, un artículo de 2014 da a conocer que para tratar la rosácea se beneficia con probióticos orales y no así con tópicos. Ninguna bacteria que encontramos fue particularmente prometedora para la rosácea. Creemos que la forma más prometedora de combatir la rosácea con probióticos sería utilizando las bacterias que se encuentran como residentes comensales normales en la piel. Estos tendrían las mayores posibilidades de supervivencia en la piel, además de ser seguros de aplicar. Las bacterias que cumplen este criterio para la rosácea son *M. smegmatis*, *M. phlei*, *Corynebacteria* y *Pseudomonas aeruginosa* (Chang, J, Duizendstra, A, Gutierrez, A, Jansen, R, van den Berg, B & Zhao, T, 2014, p.69).

Sin embargo, según la literatura disponible en este momento, todavía no recomendaríamos tratar la rosácea con probióticos. Para *Corynebacteria*, se necesita más información sobre qué cepas específicas podrían ser beneficiosas, mientras que para *Pseudomonas aeruginosa* se necesita más información sobre las sub cepas que son seguras y es poco probable que actúen como patógenos oportunistas (Chang, J et al, 2014, p.69).

Una alternativa a los probióticos tópicos podría ser el uso de probióticos orales. Los probióticos orales pueden influir en el eje "intestino-cerebro-piel". Los probióticos y sus sustancias secretadas pueden interactuar con el tejido linfoide en el intestino, que es casi el

70% de todo el sistema inmunológico. Los probióticos orales pueden regular la liberación de citocinas al inducir células T reguladoras y células T efectoras. Además, cuando los probióticos orales erradican el crecimiento excesivo de bacterias en los intestinos de los pacientes con rosácea, la piel también mejora. Por lo tanto, para algunos pacientes con rosácea, un tratamiento oral (probiótico) puede ser lo mejor en un futuro próximo. Esto muestra que el intestino y la piel están interconectados (Chang, J et al, 2014, p.69).

En el año 2013, muchas terapias nuevas se encuentran actualmente en varias fases de evaluación clínica para el tratamiento de pacientes con rosácea y algunas más se encuentran en etapa de pruebas preclínicas y de laboratorio. Se espera que los nuevos compuestos proporcionen mejoras clínicas en el tratamiento de pacientes con rosácea del tipo papulopustuloso, eritemato-telangiectásico, cerrando así la brecha al abordar el componente eritema de la rosácea, donde los enfoques actuales se quedan cortos (Gundamaraju, R, Manikam, R, Sekaran, S & Vemuri, R, 2015, p. 392).

Además, la Academia Estadounidense de Dermatólogos (AAD) propuso en 2013 el uso de probióticos en el tratamiento de la rosácea. La hipótesis se basó en "interferencias bacterianas". Los probióticos, con microorganismos vivos, son conocidos por sus efectos positivos. Cuando se aplica tópicamente sobre rosácea o áreas de piel propensas al acné (sitio), el sistema inmunológico las reconoce como partículas extrañas y actúa en el sitio, reduciendo así la inflamación, el enrojecimiento o las protuberancias. Y también, un par de ensayos a pequeña escala, uno realizado en Corea y otro en Italia, mostró resultados prometedores en la eliminación eficaz de los síntomas de la rosácea y el acné (Gundamaraju, R et al, 2015, p. 392).

## **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.**

### **Tipo de estudio**

En el presente capítulo se describirá los métodos utilizados para realizar esta investigación, por consiguiente, se analizará el método de investigación, la descripción de la información utilizada, los criterios de inclusión y exclusión de la información empleada en categoría de análisis.

Este apartado, permitirá que el lector comprenda la investigación de una mejor manera y conocer el tipo de investigación realizada para efectuar este trabajo. Incluyendo las características, parámetros y diversas categorías para un mayor abordaje de la investigación.

### **Área del estudio**

En el presente trabajo se incluyó una revisión bibliográfica de artículos científicos, por lo que se seleccionaron un total de 30 artículos publicados en inglés, portugués y español en todo el mundo y no se consideraron artículos en otros idiomas, esto, con enfoque a la alteración del microbiota cutáneo y patologías asociadas como acné, dermatitis atópica y rosácea

### **Criterios de inclusión y exclusión**

De este modo, la investigación se efectúa introduciendo criterios utilizados para desarrollar el tema. Los criterios de inclusión y exclusión se utilizaron para elegir los artículos científicos que nos ayudará a realizar la discusión de los resultados.

#### **Criterios de inclusión**

- Artículos que traten sobre factores intrínsecos y extrínsecos que alteren el microbiota cutáneo
- Los artículos estudiados son realizados por profesionales de la salud en su mayoría, con prioridad de especialistas de los temas a tratar.
- Artículos redactados en los idiomas inglés, portugués o español.

- Artículos que brinden información sobre la incidencia de acné, dermatitis atópica y rosácea
- Estudios que se basen en el tratamiento con probióticos y el beneficio en las diferentes dermatosis
- Artículos que involucren personas de 15 a 60 años, de edad

### **Criterios de exclusión**

- Artículos alteraciones en el microbiota y su relación con acné, rosácea y dermatitis atópica publicados antes del 2015.
- Estudios de poblaciones en personas menores de 15 años o mayores de 60 años
- Artículos en idiomas que no fueran inglés, portugués o español
- Artículos basados en otras patologías dermatológicas que no fuera acné, rosácea o dermatitis atópica.

### **Fuentes de información**

Las fuentes de información se obtuvieron de diferentes sitios y bibliotecas del país, algunas bases de datos fueron: Science Direct, JAMA, Dermatology, journal of applied microbiology, frontiers in microbiology, scientific reports, springer, NCBI, UNAD, Allergology International, Google Académico, BINASS.

**Tabla 6. Notas de información**

<b>Artículo</b>	<b>Resumen</b>
2016. Bertona, M, Emanuele, E, Fabbrocini, G, Monfrecola, G, Pareja, H & Picazo, Ó. Supplementation with Lactobacillus rhamnosus SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. USA.	Estudio piloto, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo con 20 sujetos adultos (14 mujeres y 6 hombres; edad media: 33,7 ± 3,3 años) con acné. Donde a un grupo se les administró Lactobacillus rhamnosus SP1 y evidencia disminución en las lesiones de acné.
2016. Bonci, A, Carla, C, Cazzaniga, S., Cusano, F, Di Landro, A, Fortina, A. & Musumeci, M. Adult female acne and associated risk factors: Results of a multicenter case-control study in Italy. Italia	Estudio multicéntrico de casos y controles en el que participaron mujeres mayores de 25 años, de edad, en el que se realizó una evaluación sobre los factores de riesgo en el acné adulto AFA. Evaluando desde familiares de primer grado con acné su alimentación y oficio.
2016. Bukač, J & Vaneckova, J. The severity of atopic dermatitis and the relation to the level of total IgE, onset of atopic dermatitis and family history about atopy. República Checa	Metaanálisis enfocado en evaluar los niveles de IgE total, más los antecedentes familiares positivos sobre atopia. En donde se evidencio que era más frecuente en pacientes que padecían una forma moderada y grave de dermatitis atópica en comparación con los pacientes que padecen una forma leve de dermatitis atópica
2016. Cardone, M, Carlesimo, M, Fortuna, M, Garelli, V, Pranteda, G, Romaniello, F., & Rossi, A. A case of Scalp Rosacea treated with low dose doxycycline and	Estudio descriptivo sobre un caso de rosácea con afectación del cuero cabelludo tratado

<p>probiotic therapy and literature review on therapeutic options. Italia</p>	<p>exitosamente con asociación de doxiciclina en dosis bajas y probióticos. Con un seguimiento de 6 meses, presentando buena tolerancia, ni efectos secundarios, sin recaídas ni brotes de la enfermedad.</p>
<p>2016. Hirota, T, Kato, S, Matsukawa, T, Yamamoto, K &amp; Yokoyama, K. Efficacy of prolonged ingestion of <i>Lactobacillus acidophilus</i> L-92 in adult patients with atopic dermatitis. Japón</p>	<p>Estudio transversal descriptivo, realizado en 50 personas con un rango de edad de los 16 años de edad o más, con el fin de evaluar la eficacia y seguridad del <i>Lactobacillus acidophilus</i> L-92 en pacientes con dermatitis atópica. Valorando la gravedad de los síntomas cutáneos y evaluando a las 4,8,12,16,20 y 24 semanas la intervención con el probiótico</p>
<p>2016. Kantor, R., Kim, A. Silverberg, J. &amp; Thyssen, J. Association of atopic dermatitis with smoking: a systematic review and meta-analysis. USA</p>	<p>Metaanálisis de estudios observacionales los cuales sugieren que el tabaquismo activo y la exposición pasiva al humo del cigarrillo en el hogar se asocian con una mayor prevalencia de dermatitis atópica tanto en niños como en adultos.</p>
<p>2017. Agner, T, Andersen, P, Clausen, M, Clemmensen, K, Edslev, S &amp; Kroghfelt K. <i>Staphylococcus aureus</i> colonization in atopic eczema and its association with filaggrin gene mutations. Dinamarca.</p>	<p>Estudio de tipo longitudinal en 101 pacientes con DA donde se evaluó las diferencias en la colonización por <i>S. aureus</i> en pacientes con DA con y sin mutaciones de FLG. Se relacionó la colonización por <i>S. aureus</i> en pacientes con DA con la gravedad de la enfermedad.</p>
<p>2017. Åhren, C, Alsterholm, M, Faergemann, J, Gillstedt, M, Karami, N, Ljung, A, Strömbeck, L &amp; Widjestam, J. Variation in <i>Staphylococcus aureus</i> Colonization in Relation to Disease Severity in Adults</p>	<p>Artículo donde se realiza un estudio de cohortes en el que participaron 21 pacientes con DA; se monitorizó la colonización por <i>S. aureus</i> y la severidad de la enfermedad en adultos con DA</p>

with Atopic Dermatitis during a FivemonthFollow-up. Suecia.	durante 5 meses. Los resultados muestran una correlación temporal entre la colonización por <i>S. aureus</i> y la gravedad de la enfermedad en la DA.
2017. Andres, P, Blanchet-Réthoré, S, Bourdès, V, Haddar, C, Mercenier, A & Verhoeven, P. Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain <i>Lactobacillus johnsonii</i> NCC 533 on <i>Staphylococcus aureus</i> colonization in atopic dermatitis. Francia	Estudio exploratorio el cual investiga el efecto de una loción cosmética que contiene <i>Lactobacillus johnsonii</i> NCC 533 (HT La1) en pacientes con dermatitis atópica colonizados por <i>S. aureus</i> , realizado en una población alemana, el cual asocio una mejoría clínica local en (SCORAD).
2017. Artis, K, Bouslimani, A, Chen, T, Chun, K, David, G, Dorrestein, P, Gallo, R, Gill, S, Grier, A, Hata, T, Kim, J, Kotol, P, Latif, H, Leung, D, Lockhart, A, Melnik, A, Nakatsuji, T, Narala, S, Shafiq, F, Streib, J, Taylor, P, Two, A, Yun, T & Zengler, K. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against <i>Staphylococcus aureus</i> and are deficient in atopic dermatitis. USA	Estudio de casos y controles de 30 sujetos sanos sin DA y los sitios lesionados y no lesionados de 49 sujetos con DA donde se evidencia que la piel sana produce sus propios agentes antimicrobianos contra bacterias patógenas, pero en presencia de DA estos agentes son inhibidos y por lo tanto el <i>S. Aureus</i> coloniza la piel en esta enfermedad, lo que llega a exacerbarla.
2017. Boothe, D, Tarbox, J & Tarbox, M. Atopic Dermatitis Pathophysiology. USA.	Estudio descriptivo típico sobre la disfunción de barrera natural en la patogenia de la DA y la relación con la disfunción del gen de filagrina, lo que llega a favorecer la entrada de <i>S. aureus</i> y exacerbar la enfermedad, determinaron que al haber una interrupción en el proceso de la filagrina esto conlleva desencadenar la adhesión de agentes patógenos.
2017. Brüggemann, H, Kilian, M, Lomholt, H, Scholz, C & Tettelin, H. A comparative study of	Investigación de casos de 12 pacientes con acné moderado a

<p><i>Cutibacterium (Propionibacterium) acnes</i> clones from acne patients and healthy controls. Dinamarca.</p>	<p>severo y 11 controles sanos. Se llevó a cabo para obtener una comparación detallada entre la complejidad clonal y los clones dominantes de <i>C. acnés</i> en folículos de pacientes con acné moderado a severo e individuos sanos.</p>
<p>2017 Cho, E, Drucker, A, Li, S, Li, W &amp; Qureshi, A. Cigarette smoking and risk of incident rosacea in women. USA</p>	<p>Estudio de cohorte con el objetivo de determinar la asociación entre el tabaquismo y el riesgo de rosácea incidente. Con una identificación de 5.462 casos incidentes en el que se observaba un mayor riesgo de rosácea asociado con el tabaquismo anterior pero un menor riesgo de rosácea asociado con el tabaquismo actual.</p>
<p>2017. Choi, H, Kim, S &amp; Sim, S. Atopic dermatitis is associated with active and passive cigarette smoking in adolescents. Corea</p>	<p>Estudio transversal en el que se evaluaron las relaciones entre la dermatitis atópica y el tabaquismo activo y pasivo en adolescentes coreanos. Se evidenciaron asociaciones positivas de acuerdo con la frecuencia y dosis de tabaquismo activo y pasivo.</p>
<p>2017. Ikeda, M, Kumagai, T, Maruyama, K, Mihara, T, Saito, J, Saito, Y &amp; Tomonaga, A. Effects of intake of <i>Lactobacillus casei</i> subsp. <i>casei</i> 327 (<i>Lactobacillus</i> K-1) on skin conditions: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in women. Japón</p>	<p>Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo han sugerido que la ingesta de <i>Lactobacillus casei</i> subsp. <i>casei</i> 327 (designado <i>L. K-1</i>) es efectivo para regenerar algunas alteraciones cutáneas, en este estudio participaron 64 personas durante 8 semanas, se analizó su eficacia comparando las diferencias de los niveles previos entre grupos.</p>

<p>2017. Katta, R &amp; Weiss, E. (2017). Diet and rosacea: the role of dietary change in the management of rosacea. <i>Dermatology practical &amp; conceptual</i>.</p>	<p>Estudio descriptivo sobre la eficacia de los probióticos demostrando efectos antiinflamatorios actuando en la composición de las bacterias intestinales para combatir bacterias patógenas en la rosácea.</p>
<p>2018. Bourdés, V, Corvec, S, Dagnelie, M, Dréno, B, Khammari, A, Nguyen, J &amp; Saint-Jean, M. Decrease in Diversity of Propionibacterium acnes Phylotypes in Patients with Severe Acne on the Back. Francia.</p>	<p>Publicación de casos y controles que incluyó 24 pacientes con acné y 12 voluntarios sanos, se investigó subgrupos de P. acnés en la cara y la espalda en pacientes con acné severo y en controles sanos. Se determinó que en el 71,4% de los pacientes con acné severo, los filo tipos de P. acnés eran idénticos en la cara y la espalda, mientras que solo el 45,5% en controles sanos.</p>
<p>2018.Chenoll-Cuadros, E, Codoñer-Cortés, F, Genovés, S, Navarro-López, V, Ramírez-Boscá, A, Ramón-Vidal, D &amp; Ruzafa-Costas, B. Effect of oral administration of a mixture of probiotic strains on SCORAD index and use of topical steroids in young patients with moderate atopic dermatitis: a randomized clinical trial. España</p>	<p>Estudio fue doble ciego, de 2 brazos controlado con placebo con aleatorización estratificada por variables basales que indica un efecto positivo en la reducción del índice SCORAD y el uso de corticosteroides tópicos en el grupo tratado con probióticos.</p>
<p>2019.Aalemi, A, Anwar, I, &amp; Chen, H. Dairy consumption and acne: a case control study in Kabul, Afghanistan.</p>	<p>Estudio de casos y controles en el que se examina la asociación entre el consumo de productos lácteos y el acné en personas de 10 a 24 años. Se observa un desarrollo del acné positivamente con leche entera y baja en grasa, mientras que otros tipos de productos lácteos no mostraron asociaciones.</p>
<p>2019. Aghasi, M, Aminianfar, A, Golzarand, M, Omidian, M, Shab-Bidar, S &amp; Taheri, F. Dairy intake and acne development: A meta-analysis of observational studies. Irán</p>	<p>Metaanálisis en el que se encontró una relación positiva entre consumo de lácteos, leche total, grasa entera, baja en grasa y</p>

	<p>desnatada con aparición de acné. Por el contrario, no hubo relación entre el yogur / queso y el desarrollo del acné.</p>
<p>2019. Antonescu, C, Bui, J, Chien, A, Fisher, A, Florea, L, Garza, L, Kang, S, Mongodin, E, Pasieka, H, Rainer, B &amp; Thompson, K. Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Rosacea: A Case–Control Study. USA</p>	<p>Estudio de casos y controles que investiga las diferencias en el microbiota de la piel entre 19 pacientes con rosácea y 19 controles sanos. Se comprobó que no hubo diferencias significativas en la diversidad ecológica del microbiota, pero se notaron una serie de taxones bacterianos que se enriquecieron o agotaron en los subtipos de rosácea en comparación con los controles.</p>
<p>2019. Artuz, F, Gazi, U, Karasartova, D, Kosar-Acar, N, Kursat, M, Mumcuoglu, K, Oztekin, A, Semra, A &amp; Taylan-Ozkan, A, Skin-homing T-cell responses associated with <i>Demodex</i> infestation and rosacea. Turquía</p>	<p>Se realizó un análisis de casos de 36 mujeres con rosácea pápulo pustular (PPR) y 24 controles sanos dando como resultado que la diferencia significativa en la positividad para ácaros entre los pacientes del grupo con rosácea y sin rosácea sugiere una asociación entre la infestación por <i>Demodex</i> y la PPR.</p>
<p>2019. Chen, M, Deng, Z, Jian, D, Li, J, Liu, Y, Peng, Q, Sha, K, Shi, W, Xie, H, Xu, S &amp; Zhang, Y. Claudin reduction may relate to an impaired skin barrier in Rosácea. China.</p>	<p>Estudio exploratorio de casos y controles donde se obtuvieron biopsias de piel de la cara central de 23 pacientes femeninas con rosácea y 8 controles sanos (de 25 a 50 años, de edad). Se demostró una disminución significativa en la expresión de claudina en lugar de otros genes de la barrera cutánea, que pueden estar asociados con una barrera cutánea deteriorada responsable del desarrollo de la rosácea.</p>
<p>2019. Ci, J, Guo, H, Hao, L, Li, X, Tian, L, Wang, Y, Xin, C, Xue, J, Zhao, S, Zhao. Y. Cutibacterium acnes</p>	<p>Estudio de casos y controles en el cual recolectaron 50 cepas de <i>C.</i></p>

<p>Type II strains are associated with acne in Chinese patients. China.</p>	<p><i>acnés</i> de la piel facial de 5 pacientes con acné y 5 controles sanos en el que se logró presentar evidencia donde explica los diferentes tipos de cepas de <i>C acnés</i> y logra revelar la asociación del subtipo II y el acné vulgar.</p>
<p>2019. Corvec, S, Dagnelie, M, Dréno, B, Khammari, A, Montassier, E &amp; Mounier, C. Inflammatory skin is associated with changes in the skin microbiota composition on the back of severe acne patients. Francia.</p>	<p>Investigación de casos y controles en 24 pacientes con acné severo de la espalda el cual tiene como objetivo estudiar el microbiota cutáneo frente a 12 controles sanos, se determina que la piel inflamatoria está asociada con cambios en la composición del microbiota de la piel en la espalda y la cara con acné en comparación con los controles sanos.</p>
<p>2019. De Maertelaer, V &amp; Forton, F. Erythematotelangiectatic rosacea may be associated with a subclinical stage of demodicosis: a case-control study. Bélgica</p>	<p>Estudio retrospectivo de 1047 pacientes con diferentes tipos de rosácea y 23 controles sanos, en el cual determinaron una hipótesis que la rosácea eritematotelangiectásica (ETR) puede ser una condición en la que <i>Demodex</i> comienza a proliferar o que ETR puede favorecer la proliferación de <i>Demodex</i>; esta hipótesis también podría explicar la variabilidad en los valores entre estos pacientes con ETR.</p>
<p>2020. Becker, M, Burggraaf, J, Buters, T, Feiss, G, Knetsch, C, Niemeyer-Van Der Kolk, Quint, W, Rissmann, R, Van Alewijk1, D, Van Den Munckhof, E, T, Van Der Wall, H, Van Doorn, M &amp; Van Doorn, L. Inter- and Intra-patient Variability Over Time of Lesional Skin Microbiota in Adult Patients with Atopic Dermatitis. Holanda</p>	<p>Estudio exploratorio en el cual se analizó semanalmente el microbiota cutáneo lesionado y no lesionado de pacientes con DA durante un período de 42 días. Se encontró una gran variabilidad inter e intra paciente para el microbiota cutáneo lesional. La gran variabilidad entre pacientes se originó por la abundancia variable de <i>S. aureus</i> y factores</p>

	ambientales que varían significativamente entre humanos.
2020. Beede, K, Majeed, M., Majeed, S, Mundkur, L, Nagabhushanam, K, Rajalakshmi, H. & Shah, K., Novel Topical Application of a Postbiotic, LactoSporin®, in Mild to Moderate Acne: A Randomized, Comparative Clinical Study to Evaluate its Efficacy, Tolerability and Safety. India	Estudio mono céntrico aleatorizado, abierto, comparamos la eficacia de LactoSporin crema al 2% p/p con peróxido de benzoilo en 64 sujetos masculinos y femeninos con acné leve a moderado durante tres semanas. Se observó una mejora significativa fue en la evaluación dermatológica de comedones cerrados, comedones abiertos y recuento de pápulas
2020. Bonita, L, Herwanto, N, Karim, A, Prakoeswa, C, Setyaningrum, T, Surono, I. & Umborowati, M. Beneficial Effect of Lactobacillus plantarum IS-10506 Supplementation in Adults with Atopic Dermatitis: A Randomized Controlled Trial. Indonesia	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que comparó un probiótico micro encapsulado y el placebo. Se encontró que la suplementación con probióticos LP IS-10506 disminuye Th2 y aumenta las citocinas Th1. Favoreciendo el estado del paciente
2020. Cha, H, Kim, S, Kook, M, & Yi, T. Lactobacillus paraplantarum THG-G10 as a potential anti-acne agent with anti-bacterial and anti-inflammatory activities. Corea	Ensayo científico sobre los efectos anti-acné del sobrenadante seco libre de células de L. paraplantarum THG-G10 (DCG10). Se evaluaron determinando sus actividades antimicrobianas y antiinflamatorias.
2020. Chang, Y, Chen, T, Chou, Y, Dai, Y, Li, C, Wu, C. & Yeh, F (2020). Cigarette smoking and risk of rosácea. Taiwan	Estudio de cohorte en el que se evalúa el riesgo de rosácea asociada con el estado del tabaquismo, la intensidad, la duración y los paquetes-año acumulados de tabaquismo. Este estudio encontró un riesgo significativamente menor de

	rosácea entre los fumadores actuales.
2020. Chen, H, Lai, W, & Zheng, Y. Rosacea in acne vulgaris patients: subtypes distribution and triggers assessment –a cross- sectional study. China	Estudio transversal en el que se incluyeron pacientes de sexo femenino con acné facial combinado con rosácea, de 15 a 50 años que tuvo como objetivo investigar la clasificación y gravedad de las pacientes que se combinan con acné y rosácea del departamento de dermatología ambulatorio desde enero hasta diciembre de 2019
2020. Deschasaux, M, Ezzedine, K, Hercberg, S, Penso, L., & Sbidian, E. Touvier, M. Association Between Adult Acne and Dietary Behaviors: Findings from the NutriNet-Santé Prospective Cohort Study. Francia	Estudio transversal que analiza las asociaciones entre el comportamiento dietético (ingesta de alimentos, ingesta de nutrientes y el patrón dietético derivado de un análisis de componentes principales) y el acné actual o pasado con un total de 24 452 participantes.

Nota: Elaboración propia.

### **Categoría de Análisis 1: Alteración del microbiota cutáneo fomenta la aparición de Dermatitis atópica, acné y rosácea**

#### **Definición conceptual**

En la piel humana habitan comunidades de microbios, es toda una colección numerosa de bacterias, hongos, virus y ácaros que normalmente residen allí, con una relación de 1 a 10 con las células humanas. A su vez, los biotipos que albergan a estos microorganismos son sumamente variados, por lo tanto, las alteraciones en el ecosistema se traducen en enfermedades o profusión de estas (Montes, M, 2019, p.161).

### **Categoría de Análisis 2: Factores intrínsecos y extrínsecos implicados en la alteración del microbiota cutáneo**

### **Definición conceptual**

Según la Organización Mundial de la Salud, “un factor es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión”.

Es una característica, condición o circunstancia detectada en un individuo o grupo de personas y el ambiente, que se asocia con una probabilidad incrementada de desarrollar o experimentar una enfermedad o desviación de la salud (Hinojosa, M & Revueltas, M. 2013. p. 3).

### **Categoría de Análisis 3: Probióticos como monoterapia o terapia adyuvante en las diferentes dermatosis**

#### **Definición Conceptual**

Según la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y los Medicamentos (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), se definen como microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped (FAO / OMS, 2002; Ruiz, 2012). Además, Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson G, Merenstein D, Pot B, et al. 2014, añaden que los probióticos son microorganismos vivos que confieren un beneficio a la salud cuando se los administra en cantidades adecuadas.

## CAPÍTULO IV: RESULTADOS

En este capítulo se mostrará los resultados adquiridos con base a la bibliografía consultada y en conjunto a los objetivos específicos, se explicará los alcances obtenidos en esta investigación, ordenados según las categorías de análisis establecidas para la realización de esta tesis.

### **Categoría 1. Alteración del microbiota cutáneo fomenta la aparición de Dermatitis atópica, acné y rosácea**

Respecto a la repercusión que ha tenido la alteración del microbiota en las diferentes dermatosis descritas en este estudio, se ha contemplado que una afectación de la barrera cutánea específicamente en la epidermis y sus células por medio de la colonización de agentes patógenos provoca consecuentemente la disbiosis cutánea llevando así a generar acné, dermatitis atópica y rosácea. Por tanto, este cambio en los microorganismos comensales se presentó en diferentes estudios realizados en países de distintas zonas geográficas.

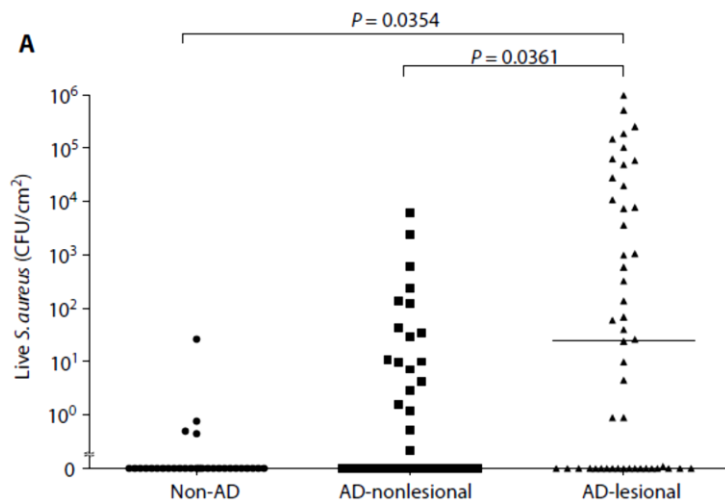
Un ejemplo de lo mencionado en el párrafo anterior da a conocer la relación de la disbiosis cutánea con la Dermatitis atópica (DA) en un estudio elaborado en Estados Unidos por Boothe, D, Tarbox, J & Tarbox, M. (2017), donde se han descubierto múltiples mutaciones del gen de Filagrina asociado a la patogenia de la dermatitis atópica, teniendo en cuenta que conlleva a muchos procesos que afectan la barrera cutánea, destacándose la pérdida de agua y produciéndose así una afectación del microbiota de la piel lo que lleva a favorecer la llegada de bacterias patógenas como el *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) que explica el desarrollo de la DA.

El preproducto de FLG, pro-FLG, es una fosfoproteína altamente catiónica que se compone de una gran cantidad de aminoácidos hidrófobos. La interrupción del procesamiento de pro-FLG a FLG que ocurre normalmente durante la transición del estrato granuloso a estrato córneo conduce a la pérdida de todos los subproductos, incluidos los factores hidratantes naturales (NMF). Esta interrupción disminuye la atracción osmótica, debido a que los solutos más bajos crean atracción, que normalmente hidrata los corneocitos. (p. 23).

Un efecto inmediato de tal disminución es la creación de un gran gradiente de agua a través de la capa del estrato córneo que probablemente aumente la pérdida de agua cutánea desde los niveles normales. La pérdida de NMF también afecta el bioma de la piel. Se ha demostrado que los NMF favorecen la adhesión de bacterias no patógenas evitando la agregación de *S. aureus*, a menudo previniendo infecciones (p.23).

Además, el aumento en la presentación de antígenos encontrado debido a la dermatitis atópica también puede explicarse por cambios en la mutación del gen de filagrina. La falta de metabolitos ácidos conduce a un aumento del pH lo que resulta en un pH superficial menos ácido. El pH ácido normal del estrato córneo cumple muchas funciones en el mantenimiento de una barrera cutánea saludable, que incluye desalentar el crecimiento de bacterias patógenas, estimular el crecimiento de la flora cutánea normal y mantener las serinas proteasas de la superficie de la piel en un estado inactivo. Un pH menos ácido hace que estas serinas proteasas se activen, lo que lleva a una mayor disfunción de la barrera a través de la degradación de los corneo desmosomas y las enzimas importantes en el metabolismo de los lípidos (p. 23).

De igual manera un ensayo clínico realizado por Artis, K, et al., (2017), en Estados Unidos, donde se efectuó una secuenciación del gen 16S rRNA y el análisis basado en cultivo de hisopos de piel tomados de 30 sujetos sanos sin DA y los sitios lesionados y no lesionados de 49 sujetos con DA dio a conocer que varias especies bacterianas diferentes en la piel humana sana producen anti-*S. aureus* y que las bacterias con esta actividad eran mucho menos frecuentes en sujetos con DA, lo cual explica la presencia de una mayor inflamación y por lo tanto exacerba la enfermedad (p.1).

**Fig. 18. *S. aureus* en pacientes con DA lesional y no lesional**

Nota: Artis, K, et al, 2017, p. 2.

En la figura 18 ilustra que en el estudio se identificaron pacientes con DA con una gran proporción de cultivos positivos para *S. Aureus* tanto en DA lesional como no lesional, lo que da a conocer la presencia de la disbiosis cutánea en los pacientes con esta patología, explicando que al este patógeno colonizar los microorganismos comensales no logran evitar esto y fomenta la exacerbación de la enfermedad; a diferencia de los participantes sin DA presentado pocas unidades formadoras de colonias de *S. aureus*.

Una explicación de la mayor cantidad de ADN recuperado de la piel normal en comparación con la piel con DA fue que el ADN recuperado de la piel normal estaba asociado con bacterias que habían sido destruidas por los sistemas de defensa antimicrobianos normales en el entorno de la superficie de la piel. Esta observación llevó a plantear la hipótesis de que las bacterias que residen en la piel de los sujetos con DA tienen menos actividad antimicrobiana que las de la piel normal (p.2).

Por lo tanto, la comunidad de bacterias que residen en la piel humana normal proporciona protección contra *S. aureus*. La falta de esta actividad en la piel de sujetos con DA está fuertemente asociada con una mayor colonización por *S. aureus*. No está claro en la actualidad si esta disfunción de la comunidad bacteriana en la DA fue un resultado intrínseco de la enfermedad en sí o si se atribuye a factores extrínsecos en sujetos con DA, como la exposición ambiental o la acción de otros miembros de la comunidad bacteriana de DA para

suprimir los microbios comensales que son beneficiosos y, a su vez, resisten a *S. aureus*. (p.8).

De otro modo existe una investigación realizada en Dinamarca por Agner, T, Andersen, P, Clausen, M, Clemmensen, K, Edslev, S & Kroghfelt K, (2017) en 101 pacientes con DA de los cuales eran 43 hombres y 58 mujeres donde se evaluó las diferencias en la colonización por *S. aureus* en pacientes con DA con y sin mutaciones de FLG. En total, el 73% de los pacientes con DA estaban colonizados con *S. aureus* en al menos uno de los tres sitios de muestreo estudiados, y las tasas de prevalencia de colonización por *S. aureus* de la piel lesionada, la piel no lesionada y la nariz fueron del 56%, 28% y 57%, respectivamente. (p.1397).

Los datos muestran claramente una asociación significativa entre la colonización por *S. aureus* y SCORAD, siendo *S. aureus* más prevalente en pacientes con enfermedad moderada o grave ( $SCORAD \geq 25$ ) en comparación con enfermedad leve ( $SCORAD < 25$ ), con respecto a las mutaciones de FLG, se encontró una prevalencia significativamente mayor de *S. aureus* en los sitios de la piel lesionados y las narinas anteriores en pacientes con DA con mutaciones de FLG. Una posible explicación de este hallazgo podría ser la disminución de los productos de degradación de la filagrina, que in vitro han demostrado que reducen la tasa de crecimiento del *S. aureus* (p.1398).

**Tabla 7. Colonización de *S. aureus* en pacientes con DA.**

	Lesional skin (n = 98)			Nonlesional skin (n = 99)			Nose (n = 101)		
	Yes	No	Unadjusted P-value <sup>a</sup>	Yes	No	Unadjusted P-value <sup>a</sup>	Yes	No	Unadjusted P-value <sup>a</sup>
Total	57	41		28	71		58	43	
Sex									
Male	27	15	0.31	15	27	0.18	28	15	0.22
Female	30	26		13	44		30	28	
Age (years)									
18–29	19	19	0.44	10	29	0.016	22	18	0.93
30–49	28	17		9	36		27	19	
≥ 50	10	5		9	6		9	6	
FLG <sup>b</sup>									
Wild-type	24	30	0.004*	13	42	0.15	27	30	0.007*
Mutated	24	7		12	19		24	7	
SCORAD <sup>c</sup>									
Mild AD	12	18	0.006*	1	30	< 0.001*	10	22	< 0.001*
Moderate AD	34	22		19	37		38	19	
Severe AD	11	1		8	4		10	2	

Nota: Agner, T, Andersen, P, Clausen, M, Clemmensen, K, Edslev, S & Kroghfelt K, 2017, p. 1398.

La tabla 7 demuestra en pacientes con DA con piel lesionada que 24 pacientes presentaron mutaciones en el gen de filagrina y que de acuerdo a la puntuación de SCORAD, 12 pacientes tenían DA leve, 34 DA moderada y solo 11 presentaban DA severa. En cambio, pacientes con piel no lesionada la mutación del gen de filgrina se presentó en 12 pacientes y fueron 1, 19 y 8 los que presentaron DA leve, moderada y severa, respectivamente.

Así mismo, un estudio realizado en Suecia en 2017 por Åhren, C et al en el que participaron 11 hombres y 10 mujeres que cumplían los criterios de DA según Hanifin & Rajka; la edad osciló entre 26 y 66 años, se pidió a todos los pacientes que asistieran a 3 visitas, espaciadas uniformemente durante 5 meses, donde se realizaron cultivos de piel lesionada y no lesionada. El brazo era el sitio preferido de muestreo, pero también se utilizó el tronco o la pierna. Se colocó un anillo de acero inoxidable con un área interna de 5,5 cm<sup>2</sup> sobre la piel y se mantuvo en su lugar con una presión moderada con 2 dedos y luego se recolectaron las muestras (p.803).

En total, se encontró que el 71% (15/21) de los pacientes estaban colonizados con *S. aureus* en la piel lesionada en una o más visitas y el 62% (13/21) en 2 o más visitas. En comparación, el 90% (19/21) de los pacientes fueron colonizados con *S. aureus* en piel no

lesionada al menos una vez. Para aquellos colonizados con piel no lesionada, los recuentos fueron generalmente bajos (p.804).

El número de sitios corporales colonizados con *S. aureus* se correlacionó positivamente con el índice objetivo SCORAD como se ilustra en la tabla 8. El análisis estadístico se realizó con regresión de mínimos cuadrados generalizados para todas las observaciones de todas las visitas y con regresión lineal para todas las observaciones de cada visita por separado con un resultado similar (p.804).

**Tabla 8. Frecuencia de pacientes con aislamientos de *S. aureus* en diferentes sitios corporales en las visitas 1, 2 y 3.**

Visit	Lesional skin % (n)	Non-lesional skin % (n)	Anterior nares % (n)	Tonsils % (n)	Perineum % (n)
1	57 (12/21)	71 (15/21)	67 (14/21)	24 (5/21)	38 (8/21)
2	58 (11/19)	53 (10/19)	53 (10/19)	26 (5/19)	32 (6/19)
3	65 (13/20)	55 (11/20)	55 (11/20)	30 (6/20)	55 (11/20)

Nota: Åhren, C et al, 2017. p. 804.

La tabla 8 representa el porcentaje de aislamientos de *S aureus* en los diferentes sitios de la piel que se estudiaron en las 3 visitas de los pacientes con DA, representando que desde la primera visita en pacientes con piel lesionada presentaban porcentajes altos de este patógeno iniciando desde un 57% hasta un 65% y en la piel no lesionada por DA desde el primer registro presentaron un 71% pero que fue disminuyendo hasta llegar a un 55%, lo que explica la presencia importante de *S aureus* correlacionándolo con la afectación de la DA.

Parece haber 2 subgrupos de pacientes con respecto a la colonización por *S. aureus* en la piel lesionada; portadores persistentes y portadores no intermitentes. Los portadores persistentes tenían un índice SCORAD objetivo medio significativamente más alto que los portadores no intermitentes. Esto apoya los hallazgos previos de que el portador de *S. aureus* en la piel lesionada se asocia con una DA más grave (p.806).

Además, el análisis lineal de regresión mostró que los pacientes con DA más grave tenían una mayor densidad de *S. aureus* en la piel lesionada y portaban *S. aureus* en múltiples sitios corporales. Dado que la piel atópica es propensa a la colonización por microbios,

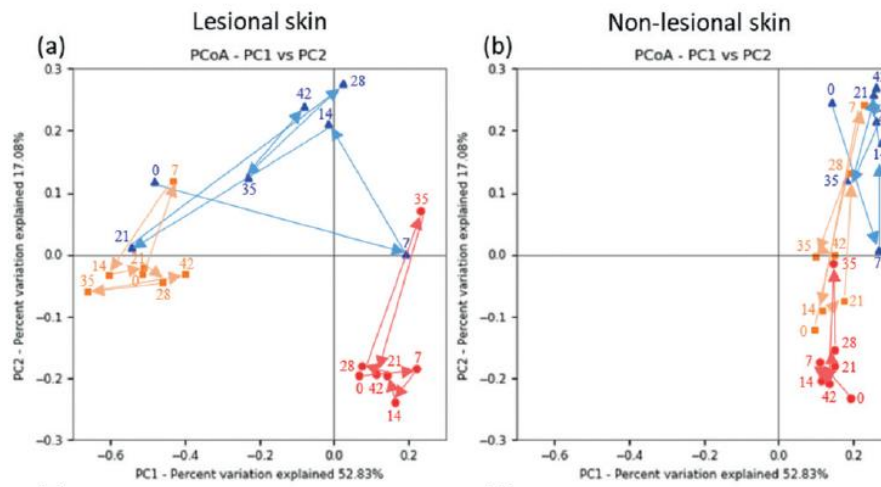
específicamente *S. aureus*, podría plantearse la hipótesis de que los pacientes detectarían fácilmente nuevas cepas. También se ha propuesto que la colonización con una nueva cepa de *S. aureus* podría provocar un aumento en la gravedad de la enfermedad, presumiblemente al introducir un nuevo desencadenante para el sistema inmunológico (p.806).

La colonización con *S. aureus* en la piel lesionada y muchos otros sitios se asocia con una enfermedad más grave. Incluso en ausencia de brotes agudos, el índice SCORAD objetivo varió mucho para los pacientes individuales. Estas variaciones ocurrieron sin un cambio en la tensión, pero con cambios concomitantes en la densidad de *S. aureus* en la piel lesionada. La causalidad entre el grado de colonización por *S. aureus* y la gravedad de la DA no puede asumirse ni rechazarse según estos datos. El tratamiento anti estafilocócico intermitente podría ser beneficioso en la DA (p.806).

Otro estudio elaborado por Becker, M et al en Holanda 2020 en el cual se analizó semanalmente el microbiota cutáneo lesionado y no lesionado de pacientes con DA durante un período de 42 días. Se utilizaron datos de 20 pacientes con una edad media  $\pm$  desviación estándar de  $24 \pm 5$  años y una puntuación clínica de DA (dermatitis atópica con puntuación objetiva: SCORAD) de  $21,1 \pm 5,6$  en el ensayo clínico inicial se utilizaron para determinar la variabilidad del microbiota cutáneo (p.1).

El coeficiente de variación (CoV) representa el grado de variabilidad en relación con la media de la población. Se calculó el CoV para la diversidad microbiana (índice de diversidad de Shannon), abundancia relativa de *Staphylococcus spp.* y concentración de *S. aureus* (cultivo y qPCR). Un  $\text{CoV} \leq 25\%$  se ha considerado como un nivel aceptable de variación. Para cuantificar el grado de variabilidad entre pacientes del microbiota cutáneo, se calculó el CoV en cada punto temporal para todos los resultados de las pruebas (p.1).

Para la piel lesionada, se observaron CoV altos, en el rango de 35,5 a 45,9% para la diversidad microbiana, 46,9 a 57,3% para la abundancia relativa de *Staphylococcus spp.* Y 45,3 a 94,1% para la concentración de *S. aureus*. Para la diversidad microbiana de la piel no lesionada, se encontraron CoV bajos, en el rango de 16,3 a 28,0%. Estos datos indican claramente que hubo una variación considerable en el microbiota cutáneo de las lesiones entre pacientes (p.1).

**Fig. 19. Diferentes fenotipos microbiológicos**

Nota: Becker, M., et al, 2020, p. 1.

La figura 19 ilustra que el microbiota cutáneo lesional del grupo I (naranja) y II (azul) estuvo dominada por *Staphylococcus spp.*, lo que resultó en un perfil diferente en comparación con su microbiota cutánea no lesional. Estos grupos diferían en variabilidad, ya que el microbiota cutáneo de la lesión del grupo II era relativamente inestable. El microbiota cutáneo de las lesiones del grupo III (rojo) no estuvo dominada por *Staphylococcus spp.*, lo que explica la importante colonización de este patógeno y su relación con DA (p.1).

Se encontró una gran variabilidad inter e intra paciente para el microbiota cutáneo lesional. La gran variabilidad entre pacientes se originó por la abundancia variable de *S. aureus* y factores ambientales que varían significativamente entre humanos. La amplia gama de variabilidad intra paciente indicó que el microbiota cutáneo de algunos individuos variaba más que otros. Se definieron tres grupos de pacientes con diferentes fenotipos microbiológicos. Los grupos I y II podrían describirse como alta bio carga estafilocócica, baja diversidad microbiana y microbiológicamente estables o inestables, respectivamente (p.2).

La observación de que la variabilidad dentro de cada uno de estos 2 grupos es consistente dentro de los sujetos a través de muestras longitudinales, así como concordante en múltiples evaluaciones microbiológicas, sugiere que esta diferencia no es causada por la

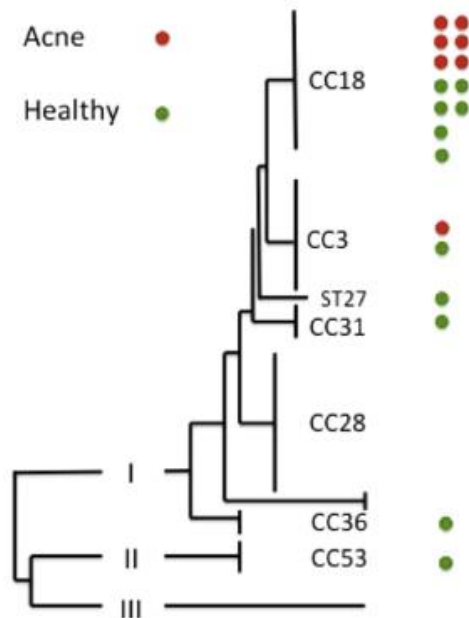
calidad variable de la muestra. Esta diferencia podría deberse a los mismos factores (genéticos) individuales no identificados que determinan el grado de variabilidad del microbiota de la piel sana. El grupo III se caracterizó por un microbiota lesional significativamente diferente en comparación con los grupos I y II. Podría describirse como baja carga biológica estafilocócica y alta diversidad microbiana. La relativa falta de disbiosis se asoció con un menor SCORAD (p.2).

Por lo descrito en los artículos anteriores se evidencia la fuerte relación de la disbiosis con la colonización del patógeno *S. aureus*, producida por la alteración de la barrera cutánea en la Dermatitis atópica, lo que lleva a provocar que los comensales que ahí se encuentran se vean inhibidos y no puedan combatir a este microorganismo lo que conlleva así a una exacerbación de la enfermedad, visto también en las mutaciones del gen de filagrina.

La alteración del microbiota de la piel y su relación con la patogenia del acné se evidencia en el siguiente estudio de casos de 12 pacientes con acné moderado a severo y 11 controles sanos realizado en Dinamarca por Brüggemann, H, Kilian, M, Lomholt, H, Scholz, C & Tettelin, H. (2017), el cual se llevó a cabo para obtener una comparación detallada entre la complejidad clonal y los clones dominantes de *Cutibacterium acnes* (*C. acnés*) en folículos de pacientes con acné moderado a severo e individuos sanos. *C. acnés* es una bacteria Grampositiva asociada con el acné vulgar y se cree que juega un papel importante en la patogenia de esta enfermedad (p.57).

Se han definido tres grandes clados filogenéticos I, II y III de *C. acnés*, el clado filogenético I-1 de *C. acnés* está significativamente asociado con el acné, mientras que las cepas de los clados I-2, II y III se asocian con un porte sano y una serie de infecciones oportunistas. Los clones pertenecientes al complejo clonal designado CC18 se aislaron con mayor frecuencia del acné, aunque es común también entre portadores sanos, tanto ST18 como un único clon resistente a antibióticos, ST3, asociado con el acné, parecen haberse extendido por todo el mundo (p.57).

**Fig. 20. Relaciones clonales de los clones foliculares dominantes de *C. acnés* en pacientes con acné y controles.**



Nota: Brüggemann, H, Kilian, M, Lomholt, H, Scholz, C & Tettelin, H, 2017, p. 61.

La figura 20 representa que el clon CC18 de *C. acnés* según los círculos de color rojo se aisló en pacientes con acné, aunque también se presenta en pacientes portadores sanos sin acné, lo que manifiesta que *C. acnés* es un patógeno causal de la patogenia del acné pero que hay que buscar más a fondo desde el punto de vista clonal a la hora de ver sus subtipos demostrando que este clon es el que más afecta esta patología.

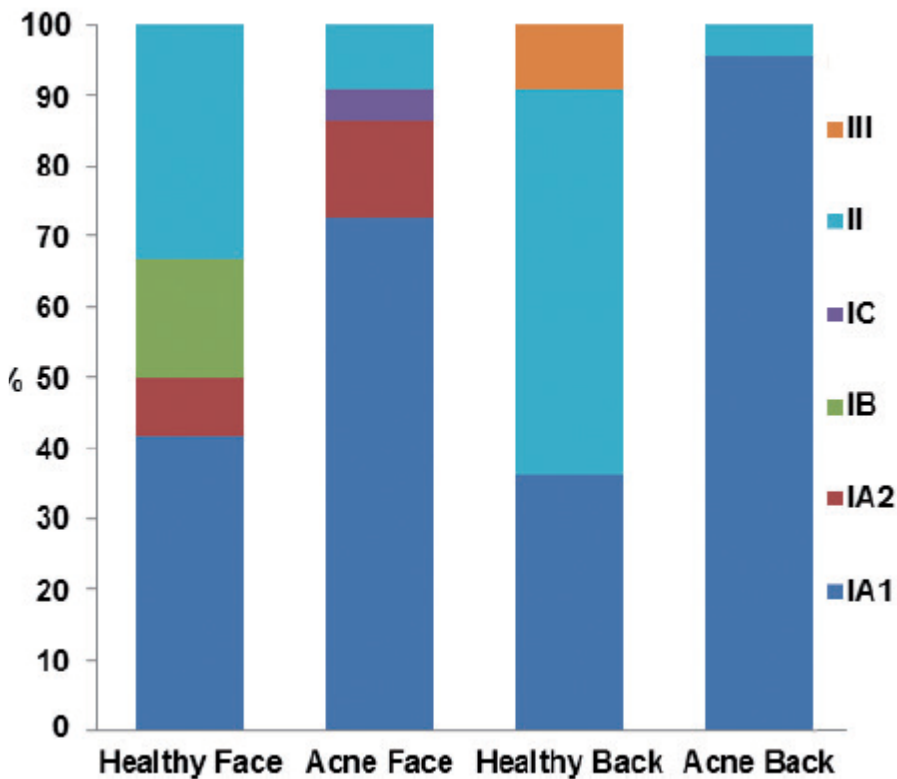
Todos los tipos foliculares dominantes de *C. acnés* de los pacientes pertenecían al complejo clonal CC18 con la excepción de un paciente dominado por el clon ST3. En consecuencia, todos los folículos de los pacientes estaban dominados por cepas del clado filogenético I-1a. En cambio, los clones dominantes de folículos sanos mostraron más heterogeneidad con representantes de los clados filogenéticos I-1a, I-1b, I-2 y II (ST3 / ST53, ST18, ST27, ST 29, ST31 y ST 36). Por lo tanto, el presente estudio respalda que las cepas CC18 están asociadas con el acné en una población caucásica y que el clon ST3, es el clon folicular dominante en una proporción menor de casos de acné (p.61).

Por otro lado, un estudio realizado por Bourdés, V et al (2018) en Francia que incluyó 24 pacientes con acné y 12 voluntarios sanos, investigaron subgrupos de *Propionibacterium*

*acnés* (*P. acnés*) en la cara y la espalda en pacientes con acné severo y en controles sanos, desempeña un papel crucial en el desarrollo de lesiones inflamatorias en el acné.

Los filos tipos de *P. acnés* que se encuentran tanto en la espalda como en la cara en los grupos con acné frente a los sanos fueron diferentes. En las muestras de grupos sanos (cara y espalda), 5 de los 6 filos tipos principales estaban presentes, mostrando una gran diversidad: IA1, IA2, IB, II y III (Fig. 21). Los más predominantes fueron los filos tipos IA1 y II (respectivamente, 39,1% y 43,5% de los aislamientos), 8,7% fueron el filo tipo IB, el 4,3% el filo tipo III y el 4,3% el filo tipo IA2 (p.264).

**Fig. 21. Filos tipos de *P. acnés* distribuidos en pacientes con acné y sanos**



Nota: Bourdés, V, Corvec, S, Dagnelie, M, Dréno, B, Khammari, A, Nguyen, J & Saint-Jean, M, 2018, p.264.

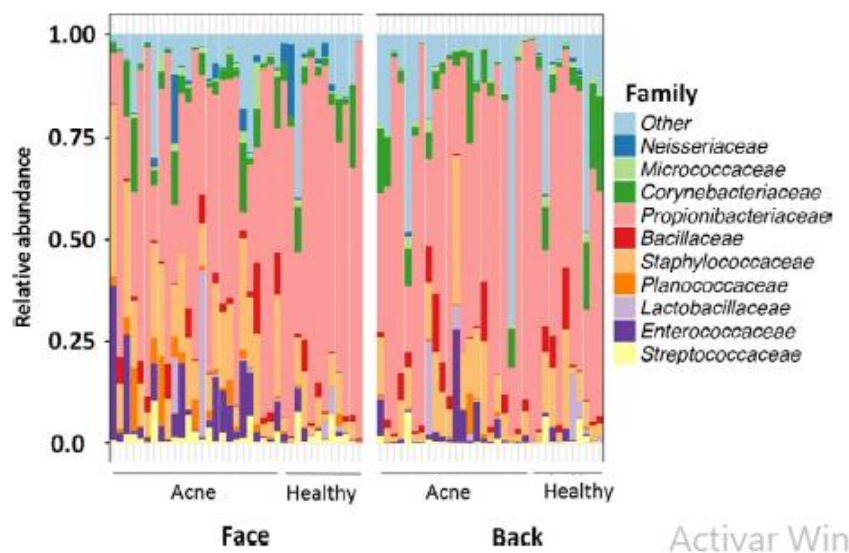
En la figura 21 demuestra que, en el rostro, los filos tipos más predominantes encontrados fueron el filo tipo IA1 (41,6%) y II (33,3%). Esta tendencia fue la misma en la zona posterior para este grupo, con una mayoría de filos tipos IA1 y II (36,3% y 54,5%, respectivamente). En las muestras del grupo de acné (cara y espalda), se identificaron 4 de

los 6 filotipos principales: IA1, IA2, IC y II. El filotipo IA1 representó el 84,4% de *P. acnés* tipificado. Los otros filotipos representaron solo el 6,6% para los filotipos II, el 2,1% para IC y el 6,6% para IA2 (6,6%). No se identificó ningún filotipo III. (p.264).

Un estudio efectuado por Corvec, S, Dagnelie, M, Dréno, B, Khammari, A, Montassier, E & Mounier, C, 2019 en Francia el cual tiene como objetivo investigar el microbiota cutáneo en pacientes con acné severo de la espalda frente a controles sanos, muestreando dos localizaciones principales de lesiones de acné: la espalda y la cara. Se inscribieron 24 pacientes con acné severo en la espalda y 12 voluntarios sanos (p.2).

Como se muestra en la Figura 22, que representa las 10 familias más importantes en abundancia relativa, observamos una importante diversidad bacteriana en la superficie de la piel. Estas familias más frecuentes incluyeron Staphylococcaceae, Propionibacteriaceae y Corynebacteriaceae. En general, las familias bacterianas se distribuyeron de manera diferente entre el acné y el grupo sano. Staphylococcaceae y Propionibacteriaceae estuvieron sobrerrepresentadas en las muestras recolectadas en el rostro, mientras que Enterococcaceae fue más frecuente en las muestras originadas en el dorso (p. 3).

**Fig. 22. Análisis de la composición del microbiota cutáneo**



Nota: Corvec, S, Dagnelie, M, Dréno, B, Khammari, A, Montassier, E & Mounier, C 2019, p. 3.

Exploraron las diferencias taxonómicas entre sujetos sanos y pacientes con acné en ambas localizaciones. Con base en LEfSe (tamaño del efecto del análisis discriminante lineal), se encontraron que la abundancia relativa de *Staphylococcus*, *Enterococcus* y *Planococcaceae* sin clasificar aumentó en sujetos con acné en comparación con controles sanos en muestras recolectadas en la cara, mientras que la abundancia relativa de *Propionibacterium* disminuyó en sujetos con acné en comparación con controles sanos (p. 4).

Además, la abundancia relativa de *Enterococcus*, *Oxalobacteraceae* no clasificadas y *Enterobacteriaceae* no clasificadas aumentó en sujetos con acné en comparación con los controles sanos en las muestras recolectadas en la espalda. En detalle, la familia *Propionibacteriaceae* estaba significativamente sobrerrepresentada en controles sanos en comparación con pacientes con acné en la zona de la cara (p.4).

La cantidad de especies observadas que disminuyeron significativamente en la espalda de los pacientes con acné severo en comparación con los controles sanos. Este resultado sugiere una mayor diversidad microbiana, revelando comunidades bacterianas más complejas involucradas en la homeostasis de la piel, en un contexto saludable en comparación con el acné severo. Curiosamente, esta tendencia fue similar pero no estadísticamente significativa en la zona de la cara, donde el acné era de menor a moderado, lo que sugiere que la pérdida de diversidad bacteriana podría estar relacionada con la gravedad del acné (pp. 4-5).

Para explicar este fenómeno, una hipótesis importante vincula la alta diversidad bacteriana con una mejor protección del huésped por un sistema inmunológico que puede innovar y adaptarse a los patógenos encontrados. Tomados junto con el presente estudio, estos elementos sugieren que la inflamación cutánea intensa está relacionada con el bajo nivel de diversidad bacteriana. Además, sugiere que el nivel de diversidad se puede correlacionar con el grado de gravedad en el contexto del acné (p.5).

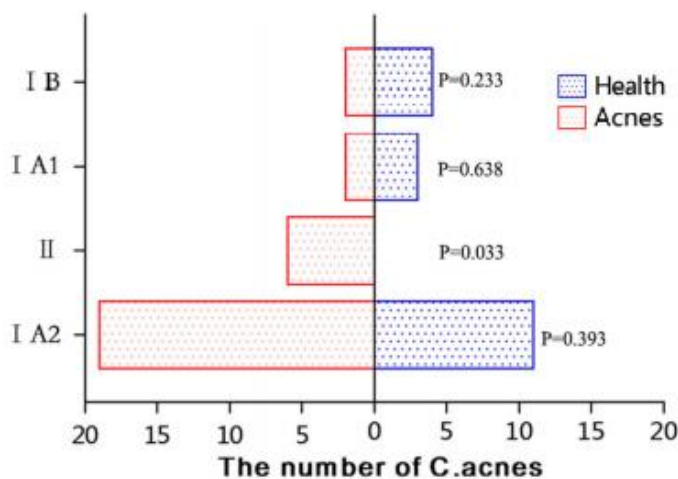
Se observó que la familia *Propionibacteriaceae* que esta estaba más representada en controles sanos en comparación con pacientes con acné, destacando una paradójica mayor abundancia de esta familia en el grupo sano. De hecho, estos resultados van en contra del paradigma actual sobre la fisiopatología del acné, afirmando que los factores más importantes involucrados en el desarrollo del acné son la colonización y proliferación de la piel por *C. acnés*.

Por lo tanto, los resultados actuales son contradictorios con la literatura, ya que demostramos una mayor abundancia de la familia *Propionibacteriaceae* en un contexto saludable en comparación con el grupo del acné, lo que sugiere la importancia de los factores del huésped para explicar completamente la fisiopatología del acné. De esta manera, el acné no se asocia con una abundancia anormal de *C. acnés*, ya que la abundancia relativa de *Propionibacteriaceae* fue mayor en los controles sanos en comparación con los pacientes con acné (pp. 5-6).

Un estudio en China ejecutado por Ci, J et al., en 2019 donde se recolectaron 50 cepas de *C. acnés* de la piel facial de 10 personas (5 individuos sanos, 5 pacientes con acné) y realizaron la secuenciación del genoma completo de todas las cepas. Se exploró la distribución de subtipos de las 50 cepas de *C. acnés* en pacientes y voluntarios sanos, y encontraron que las cepas de Tipo II parecían más enriquecidas en el grupo de pacientes.

Esto se confirmó posteriormente mediante PCR de 171 muestras. Este fenómeno es contrario a la suposición común de que el subtipo Tipo II de *C. acnés* está asociado con la salud, pero la mayoría de los estudios previos de *C. acnés* se han centrado en los subtipos aislados de los folículos, y se concentraron principalmente en la población caucásica (párr.37).

**Fig. 23. Distribución de las cepas de *C. acnés*.**



Nota: Ci, J et al., 2019.

La figura 23 ilustra que el eje horizontal representa el número de cepas de *C. acnés*, el eje vertical representa el subtipo de *C. acnés* y las columnas roja y azul representan las cepas de *C. acnés* aisladas de pacientes con acné y voluntarios sanos, respectivamente, donde la cepa IA2 fue la más común en pacientes con acné seguido de la cepa II, las cepas IA1 y IB fueron las cepas menos comunes en los participantes con esta patología.

Por lo tanto, este estudio logró presentar evidencia donde explica los diferentes tipos de cepas de *C. acnés* donde logra revelar la asociación del subtipo II y el acné vulgar en personas chinas. En los diversos artículos descritos se demostraron algunas investigaciones de la relación de *C. acnés* y acné, donde en ciertos casos se contradice donde no le atribuyen correlación alguna.

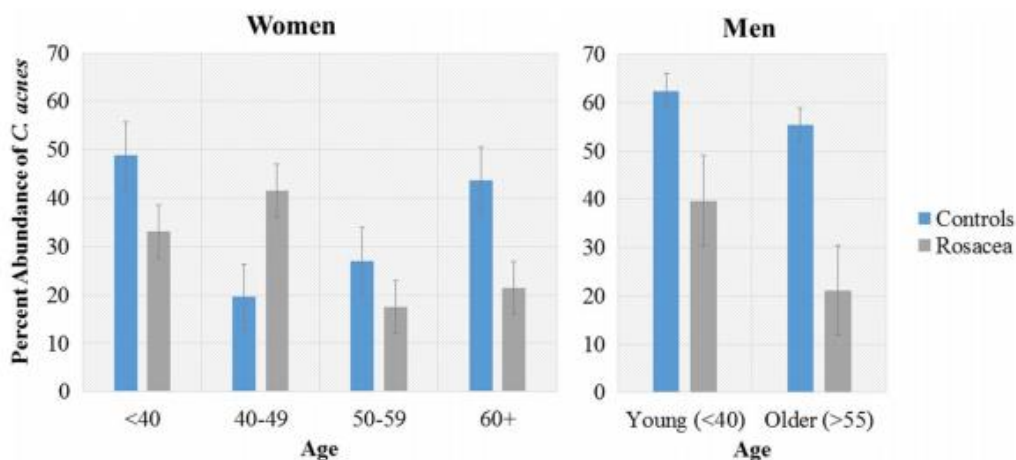
La patogenia de la rosácea también será descrita en este apartado, ya que se ha evidenciado el papel de los microorganismos en esta enfermedad dermatológica, según un estudio realizado por Antonescu, C et al., (2019) en Estados Unidos, este estudio investiga las diferencias en el microbiota de la piel entre 19 pacientes con rosácea eritematotelangiectásica o papulopustular y 19 controles sanos emparejados usando

amplificación y secuenciación microbiana de la reacción en cadena de la polimerasa rRNA 16S para determinar si existen asociaciones entre la disbiosis microbiana y la rosácea (párr.1).

Se encontró un aumento, aunque no estadísticamente significativo, en la diversidad alfa de microbios faciales en pacientes con rosácea en comparación con los controles. No se demostró ninguna similitud significativa en la diversidad beta entre pacientes con rosácea y controles, lo que indica que ningún subtipo de rosácea muestra una diversidad de especies general más estrechamente alineada con los controles que cualquier otro subtipo (párr.16).

*C. acnés* como la especie más abundante en todos los subtipos y controles de rosácea. Se sabe que la densidad de *C. acnés* varía con la edad y el sexo en individuos sanos, aumentando entre el inicio de la pubertad y la edad adulta temprana y luego permaneciendo estable hasta la vejez. También se sabe que la densidad de *C. acnés* en varones adultos sanos es significativamente más alta que en mujeres adultas. Se encontró que la abundancia relativa de *C. acnés* fue mayor en los controles masculinos que en los controles femeninos como se predijo; sin embargo, entre los pacientes con rosácea, la abundancia relativa de *C. acnés* se normalizó entre hombres y mujeres (párr.19).

**Fig. 24. Abundancia relativa de *C. acnés* por grupos de edad en mujeres y hombres**



Nota: Antonescu, C et al, 2019.

La figura 24 demuestra la presencia de *C. acnés* en mujeres con rosácea donde en edades de 40 a 49 años es abundante en aproximadamente 40 por el contrario en hombres mayores de 55 años la presencia de *C. acnés* es menor en 20, a pesar de que este patógeno

está frecuentemente en esta enfermedad, lo representado en este artículo confiere que *C. acnés* no es un microorganismo causal de esta patología.

Un estudio de casos de rosácea realizado en Turquía por Artuz, F et al (2019) de 24 controles sanos y 36 mujeres caucásicas con rosácea pápulo pustular (PPR) donde se dividieron en cuatro grupos de estudio: 17 sujetos de control sin diagnóstico de rosácea ni infestación por *Demodex*; 16 pacientes no rosáceos con infestación por *Demodex*; 7 pacientes con PPR sin infestación por *Demodex*; y 20 pacientes con PPR con infestación por *Demodex* (p.3).

**Tabla 9. Comparación estadística de las tasas de infestación de *Demodex* entre pacientes con y sin diagnóstico de rosácea.**

	With rosacea diagnosis n (%)	Without rosacea diagnosis n (%)	Total
With <i>Demodex</i> infestation	20 (55.6%)	7 (29.2%)	27
Without <i>Demodex</i> infestation	16 (44.4%)	17 (70.8%)	33
Total	36 (100%)	24 (100%)	60
<b>Mite positivity in Rosacea group vs mite positivity in nonrosacea group</b>			
P-value	0.0441		
OD	3.036		
95% CI	1.027-8.635		

Nota: Artuz, F et al., 2019, p. 4.

La tabla 9 demuestra que los pacientes con el diagnóstico de rosácea fueron 20 con infestación de *Demodex* y 16 no presentaban este patógeno. Dando como resultado que la diferencia significativa en la positividad para ácaros entre los pacientes del grupo con rosácea y sin rosácea sugiere una asociación entre la infestación por *Demodex* y la PPR (55,6% frente a 29,2%).

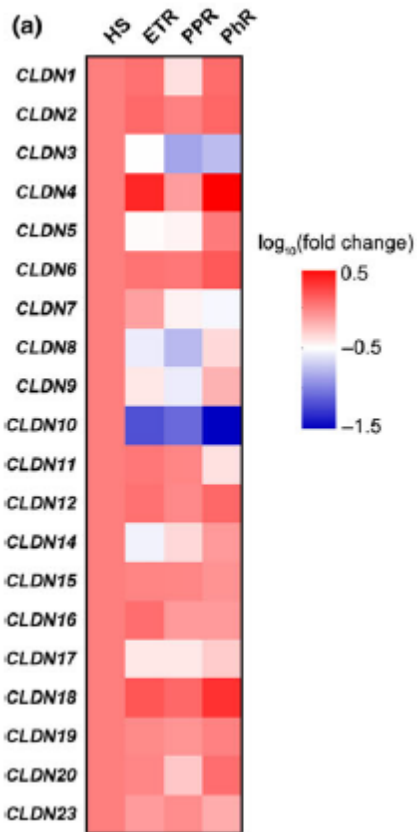
Además, el análisis de citometría de flujo informó un aumento de los niveles de CD3 + CD4 + y CD3 + inalterados en los pacientes del grupo *Demodex* en comparación

con los sujetos de control. Por el contrario, no hubo diferencias significativas en los niveles correspondientes cuando se comparó a los sujetos de control con los pacientes con rosácea y rosácea / *demodex*. Por otro lado, los miembros del grupo *Demodex* mostraron niveles más altos de células T CD3 + CD4 + en sangre total que la rosácea y Sujetos del grupo Rosácea / *Demodex* (p.3).

Por su parte otro estudio, realizado por Chen, M et al (2019) en China, donde se obtuvieron biopsias de piel de la cara central de pacientes femeninas con rosácea (de 25 a 50 años, de edad). Estudios previos han revelado una desregulación importante del sistema inmunológico innato, que induce la respuesta vascular e inflamatoria crónica anormal en la rosácea.

La evidencia sugiere que la barrera física de la piel está asociada con las funciones inmunes innatas, y sus acciones son interdependientes, plantearon la hipótesis de que la barrera cutánea se ve afectada en la rosácea. Se midió la expresión constitutiva de CLDN1-23, una familia de proteínas que determina directamente la permeabilidad para celular del epitelio, en piel obtenida de pacientes con diferentes subtipos de rosácea. Claudina es uno de los componentes principales de las uniones estrechas que determinan la barrera principal de la vía para celular entre las células epiteliales (p.3).

A saber, Rosácea eritematotelangiectásica (ETR) (n = 12), Rosácea pápulo pustular (PPR) (n = 12) y Rosácea Fimatoso (n = 8), y estas muestras se compararon con piel de un sitio similar en individuos sanos (n = 12). La piel ETR mostró una disminución significativa en la expresión de ARNm de CLDN3, 5, 7-10, 14 y 17. Los niveles de ARNm de CLDN1, 3-5, 7-10, 14, 17 y 20 habían disminuido en la piel de PPR y la piel PhR mostró una menor expresión de ARNm de CLDN3 y 7-11 en comparación con la piel sana (p.3)

**Fig. 25. Expresión de claudina**

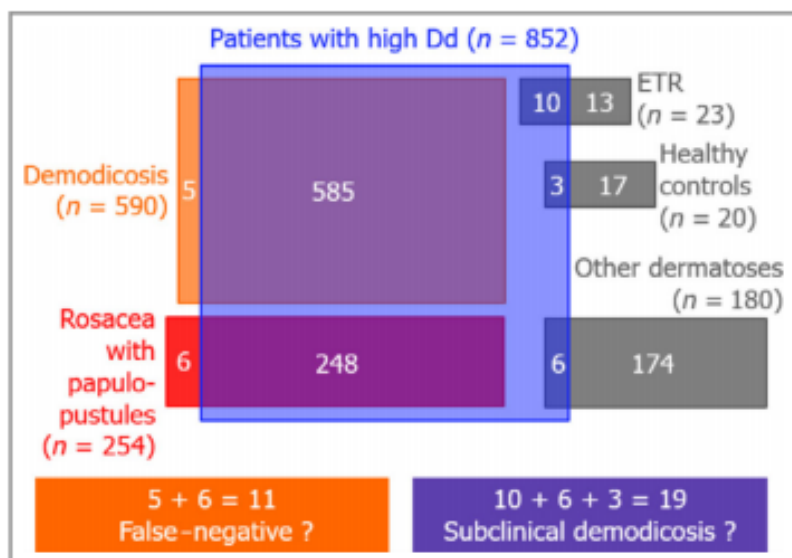
Nota: Chen, M et al, 2019, p. 3.

La figura 25 ilustra que en pacientes con rosácea eritematotelangiectásica (ETR) presentaba niveles altos de CLDN 4 (representado en rojo) al igual que en la rosácea fimatosa (PhR), pero la rosácea pápulo pustular llegó a presentar bajos niveles de CLDN 10 al igual que ETR y PhR, lo que explica la expresión de estos tipos de claudinas en los diferentes subtipos de rosácea.

En un estudio de casos y controles investigado por De Maertelaer, V & Forton, F (2019) en Bélgica, realizado por una cohorte de pacientes que acudieron a una primera consulta de dermatología, donde presentarían pápulas centro faciales y / o pústulas compatibles con rosácea o signos de demodicosis, a cada uno de estos pacientes se le realizaron dos biopsias consecutivas estandarizadas de la superficie de la piel (SSSB) sucesivas, en el que se recoge 1 cm<sup>2</sup> de la parte superficial de la capa córnea y su contenido folicular (p.820).

En total 1067 pacientes fueron sometidos a SSSB de los cuales 254 con rosácea con pápulo-pústulas, 590 con demodicosis, 180 con otras dermatosis faciales y 20 controles sanos. La densidad de *Demodex* (Dd) fue medida en estas biopsias resultando que diez correspondían a rosácea eritematotelangiectásica (ETR), por lo tanto, esto sugiere que ETR puede ser una condición en la que *Demodex* comienza a proliferar o que ETR puede favorecer la proliferación de *Demodex*; esta hipótesis también podría explicar la variabilidad en los valores entre estos pacientes con ETR, teniendo diferentes pacientes y diferentes grados de proliferación de *Demodex* (p.821).

**Fig. 26. Distribución de los pacientes según su grupo de diagnóstico clínico y sus densidades de Demodex (Dds).**



Nota: De Maertelaer, V & Forton, F, 2019, p. 821.

La figura 26 explica que los pacientes con Dds altos se incluyen en el gran cuadrado azul; 833 de estos pacientes tenían un diagnóstico clínico de demodicosis o rosácea con pápulo-pústulas. Todos los pacientes fuera del cuadrado azul grande tenían Dds normales (n = 215). Diecinueve pacientes (10 + 3 + 6) tenían un Dds alto pero ningún signo visible de demodicosis o rosácea con pápulo-pústulas en el examen clínico: estos pacientes probablemente tenían demodicosis subclínica

Además, Lacey et al. informó recientemente que, cuando están presentes en grandes cantidades, los ácaros *Demodex* pueden desencadenar una reacción inmune del huésped mediante la activación de la vía del receptor 2 tipo Toll, lo que proporciona evidencia de un

posible papel en la rosácea. Lo que explica el motivo por el cual es tan relevante considerar la presencia de *Demodex* en las lesiones de rosácea para así determinar la terapia (p. 822).

### **Categoría 2. Factores intrínsecos y extrínsecos implicados en la alteración del microbiota cutáneo**

Los factores tanto intrínsecos como extrínsecos que se encuentran implicados en la disbiosis del microbiota humano causan un gran impacto en la vida de las personas. Algunos pacientes que padecen enfermedades de la piel tales como acné, dermatitis atópica o rosácea, experimentan una serie de emociones las cuales afectan su vida cotidiana. Muchos desconocen cuales factores pueden agravar su enfermedad, por lo tanto, no mantienen los debidos cuidados para prevenir exacerbaciones en éstas.

De esta manera, algunos estudios se han basado en descubrir que factores se encuentran involucrados en enfermedades cutáneas, cómo está implicado el componente genético, la exposición en la que se enfrentan diariamente, como actúan a nivel de barrera cutánea produciendo una alteración de ésta, con el fin de proporcionar información para la debida precaución en estos pacientes.

El acné es una de las enfermedades más comunes en la pubertad, la cual es atribuida al cambio hormonal que ocurre en esa etapa, sin embargo, se ha observado que esta ha aumentado su incidencia en la edad adulta. Cada vez se registran más casos de acné en personas mayores o reaparición de este con lesiones inflamatorias, se han realizado varios estudios para comprobar que factores se encuentran implicados en la aparición de este.

Un ejemplo de lo mencionado en el párrafo anterior es el estudio llevado a cabo por Bonci *et al.*, (2019) en Italia, en el cual indicó que tener antecedentes personales de acné en la adolescencia, antecedentes familiares de acné en parientes de primer grado, no tener embarazos previos, tener hirsutismo, trabajar como oficinista, reportar un mayor nivel de estrés psicológico y tener factores soma dietéticos, incluido un bajo consumo de verduras o frutas y pescado, se asociaron con AFA. La asociación de acné con antecedentes familiares de la enfermedad, que documentamos, confirma datos de otros estudios que también indicaron una asociación más fuerte con antecedentes en padres en comparación con hermanos (p.1135).

Por su parte, en otra investigación realizada por Chen, H, Lai, W, & Zheng, Y, (2020) en China los pacientes con acné vulgar que no usaban productos para el cuidado de la piel tenían más probabilidades de mezclarlo con rosácea eritematotelangiectásica (ETR) (12,79 veces) y rosácea papulopustular PPR (12,012 veces). Esto sugirió que el uso regular de productos para el cuidado de la piel puede reducir la incidencia de rosácea en pacientes con acné. La rosácea a menudo afecta a varios miembros de la familia y la base genética de la rosácea aún se está explorando. Aunque los factores ambientales contribuyen al desarrollo de la rosácea, también hay un fuerte componente genético (párr.20).

No obstante, los pacientes con acné vulgar que tienen antecedentes familiares de rosácea presentaron mayor riesgo de combinar con ETR (0.381 veces) que, sin antecedentes familiares, y es muy importante prestar atención para indagar sobre la historia familiar de rosácea de los pacientes con acné e intervenir activamente en el acné en pacientes con antecedentes familiares de rosácea en la etapa inicial. El cuidado adecuado de la piel es un componente importante en el tratamiento del acné y la rosácea en mujeres adultas (párr.21).

Adicionalmente, se establece que los pacientes participantes en el estudio que no se aplicaban ningún producto para el cuidado de la piel mostraron una tasa de 12,7 veces mayor de presentar ETR que los pacientes que sí acostumbraban, aplicarse productos para el cuidado de la piel, los cuales presentaron ( $P = 0,014$ ). Posteriormente, si comparamos la PHR y la PPR, los pacientes que ya presentaban acné y no utilizaban ningún producto para el cuidado de la piel presentaron tasas de 12,0 veces más elevadas de padecer PPR que pacientes que no utilizaban productos para la piel los cuales reflejaron ( $P = 0.018$ ), como se puede ver en la Tabla 10 (Chen, H, et al., 2020, párr.17).

**Tabla 10. Análisis de regresión logística de factor único de factores inductores de ETR y PPR en pacientes con acné**

		$\beta$	SE	Wald	P	OR (95%CI)
ETR	<b>Intercept</b>	4.46	0.80	31.141	0	
	<b>Rosacea family history</b>					
	Yes	-0.97	0.47	4.23	0.04*	0.38 ( 0.15, 0.96 )
	<b>Skin care products</b>					
	Yes	2.55	1.04	6.056	0.014*	12.79 ( 1.68, 97.38 )
PPR	<b>Intercept</b>	3.11	0.82	14.50	0	
	<b>Skin care products</b>					
	Yes	2.49	1.05	5.64	0.018*	12.01 ( 1.54, 93.45 )

( \* $P < 0.05$  )

Nota: Chen, H, 2020, párr.17.

Por lo que el factor intrínseco con mayor importancia es la asociación entre los antecedentes familiares y su diagnóstico clínico confirmado. La relación que se observa entre los familiares de primer grado y el paciente se ha evidenciado en varios estudios a través del tiempo, que en la mayoría de pacientes con padres, o hermanos, afectados de enfermedades inflamatorias cutáneas como lo son el acné, dermatitis atópica y rosácea, presentan un mayor riesgo de padecerla.

De igual forma en otro estudio se tomaron en cuenta pacientes con dermatitis atópica (EA) realizado en Republica Checa por Bukač, J, & Vaneckova, J. (2016) en donde se observó que los antecedentes familiares sobre la atopia dependían significativamente de la gravedad de la EA. Según los resultados, el nivel de IgE total por encima de 200 UI / ml y los antecedentes familiares positivos sobre atopia son significativamente más frecuentes en pacientes que padecen una forma moderada y grave de EA en comparación con los pacientes que padecen una forma leve de EA, como se pueden ver en la Tabla 11 (p.5).

Complementariamente en este mismo estudio, se observaron datos positivos sobre la atopía en la familia que registran en el 43% de los pacientes con forma leve, en el 64% de los pacientes con forma moderada y en el 66% de los pacientes que padecen una forma grave de EA. Además, los pacientes con EA con sensibilización a los ácaros, el polvo y la caspa de los animales tienen significativamente más a menudo los datos positivos sobre la atopía en sus antecedentes familiares (p.5).

**Tabla 11. El número de pacientes con datos positivos y negativos sobre la atopía en los antecedentes familiares y la gravedad de la DA**

Family history	Mild form	Moderate form	Severe form	Total number of patients
No. of patients positive family history	42 (14%)	112 (38%)	18 (6%)	172 (58%)
No. of patients negative family history	54 (18%)	61 (21%)	9 (3%)	124 (42%)
Total number of patients	96 (32%)	173 (59%)	27 (9%)	296 (100%)
p-Value	.002			

Nota: Bukač, J, & Vaneckova, J. 2016, p.4.

Las diferentes dermatosis que se han expuesto muestran datos significativos en los cuales se hace constar que el factor hereditario siempre se encuentra presente en estas, sin embargo, se ha sospechado que además de la predisposición genética, existen varios factores ambientales que se hallan involucrados en la aparición o exacerbación de estas enfermedades. Por lo cual se han realizado diferentes estudios con el fin de evidenciar cuales factores extrínsecos tienen mayor relación con la gravedad de estas.

Un estudio realizado por Deschasaux, M. (2020) en Francia, parecen apoyar la hipótesis que la dieta occidental (rica en productos animales y alimentos grasos y azucarados) se asocia con la presencia de acné en la edad adulta. En primer lugar, una dieta de alta carga glucémica provoca un aumento en los niveles circulantes de IGF-149 e insulina, lo que estimula la actividad de la rapamicina 1 en los mamíferos. A su vez, la diana mecanicista de la rapamicina 1 estimula la proliferación celular e inhibe la apoptosis, lo que aumenta los niveles de oxidación oxidativa, estrés e inflamación, favoreciendo así el desarrollo del acné.

La elevación de los niveles de IGF-1 también estimula la producción de andrógenos, que están asociados con la producción de sebo y por lo tanto el desarrollo del acné (p.6).

Debido a esto, analizando los patrones de alimentación saludable en el grupo de pacientes conformado por 18327 mujeres las cuales realizaban una dieta libre de grasas, se asociaron resultados negativos en acné adulto, mostrando (OR 0,87; IC 95%, 0,80-0,94; P <0,001), por el contrario, las pacientes que frecuentemente consumían alimentos con alto contenido de grasas y azúcares arrojaron resultados positivos para acné adulto, reflejando (OR 1,12; IC 95%, 1,04-1,21; P = 0,003) como se puede evidenciar en la siguiente Tabla 12.

**Tabla 12. Asociación entre el acné en adultos y los comportamientos dietéticos: hallazgos del estudio de cohorte prospectivo**

Dietary pattern <sup>a</sup>	Multivariate analyses vs never acne <sup>b</sup>			
	Past acne		Current acne	
	OR (95% CI)	P value <sup>c</sup>	OR (95% CI)	P value <sup>c</sup>
Healthy	1.00 (0.96-1.04)	.98	0.87 (0.80-0.94)	<.001
Fatty and sugary	1.04 (1.00-1.09)	.07	1.12 (1.04-1.21)	.003
Animal products and refined cereals	1.00 (0.96-1.05)	.94	1.03 (0.94-1.12)	.59

Nota: Deschasaux, M,2020, p.6.

Por lo que el estilo de vida saludable juega un papel sumamente importante en el desarrollo del acné, a lo que también los productos lácteos se encuentran relacionados con el aumento de la incidencia de esta patología ya que el consumo de leche también genera un aumento en la producción de IGF-1 por el hígado y un aumento en los niveles de insulina circulante. Ni el IGF-1 ni la insulina se inactivan por completo mediante pasteurización, homogeneización y digestión, por lo que el consumo de leche tiene consecuencias similares a las de una carga glucémica alta (p.6).

Otro ejemplo de esto lo dio el estudio realizado por Aghasi, M, et al., (2019) en Irán donde investigaron la relación entre los lácteos, la leche total, la leche entera, la leche baja en grasa, la leche desnatada y el yogur / queso y el desarrollo del acné. Se demostró que el consumo de lácteos, leche total, leche entera, leche desnatada se asoció con la presencia de

acné. El análisis de respuesta lineal de dosis mostró que cada porción adicional de lácteos, leche entera y leche desnatada aumentaba significativamente el riesgo de acné en un 83, 13 y 26%, respectivamente (p.6).

Por lo que en análisis de este estudio se evidenció una relación positiva que presentaba la leche con alto contenido en grasa que mostró un resultado (OR: 1,82, IC 95%: 1,34 a 2,47) y la presencia de acné en estos pacientes, a diferencia de los pacientes que ingerían leche baja en grasa que mostraban (OR: 1,25, IC 95%: 1,10 a 1,43). Los efectos significativos que se manifiestan en la relación dosis-respuesta no lineal entre la ingesta de leche entera, baja en grasa y desnatada y el acné se muestra en la Tabla 13 (p.6).

**Tabla 13. Asociación entre diferentes tipos de ingesta de leche y acné.**

Type of milk	Model	Odds ratio (95%CI)	P value	Heterogeneity (%)
Whole milk	Random	1.18 (0.89–1.57)	0.001	77.6
Low-fat milk	Fixed	1.25 (1.10–1.43)	0.48	0.0
Skimmed milk	Random	1.82 (1.34–2.47)	0.05	60.1

Nota: Aghasi, M, et al,2019, p.6

En otro estudio realizado en Afganistán por Aalemi, A. (2019) en una población pequeña de 279 pacientes donde un grupo en específico padecía acné, valorando su alimentación semanal, se estableció que el consumo de leche entera, 3 días o más en una semana fue 1360% más alto entre el grupo de acné en comparación con el grupo de control. De manera similar el consumo de leche baja en grasa fue 95% mayor entre el grupo de acné en comparación con el grupo de control (pp.484-485).

Continuando con factores extrínsecos que influyen en las diferentes dermatosis, se han descrito varios estudios que hablan sobre el tabaquismo. En el cual, se cree que diversos marcadores inflamatorios se ven afectados por las toxinas que este libera y con ello una

alteración de la barrera cutánea, afectando estructuras subcutáneas y permitiendo la entrada de diferentes agentes infecciosos o alérgenos dando como resultado en dermatitis atópica.

En este ensayo realizado en Corea por Choi, H, (2017) se observa que la prevalencia de la dermatitis atópica se asoció significativamente con el tabaquismo activo y pasivo. El tabaquismo pasivo se relacionó significativamente con la dermatitis atópica y principalmente (85%) consiste en la corriente secundaria peligrosa, que surge de la combustión sin filtrar del cigarrillo crudo. Los efectos adversos para la salud del humo secundario son comparables o mayores que los del humo corriente. ser provocado y prolongado rápidamente a través de las elevaciones de IgE, IgG y eosinófilos (p.6).

Adicionalmente, este estudio mostró mayores OR de tabaquismo activo que tabaquismo pasivo para la prevalencia de dermatitis atópica. Debido a que se espera que un fumador activo encuentre concentraciones más altas y mayores cantidades de vapores de humo, el efecto adverso del tabaquismo puede ser más notable que en los fumadores pasivos. Además, los fumadores activos tenían más probabilidades de estar expuestos a un tabaquismo pasivo previo, lo que podría afectar la prevalencia de la dermatitis atópica (p.6).

Un ejemplo de lo expuesto en el párrafo anterior, son los resultados de un metaanálisis de estudios observacionales realizado por Kantor, R. (2016) que sugieren que el tabaquismo activo y la exposición pasiva al humo del cigarrillo en el hogar se asocian con una mayor prevalencia de EA tanto en niños como en adultos. Todos los estudios sobre el tabaquismo activo fueron transversales, lo que excluye la determinación de si fumar causa EA o viceversa. Curiosamente, la exposición pasiva al humo se asoció con un efecto más fuerte en los adultos que en los niños, quizás debido a la manifestación tardía de la enfermedad con un efecto de dosis-respuesta acumulativo de la exposición al humo (p.6).

Adicionalmente, según los datos presentados en este mismo estudio, la relación entre la exposición pasiva al humo del tabaco asocio una mayor afectación en pacientes adultos con un resultado de (OR 3,62; IC del 95%: 1,71 a 7,69) a diferencia que, en los niños

presentaron (OR 1,15). IC 95% 1,01-1,30) en el estudio realizado. Además, se observa una mayor tasa de pacientes con dermatitis atópica en África con OR 2,23 y en América de central y del Sur con un OR 1,95, a diferencia de otras zonas como Asia con OR 1,22, América del norte con OR 1,29 y una menor cantidad en Europa con OR 0,96, lo cual se evidencia en la siguiente Tabla 14.

**Tabla 14. Modelos de efectos aleatorios y análisis de sensibilidad para la asociación entre tabaquismo y dermatitis atópica**

Study subsets	OR (95% CI)		
	Active smoking, n = 20	Passive smoke exposure, n = 66	Maternal smoking during pregnancy, n = 23
Overall	<b>1.87 (1.32-2.63)</b>	<b>1.18 (1.01-1.38)</b>	1.06 (0.80-1.40)
Age			
Children <18 y	<b>2.19 (1.34-3.57)</b>	<b>1.15 (1.01-1.30)</b>	1.02 (0.81-1.27)
Adults ≥18 y	<b>1.30 (1.06-1.59)</b>	<b>3.62 (1.71-7.69)</b>	N/A
Study design			
Case-control/cross-sectional	<b>1.87 (1.32-2.63)</b>	<b>1.19 (1.01-1.41)</b>	1.14 (0.79-1.65)
Cohort/longitudinal	N/A	1.13 (0.79-1.61)	0.93 (0.65-1.34)
Region			
North America	<b>1.66 (1.42-1.93)</b>	1.28 (0.94-1.76)	0.49 (0.15-1.65)
South/Central America	N/A	<b>1.95 (1.55-2.46)</b>	N/A
Asia	<b>1.74 (1.05-2.88)</b>	1.22 (0.98-1.51)	<b>1.59 (1.28-2.03)</b>
Africa	<b>8.41 (3.66-19.32)</b>	<b>2.23 (1.19-4.19)</b>	N/A
Europe	<b>1.91 (1.16-3.13)</b>	0.96 (0.75-1.22)	0.94 (0.68-1.10)
Study size			
<5000	<b>2.08 (1.31-3.32)</b>	<b>1.30 (1.07-1.59)</b>	1.37 (0.94-1.95)
≥5000	<b>1.68 (1.09-2.53)</b>	1.02 (0.81-1.29)	<b>0.77 (0.58-0.93)</b>
NOS score			
<6	N/A	<b>1.18 (1.11-1.26)</b>	<b>1.96 (1.50-2.64)</b>
≥6	<b>1.87 (1.32-2.63)</b>	1.11 (0.91-1.36)	0.88 (0.67-1.16)
<b>Amount of smoking</b>	<b>(n = 2)</b>	<b>(n = 11)</b>	<b>(n = 5)</b>
Mild	<b>2.68 (1.78-4.04)</b>	1.21 (0.81-1.80)	1.09 (0.68-1.72)
Extensive	<b>2.70 (1.11-6.60)</b>	1.08 (0.74-1.59)	0.74 (0.36-1.52)

Nota: Kantor, R., et al., 2016, p.5.

Por otro lado, un ensayo realizado en los Estados Unidos por Cho, E, et al., (2017), se evaluó el riesgo de rosácea asociada con el estado de tabaquismo, paquetes-año acumulados y el tiempo desde el abandono del hábito de fumar. El riesgo de rosácea aumentó significativamente en los fumadores anteriores, pero disminuyó en los fumadores actuales, con una tendencia hacia un riesgo elevado de rosácea por el aumento de cigarrillos por día y el aumento de paquetes de años entre los fumadores anteriores y una tendencia hacia la disminución del riesgo de rosácea entre los fumadores actuales (párr.23).

De esta manera en el estudio anterior, se encuentra que un gran estudio de casos y controles (60, 042 casos y 60, 042 controles) basado en la Base de datos de investigación de práctica general (Reino Unido) también encontró que los fumadores actuales tenían un riesgo significativamente reducido de rosácea (OR = 0,64, IC del 95%: 0,62-0,67) y los exfumadores tenían un mayor riesgo de rosácea (OR = 1,14, IC del 95%: 1,10-1,18) en comparación con los no fumadores (párr.24).

Sin embargo, un ensayo más reciente realizado en Taiwán por Chen T, (2020), se trata de un estudio de cohorte basado en la población, en el que se evaluó el riesgo de rosácea asociada con el estado de tabaquismo, la intensidad, la duración y los paquetes-año acumulados de tabaquismo. Este estudio encontró un riesgo significativamente menor de rosácea entre los fumadores actuales y los exfumadores. Como se muestra en la Tabla 15 entre el tabaquismo anterior y el riesgo de rosácea se encontraba un menor riesgo de rosácea incidente que los que nunca fumaban (aHR 0,60; IC del 95%: 0,39–0,92) (párr.15).

**Tabla 15. Asociaciones univariables y multivariables entre tabaquismo, covariables y rosácea incidente.**

	Participants, n	Incident rosacea, n	Incidence rate per 100,000 person- years	HR (95% CI)	aHR* (95% CI)
Never smoker	44,188	343	71.86	1.00 reference	1.00 reference
Former smoker	2,806	5	19.71	0.27 (0.11 - 0.65)	0.74 (0.30 - 1.83)
Current smoker	12,979	31	21.64	0.30 (0.21 - 0.43)	0.60 (0.39 - 0.92)
<i>P<sub>trend</sub></i> **					0.017

Nota: Chen T,2020.

De esta manera en el estudio anterior hace constatar que la relación de la rosácea con fumadores activos o exfumadores es pequeña pero existente, por lo cual se debería de tomar en cuenta como posible factor y por ende evitar su exposición. Sin embargo, se deben de realizar más estudios para confirmar que tan influyente es como factor extrínseco, con una mayor muestra de pacientes y clasificarlos por los subtipos de rosácea.

Las diferentes dermatosis como lo son el acné, la dermatitis atópica y la rosácea, cursan con variadas manifestaciones clínicas gracias a la exposición de diversos factores ambientales los cuales producen una exacerbación de la enfermedad, involucrando un proceso inflamatorio y con esto, crisis patológicas en los pacientes. Sin embargo, al estudiarse más detalladamente esta serie de factores, se encuentra la relación de factores intrínsecos, resaltando así el componente genético que se encuentra presente en todos los pacientes estudiados, por lo tanto, al poseer familiares de primer grado con estas enfermedades, la interacción con factores extrínsecos del medio ambiente facilita la portación de estas.

### **Categoría de Análisis 3: Probióticos como monoterapia o terapia adyuvante en las diferentes dermatosis**

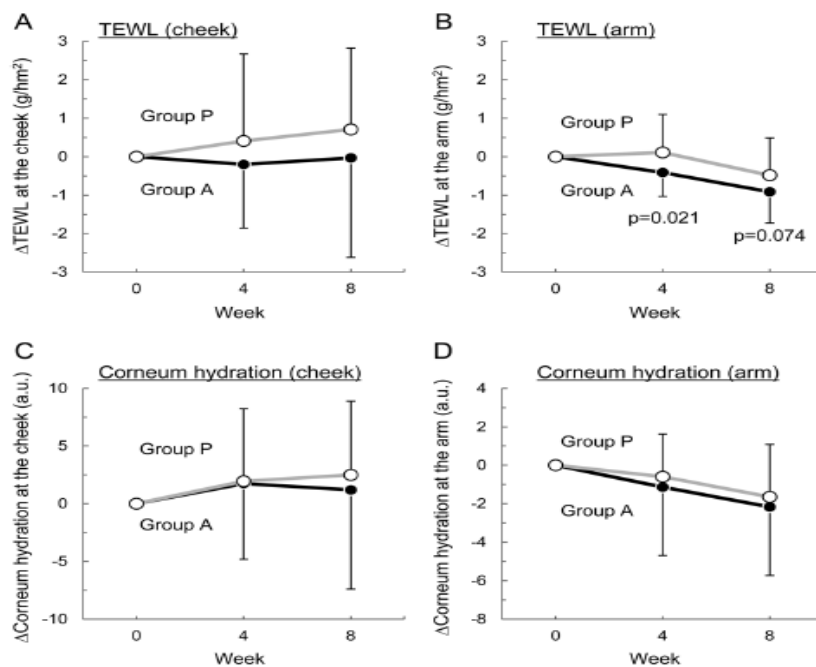
La piel se caracteriza por células las cuales se encuentran en ambientes frescos y ácidos, lo cual éstas mudan fácilmente. Al ser esto de esta manera, se torna difícil el empleo de terapias dirigidas al microbiota de la piel, ya que se ha empleado terapias antibióticas que no dan resultados esperados o simplemente crean resistencia a los patógenos colonizadores. Debido a esto, actualmente se está estudiando el empleo de terapia probiótica, es decir, microorganismos vivos que al aplicarse de una manera adecuada originan un efecto en la salud del paciente.

Un ejemplo de lo mencionado en el párrafo anterior es el estudio llevado a cabo por Ikeda M et al., (2017) en Japón, el cual fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos se realizó para determinar si la ingesta oral de *L. casei* subsp muerta por calor. *casei* 327 (*L. K-1*) es una forma eficaz de mejorar la condición de la piel en mujeres. Los sujetos ingirieron un placebo o *L. K-1* muerta por calor (50 mg, aproximadamente  $1 \times 10^{11}$  bacterias por día) durante 8 semanas. Se encontró que la ingesta de *L. K-1* reduce la TEWL, una medida física de la tasa de pérdida de agua. de la piel, en el brazo, pero no en la mejilla, que puede deberse al uso de cosméticos para el rostro (p.118).

De lo expuesto, se muestra la evolución temporal del efecto de la ingesta de *L.K-1* sobre TEWL y la hidratación del estrato córneo en la mejilla y el brazo. En el estudio se comparó los dos sitios anatómicos con el objetivo de valorar TEWL y comparar las diferencias que se observa en cada uno. Se representan por ( $\Delta$  hidratación del estrato córneo) en la mejilla

derecha (C) y la parte superior del brazo izquierdo (D). Cada valor se expresa como la media  $\pm$  DE, como se puede ver en la siguiente figura 27.

**Fig. 27. Efectos de la ingesta de *Lactobacillus casei* en las condiciones de la piel**



Nota: Ikeda M et al., 2017, p.117.

Adicionalmente, valorando el consumo del probiótico y con respecto a la seguridad de la ingesta de L. K-1, no se desarrollaron eventos adversos clínicamente significativos durante el período de ingesta. Además, en la evaluación del estudio se demostró que cantidades excesivas de L K-1 (250 mg, aproximadamente  $5 \times 10^{11}$  bacterias) durante 4 semanas fue seguro para consumir. Por lo cual, L. K-1 es seguro y su ingesta se puede utilizar para mejorar la salud de la piel (Ikeda M., et al.,2017, p.119).

Por otra parte, en un estudio realizado en Japón por Hirota, T et al., (2016), se examinaron los efectos de la ingestión de *Lactobacillus acidophilus* (L-92) durante un período de 6 meses, además de los medicamentos recetados para pacientes adultos con dermatitis atópica (DA). En este estudio se percibió que los síntomas subjetivos relacionados con la picazón y la falta de sueño concomitante se aliviaron con el uso combinado de L-92

con medicamentos recetados. Debido a que hubo una mejora significativa en el recuento de IgE total y eosinófilos en los grupos L-92 y placebo en este estudio (pp.6-7).

De igual manera, en otro ensayo clínico realizado por Bonita, L, et al., (2020) en Indonesia el cual era un ensayo clínico-experimental analítico, aleatorizado, doble ciego, controlado y paralelo que comparó la terapia con probióticos *Lactobacillus plantarum* IS-10506 (LP) y un placebo. Los sujetos incluyeron 30 pacientes adultos consecutivos con DA (mayores de 14 años) que cumplían los criterios de diagnóstico de DA de acuerdo con los criterios de Hanifin-Rajkacriteria y tenían niveles séricos de IgE > 100 UI / ml, buen estado general y disposición para participar en el estudio (párr.9).

No obstante, en este estudio se encontró que la suplementación con LP disminuye la Th2 y aumenta las citocinas Th1. La modulación Th2 de la respuesta inmune adaptativa observada en este estudio se desarrolló a través de la expresión de IL-4 y la modulación de la respuesta inmune adaptativa Th1 desarrollada a través de la expresión de IFN- $\gamma$ . El nivel de IL-4 producido por los linfocitos T CD4 + se redujo significativamente de  $(0,91 \pm 0,89)$  en los grupos de placebo y probióticos, y los niveles de IL-4 en los linfocitos T CD4 + de  $(3,32 \pm 0,52)$  en el grupo de probióticos fueron significativamente más bajos que los del grupo de placebo, como se muestra en la Tabla 16 (párr.15).

**Tabla 16. Características basales de los sujetos adultos con Dermatitis Atópica**

Variable	Probiótica LP (n=15)	Placebo (n=15)	p Value
Sex			
Men, n (%)	4 (26,7)	5 (33,3)	1,000
Women, n (%)	11 (73,3)	10 (66,7)	
Age (Years) Mean $\pm$ SD	37,67 $\pm$ 15,92	38,07 $\pm$ 12,837	0,940

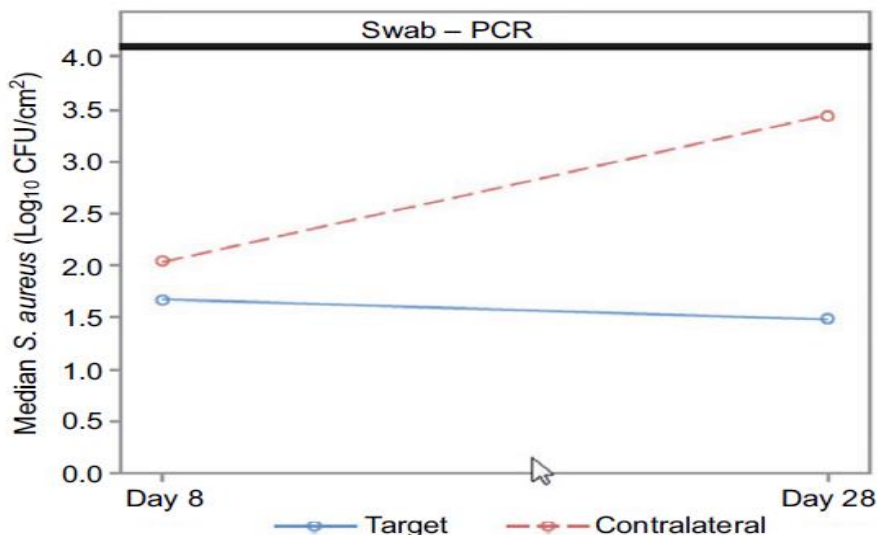
Atopy history			
Yes, n (%)	12 (80,0)	12 (80,0)	0,674
No, n (%)	3 (20,0)	3 (20,0)	
Onset (Years) Mean $\pm$ SD	2,46 $\pm$ 1,45	2,5 $\pm$ 1,11	0,944
Morbidity (day) Mean $\pm$ SD	14,4 $\pm$ 9,04	16,5 $\pm$ 14,53	0,633
SCORAD (IU/ml) Mean $\pm$ SD	34,79 $\pm$ 12,41	31,55 $\pm$ 12,76	0,349
Serum IgE (IU/ml) Mean $\pm$ SD	522,71 $\pm$ 832,65	260,79 $\pm$ 206,10	0,340
IL-4 (IU/ml) Mean $\pm$ SD	3,32 $\pm$ 0,52	3,00 $\pm$ 2,03	0,662
IFN- $\gamma$ (IU/ml) Mean $\pm$ SD	0,91 $\pm$ 0,89	1,63 $\pm$ 1,40	0,191
IL-17 (IU/ml) Mean $\pm$ SD	5,50 $\pm$ 2,36	4,31 $\pm$ 1,95	0,143
Foxp3 (IU/ml) Mean $\pm$ SD	1,23 $\pm$ 0,69	1,47 $\pm$ 1,31	0,492

Nota: Bonita, L et al., 2020.

Prosiguiendo con este tema, en otro estudio que se llevó a cabo en Francia por Andres, P, et al., (2017) en el que se evaluó una loción (COS loción humectante diaria) que contiene 0.3% de La1 inactivada por tratamiento térmico de *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 (HT La1) en pacientes con DA. Los resultados demostraron que después de 3 semanas de aplicación dos veces al día para tratar las lesiones de DA, la loción HT La1 redujo significativamente las cargas de *S. aureus* en comparación con las lesiones contralaterales que no fueron tratadas o tratadas con el humectante habitual del paciente ( $p < 0,001$ ). (p256)

De esta manera, se tomaron muestras a los pacientes afectados por la DA donde se evidenció la evolución de la carga de *Staphylococcus aureus* entre los días 8 y 28 en lesiones de dermatitis diana tratadas con loción de *Lactobacillus johnsonii*, tratadas térmicamente frente a lesiones contralaterales no tratadas o tratadas con la crema hidratante habitual. Por lo que se puede observar que la carga de *S. aureus* en el objetivo y las lesiones contralaterales en el día 28 fue significativa ( $p < 0,05$  utilizando la prueba de rango de Wilcoxon signed) lo que nos puede garantizar la eficacia que proporciona el lactobacillus en el tratamiento de DA. Como se muestra en la figura 28 (p.254).

**Fig. 28. Evolución de la carga de *Staphylococcus aureus* entre el día 8 y 28**



Nota: Andrés, P., et al., 2017, p.254.

Otro ejemplo de esto lo dio el estudio realizado por Chenoll-Cuadros, E, et al, (2018) en España, el diseño del estudio fue un ensayo doble ciego, controlado con placebo de 2 brazos con aleatorización estratificada por variables de línea de base, este ensayo clínico explora el papel de una mezcla de probióticos administrados a pacientes con DA en el que se controlaron varias variables, como el uso de antibióticos, la dieta y otras enfermedades alérgicas concomitantes. Nuestros resultados sugieren que la administración de esta mezcla de probióticos, como tratamiento adyuvante, puede ser eficaz para reducir el índice SCORAD y, posteriormente, disminuir el uso de esteroides durante los brotes de DA (p.5).

Así mismo, después de 12 semanas de seguimiento, el cambio en el índice SCORAD fue, en términos relativos,  $-83\%$  (IC del 95%,  $-95\%$  a  $-70\%$ ) en el grupo de probióticos y  $-24\%$  (IC del 95%,  $-36\%$  a  $-11\%$ ) en el grupo placebo. Esta es una diferencia en la efectividad de  $-19,2$  (IC del 95%,  $-23,4$  a  $-15,0$ ) puntos SCORAD, o  $-59\%$  (IC del 95%,  $-72\%$  a  $-46\%$ ;  $P < 0,001$ ), a favor del probiótico. Los pacientes en los grupos de probióticos y placebo mostraron una mejoría en la actividad de la enfermedad de la dermatitis atópica según lo medido con la Evaluación Global del Investigador (IGA) Como se puede visualizar en la tabla 17 (p.4).

**Tabla 17. Estimación del efecto de la intervención sobre la dermatitis atópica**

Parameter	Baseline		Change From Baseline					
	Placebo (n = 24)	Probiotic (n = 26)	Week 4		Week 8		Week 12	
			Placebo (n = 24)	Probiotic (n = 26)	Placebo (n = 24)	Probiotic (n = 24)	Placebo (n = 24)	Probiotic (n = 23)
SCORAD score	32.2 (27.4 to 37.0)	33.8 (29.0 to 38.5)	-5.6 (-9.8 to -1.4)	-14.8 (-18.8 to -10.8)	-6.4 (-10.6 to -2.3)	-23.2 (-27.3 to -19.1)	-7.8 (-11.9 to -3.6)	-27.0 (-31.1 to -22.8)
Proportional effect, % <sup>b</sup>	N/A	N/A	-17 (-30 to -4)	-45 (-58 to -33)	-20 (-32 to -7)	-71 (-84 to -59)	-24 (-36 to -11)	-83 (-95 to -70)
Difference								
SCORAD score	1.5 (-2.3 to 5.3)		-9.2 (-13.4 to -5.1)		-16.7 (-20.9 to -12.6)		-19.2 (-23.4 to -15.0)	
Proportional effect, % <sup>b</sup>	N/A		-28 (-41 to -16)		-51 (-64 to -39)		-59 (-72 to -46)	

Abbreviation: N/A, not applicable.

<sup>a</sup> Effects are estimated using linear mixed-effects models with a group-by-week interaction, participant-level random intercepts, and adjusted for variables used to stratify randomization.

<sup>b</sup> These rows are the effects on the rows above divided by baseline SCORAD mean of all participants (32.6) and multiplied by 100. This yields the proportional effect, or percentage effectiveness.

Nota: Chenoll-Cuadros, E, et al., 2018, p.5.

De lo expuesto anteriormente, las ventajas que proporcionan los probióticos en la dermatitis atópica son notorios, la reducción de los factores inflamatorios que se agudizan al encontrarse expuestos a varios factores ambientales que exacerbaban la enfermedad hacen que su administración sea cada vez más frecuente, al actuar a nivel cutáneo los hace como terapia prometedora no solo para la dermatitis atópica sino para otras patologías como lo son el acné y la rosácea, donde se exponen los siguientes estudios realizados.

Un ensayo elaborado por Bertona M, (2016) en España, el cual consistía un estudio clínico exploratorio, examinó los efectos de la suplementación con *Lactobacillus rhamnosus* (LSP1), una de las bacterias probióticas más estudiadas, en pacientes adultos con acné. La investigación demuestra resultados donde a las 12 semanas de administración de LSP1 los

pacientes normalizaron la expresión cutánea de los genes de señalización de la insulina en áreas con acné, un cambio molecular que fue acompañado por una mejora significativa en la apariencia del acné. Además, el tratamiento pareció ser seguro y bien tolerado (p.628).

De esta manera, se reporta que después de 12 semanas, el grupo probiótico mostró una reducción del 32% ( $P < 0,001$ ) así como un aumento del 65% ( $P < 0,001$ ) en la expresión de los genes IGF1 y FOXO1 en la piel, respectivamente. Sin embargo, no se observaron cambios significativos en el grupo de placebo, como se demuestra en la Tabla 18 (p.627).

**Tabla 18. Valores de expresión génica relativa de IGF1 y FOXO1 en biopsias de piel obtenidas de las áreas con acné en la espalda en los dos grupos de estudio**

	Probiotic group (n=10)		Placebo group (n=10)	
	Baseline	12 weeks	Baseline	12 weeks
<i>IGF1</i>	2.31±0.91	1.56±0.77*	2.24±0.82	2.11±0.89
<i>FOXO1</i>	0.81±0.15	1.34±0.26*	0.86±0.13	0.90±0.15

<sup>1</sup> Levels of mRNA were determined after adjustment for age and sex with the following formula:  $2^{-\Delta CT}$ , where  $\Delta CT$  (sample) was defined as  $CT$  (gene of interest) -  $CT$  (GAPDH). \*  $P < 0.001$  vs baseline.

Nota: Bertona M, 2016, p.627.

En un estudio realizado por Cha, H, et al., (2020) en Corea en el que se aislaron 218 cepas de bacterias del ácido láctico (LAB), se confirmó que sólo cinco especies, incluyendo *Lactobacillus paraplantarum* THG-G10, *Lactobacillus parabrevis* THG-G91, *Lactobacillus alimentarius* THG-G95, *Leuconostoc pseudomesenteroides* THG-G172, *Lactobacillus xiangfangensis* THG-G218, tenían actividad antimicrobiana. La cepa aislada THGG10 tuvo la mayor actividad antibacteriana, entre otros aislados, contra *C. acnés* y contra las bacterias patógenas *S. epidermidis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* y *C. albicans*. Como se demuestra en la siguiente Tabla 19 (p.3).

**Tabla 19. Cribado de LAB aislado de kimchi con antimicrobiano contra *C. acnés*.**

Bacterial strain	Zone of inhibition				
	G10	G91	G95	G172	G218
<i>C. acnes</i> KACC 11946	+	-	-	-	-
<i>C. acnes</i> KCTC 5012	++	-	-	-	-
<i>S. Epidermidis</i> KCTC 1917	++	-	-	+	++
<i>S. epidermidis</i> KACC 13234	++	-	-	-	+
<i>S. aureus</i> KCTC 3881	+	-	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i> KCTC 2513	+	+	+	+	++
<i>E. coli</i> KCTC 2571	+	-	-	-	-
<i>C. albicans</i> KCTC 7965	-	-	-	-	-

+: 8–15 mm, ++: over 15 mm, -: no clear zone.

*Lactobacillus paraplantarum* THG-G10, *Lactobacillus parabrevis* THG-G91, *Lactobacillus alimentarius* THG-G95, *Leuconostoc pseudomesenteroides* THG-G172, *Lactobacillus xiangfangensis* THG-G218.

Nota: Cha H, et al., 2020, p.3.

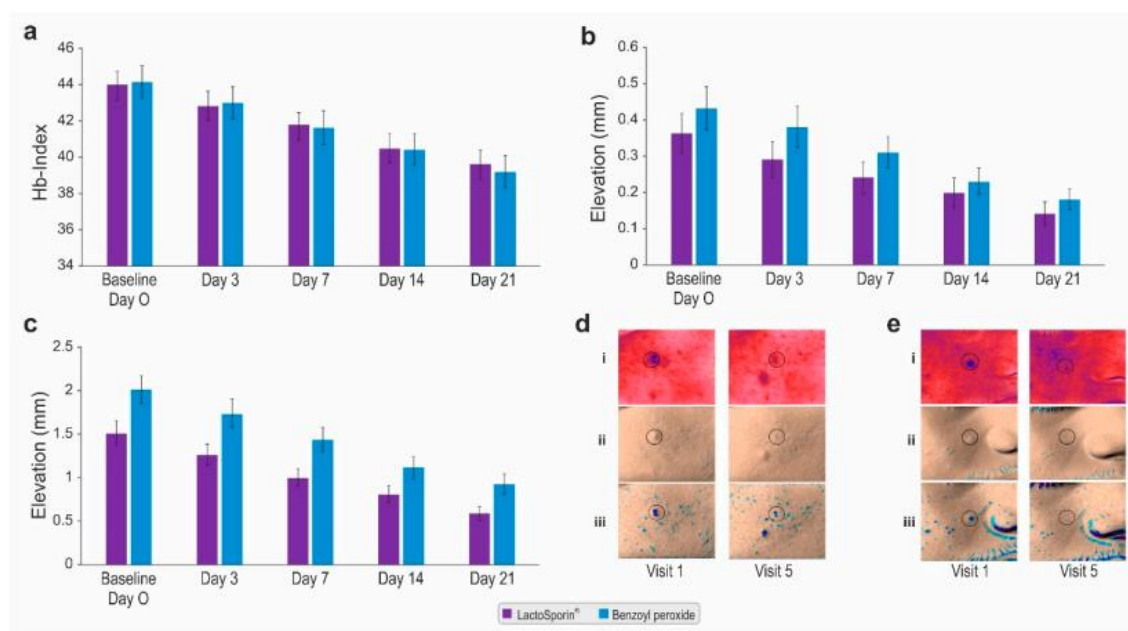
De esta manera, se establece que DC-G10 tiene excelentes efectos antiinflamatorios, así como una potente actividad antibacteriana que puede inhibir el crecimiento de *C. acnés* al romper la membrana celular. Por tanto, además de sus efectos antibacterianos, se puede esperar que controle la inflamación. Es importante destacar que DC-G10 no es citotóxico a altas concentraciones, por lo que podría usarse como una nueva sustancia para tratar el acné que es más seguro y más natural, que los antibióticos (p.6).

Así mismo, en otro estudio llevado a cabo en la India por Beede, K. et al (2020) se utilizó un metabolito extracelular (LactoSporin) secretado por *B. coagulans* MTCC5856 como antimicrobiano posbiótica para el tratamiento del acné. LactoSporin, mostró actividad antimicrobiana contra varios patógenos cutáneos como *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *S. epidermidis*, los dos patógenos cutáneos más importantes. Demostró ser eficaz contra *C. acnés*, la bacteria que causa el acné, mostrando una concentración inhibitoria mínima del 4%, este redujo significativamente las lesiones no inflamatorias en comedones abiertos y cerrados y mejoró los signos de inflamación, como enrojecimiento y elevación de la piel (p.12).

No obstante, en este estudio también se pudo apreciar que tanto LactoSporina como el peróxido de benzoilo mostraron una reducción de la inflamación a tres días después de la aplicación. Al inicio del estudio, el enrojecimiento de los grupos LactoSporina y peróxido de benzoilo fue de  $43,89 \pm 3,76$  y  $44,08 \pm 2,87$ , que posteriormente se redujo a  $39,54 \pm 4,55$  y  $39,18 \pm 2,97$ , como se muestra en la Figura 29 (a, d, e). Una pequeña elevación se redujo significativamente de  $0,36 \pm 0,31$  mm a  $0,14 \pm 0,18$  mm con una disminución del 61,11% en

el grupo de LactoSporin y de  $0,43 \pm 0,32$  mm a  $0,18 \pm 0,16$  mm, lo que resultó en una reducción del 58,14% para el grupo de peróxido de benzoilo ( $p < 0,001$  para ambos). Aunque ambos productos mostraron gran reducción en las lesiones, el Lactosporin demostró poseer mayor eficacia a diferencia del peróxido de benzoilo, alcanzando más seguridad y protección para el paciente (b, d, e) (p.8).

**Fig. 29. Análisis de Antera el día 0, día 3, día 7, día 14 y día 21.**



Nota: Beede, K., et al., 2020, p.8.

Por lo tanto, se evidencia que el LactoSporin reduce la secreción sebácea por sus propiedades inhibitoras y antimicrobianas de 5-alfareductasa, que son mejores que el peróxido de benzoilo y también pueden ser un ingrediente potencial para otras afecciones seboreicas. Teniendo en cuenta la eficacia clínica, el tratamiento continuo y la satisfacción del paciente, LactoSporin es muy adecuado para tratar sujetos con acné vulgar de leve a moderado (p.13).

En cuanto a probióticos empleados como tratamiento para rosácea, un estudio descriptivo de un hombre al que se le hizo el diagnóstico de rosácea con afectación predominante del cuero cabelludo. En el examen clínico, presentaba pápulas y pústulas

temáticas y extensas sobre la frente que se extendían hasta afectar todo el vértice del cuero cabelludo. Además, se presentaron blefaritis y conjuntivitis, las manifestaciones oculares más frecuentes en la rosácea (Cardone, M, et al., 2016, p.2).

Prosiguiendo con lo descrito, fue tratado con un ciclo de 8 semanas de doxiciclina 40 mg una vez al día y terapia probiótica dos veces al día (*Bifidobacterium breve* BR03, *Lactobacillus salivarius* LS01 1 3109 UFC / dosis). A las 8 semanas el paciente volvió al servicio donde era atendido, con una importante mejoría de las manifestaciones cutáneas y oculares; en particular, las costras y las pústulas habían desaparecido por completo dejando solo un leve eritema (p.2).

De esta manera en el estudio anterior se analizó el uso de probióticos en un paciente como terapia adyuvante a la doxiciclina, el cual tuvo excelentes alentadores para el paciente. No obstante, no se observa una evidencia concreta en la cual se defina la eficacia del probiótico y su acción en esta patología a diferencia de las otras dermatosis como lo son la dermatitis atópica y el acné. La rosácea es una patología difícil de manejar, por lo que más investigaciones relacionados con terapias probióticas podrían ser de gran ayuda para el seguimiento de estos pacientes.

No obstante, en un estudio descriptivo realizado por Katta, R & Weiss, E. (2017) en Estados Unidos, describen que los mecanismos potenciales por los que los probióticos pueden ser útiles en la terapia de la rosácea es porque primero cambian la composición de las bacterias intestinales y ayudan a combatir las bacterias patógenas. Algunos estudios han demostrado efectos antiinflamatorios, como en el alivio de la inflamación de la piel mediada por células T en ratones después del uso de bacterias probióticas orales. Además, la incubación in vitro de metabolitos de una cepa de probióticos-particular previno la formación de ROS tanto espontánea como inducida por estrés (pp.34-35).

A pesar de que estudios científicos con probióticos para rosácea son un poco limitados, algunos autores describen su gran utilidad, y debido a que la rosácea es una enfermedad inflamatoria de la piel, estos pueden proporcionar grandes beneficios como lo han demostrado en dermatitis atópica y acné. En uno de los estudios realizados por Cha, H, et al., (2020), donde evidencia la efectividad del *Lactobacillus paraplantarum* THG-G10 como agente probiótico antiinflamatorio inhibiendo al *C. acnés* en el acné, también

demuestra una inhibición en la Tabla 19 del *S. epidermidis*, el cual, analizándolo de una forma integral podría ser de gran beneficio para pacientes con rosácea colonizados con *S. epidermidis* ya que este es uno de los agentes causales más frecuentes en la rosácea.

Los probióticos pueden ser un tratamiento prometedor para un futuro. Actualmente se han realizado varios estudios empleados en la salud de la piel afectada por enfermedades inflamatorias como lo son el acné y la dermatitis atópica, en las cuales si se ha evidenciado una gran mejoría en los pacientes que se sometieron a terapia probiótica durante cualquier estudio científico. La reducción de los factores inflamatorios, la mejoría clínica y física en estos pacientes promueve la incorporación de estos con mayor rapidez.

Las terapias empleadas con probióticos en su mayoría han sido adyuvantes a la terapia base que consumía o se aplicaba el paciente, que en gran cantidad de ocasiones era antibiótica. Sin embargo, existe una falta de evidencia sólida en la que se realicen estudios de monoterapias con probióticos que posean mayor cantidad de participantes, un lapso más prolongado y estudios con más detalle las características influyentes en cada paciente.

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este capítulo se presentarán las conclusiones y recomendaciones derivadas del análisis concreto de la revisión de artículos científicos contemplados en este estudio con base en la pregunta y objetivos propuestos.

Se encontraron los siguientes factores relevantes como el factor genético en estas patologías, las cuales al tener familiares de primer grado aumenta la probabilidad de desarrollar la enfermedad, por otro lado, la exposición a factores extrínsecos como la alimentación alta en grasas contribuye al inicio del acné, el tabaco como promotor de dermatitis atópica y rosácea por medio de sus toxinas irritantes.

Con respecto al segundo objetivo, el proceso inflamatorio se ve influenciado por la pérdida de la integridad de la barrera cutánea por agentes patógenos en las dermatosis en el cual las células actúan en defensa ante los microorganismos.

En base al tercer objetivo, se habla que los probióticos garantizan un efecto beneficioso en pacientes que padecen las diferentes dermatosis, como por ejemplo, el uso del *Lactobacillus Paraplantarum* en pacientes con acné demuestra una gran mejoría clínica al interrumpir la barrera del microorganismo y con esto disminuir el proceso inflamatorio del acné, de igual forma el beneficio que ejerce el empleo del *Lactobacillus Casei* que al disminuir la pérdida de agua transepidérmica muestra una mejoría en la estabilidad de la barrera epidérmica y con esto un efecto protector para pacientes con dermatitis atópica.

Respecto a la interrogante planteada, el microbiota cutáneo al estar constantemente expuesta a factores tanto intrínsecos como extrínsecos, sufre una disrupción de su membrana epitelial y con esto una pérdida de microorganismos comensales, un aumento del proceso inflamatorio, ocasionando así la colonización de agentes patógenos y con esto desarrollando las diferentes dermatosis como lo son el acné, la dermatitis atópica y la rosácea

El uso de probióticos en estas enfermedades, se evidenció el gran beneficio que estos aportan equilibrando al microbiota cutáneo y reduciendo su proceso inflamatorio, por lo tanto, muestran un futuro prometedor como tratamiento para este tipo de dermatosis.

## **Recomendaciones**

A los profesionales de la salud se les recomienda el abordaje integral del paciente con acné, dermatitis atópica o rosácea, tomando en cuenta los estilos de vida del paciente, con el fin de garantizar un buen seguimiento del paciente en su patología, evitar los factores desencadenantes de la enfermedad o los que puedan empeorar su cuadro, una mayor incorporación de tratamiento probiótico para evitar posibles resistencias y efectos adversos al tratamiento de base.

A futuros investigadores se les sugiere realizar estudios con el fin de descubrir nuevas cepas significativas y generar la suficiente información para establecer si otros probióticos aún no estudiados demuestran gran efectividad en patologías como la rosácea, que al parecer tiene gran respuesta a los probióticos, sin embargo, no se ha concretado ningún estudio con algún probiótico en específico que actué directamente en esta patología y exponga grandes resultados.

A la Caja Costarricense de Seguro Social se recomienda tomar en cuenta los resultados obtenidos en este trabajo para la realización de mejoras en los tratamientos estipulados para estas dermatosis y verificar con pruebas microbiológicas en la piel la identificación de agentes patógenos que podrían estar colonizando y produciendo una exacerbación de la enfermedad y por tanto así iniciar un tratamiento específico sin dañar los microorganismos comensales que ahí se encuentran.

## REFERENCIAS

Aalemi, A, Anwar, I., & Chen, H (2019). Dairy consumption and acne: a case control study in Kabul, Afghanistan. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 12, 481. Recuperado desde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6611707/>

Addor, F. (2016). Skin barrier in rosacea. *Anais brasileiros de dermatologia*, 91(1), 59-63. Recuperado desde: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962016000100059&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962016000100059&script=sci_arttext)

Aghasi, M, Aminianfar, A, Golzarand, M, Omidian, M, Shab-Bidar, S & Taheri, F. (2019). Dairy intake and acne development: A meta-analysis of observational studies. *Clinical Nutrition*, 38(3), 1067-1075. Recuperado desde <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0261561418301663>

Agner, T, Andersen, P, Clausen, M, Clemmensen, K, Edslev, S & Krogh K. (2017). Staphylococcus aureus colonization in atopic eczema and its association with filaggrin gene mutations. Recuperado desde: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.15470>

Agner, T, Clausen, M & Nørreslet, L. (2020). The Skin Microbiome in Inflammatory Skin Diseases. *Current Dermatology Reports*, 1-11. Recuperado desde: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13671-020-00297-z>

Åhren, C, Alsterholm, M, Faergemann, J, Gillstedt, M, Karami, N, Ljung, A, Strömbeck, L & Widjestam, J. Variation in *Staphylococcus aureus* Colonization in Relation to Disease Severity in Adults with Atopic Dermatitis during a Fivemonth Follow-up. (2017). Recuperado desde: <https://www.ingentaconnect.com/content/mjl/adv/2017/00000097/F0020006/art00032>

Alcalá, D et al., (2016). Actualización y recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la rosácea en Latinoamérica. *Medicina Cutánea Ibero-Latinoamericana*, 44(S1), 7-26.

Recuperado desde: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=67759>

Alikhan, A, Champer, J, Dunaway, S, Kim, J & Yu, Y. (2020). Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *British Journal of Dermatology*, 182(1), 39-46. Recuperado desde: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.18088>

Alonso, M, Hernández, M, Ricardo, O & Rodríguez, M. (2018). Aspectos de interés sobre la etiopatogenia de la dermatitis atópica. *Revista Médica Electrónica*, 40(4), 1139-1148. Recuperado desde: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1684-18242018000400019&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1684-18242018000400019&script=sci_arttext&tlng=pt)

Andrade, V, Belkaid, Y, Brenchley, Brodsky, I, Glatman, A & Han, S. (2017). White Adipose Tissue Is a Reservoir for Memory T Cells and Promotes Protective Memory Responses to Infection. *Immunity*, 47(6), 1154-1168. Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761317304867>

Andres, P, Blanchet-Réthoré, S., Bourdès, V., Haddar, C, Mercenier, A & Verhoeven, P. (2017). Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 on *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 10, 249. Recuperado desde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5501445/>

Antonescu, C, Bui, J, Chien, A, Fisher, A, Florea, L, Garza, L, Kang, S, Mongodin, E, Pasiëka, H, Rainer, B & Thompson, K. Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Rosacea: A Case–Control Study. (2019). Recuperado desde: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40257-019-00471-5>

Arantón, L, Cortizas, J & Rumbo, J. (2018). Mapa microbiano de la piel humana: conociendo a nuestros huéspedes. *Enfermería Dermatológica*, 12(34), 18-22. Recuperado desde: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6730139>

Araviiskaia, E et al (2016). Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(12), 2038-2047. Recuperado desde: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.13965>

Armengot, M, Hernandez, A & Torrelo, A. (2015). The role of filaggrin in the skin barrier and disease development. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 106(2), 86-95. Recuperado desde <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1578219014003333>

Artis, K, Bouslimani, A, Chen, T, Chun, K, David, G, Dorrestein, P, Gallo, R, Gill, S, Grier, A, Hata, T, Kim, J, Kotol, P, Latif, H, Leung, D, Lockhart, A, Melnik, A, Nakatsuji, T, Narala, S, Shafiq, F, Streib, J, Taylor, P, Two, A, Yun, T & Zengler, K. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. (2017). Recuperado desde: [https://stm.sciencemag.org/content/9/378/eaah4680?utm\\_campaign=toc\\_stm\\_2017-02-22&et rid=33946681&et cid=1179857](https://stm.sciencemag.org/content/9/378/eaah4680?utm_campaign=toc_stm_2017-02-22&et rid=33946681&et cid=1179857)

Artuz, F, Gazi, U, Karasartova, D, Kosar-Acar, N, Kursat, M, Mumcuoglu, K, Oztekin, A, Semra, A & Taylan-Ozkan, A. Skin-homing T-cell responses associated with *Demodex* infestation and rosacea. (2019). Recuperado desde: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pim.12658>

Bagazgoitia, L, García, C, Gutiérrez, M, & Hernández, A. (2009). Aspectos epidemiológicos, patogénicos, clínicos y diagnósticos de la dermatitis atópica: ¿Es posible la prevención? *Pediatría Atención Primaria*, 11, 31-47. Recuperado desde: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1139-76322009000300003&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1139-76322009000300003&script=sci_arttext&tlng=en)

Baldwin, H, Bhatia, N, Friedman, A, Martin, R & Seité, S. (2017). The role of cutaneous microbiota harmony in maintaining a functional skin barrier. *SKIN The Journal of cutaneous medicine*, 1(3.1), s139. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28095528/>

Barona, M, Flaminio, R, Meléndez, E, Motta, A, Orozco, B & Pabón, J. (2015) Rosácea: actualización. *Piel*, 30 (8), 473-542. Recuperado desde: [www.elsevier.es/piel](http://www.elsevier.es/piel)

Baroni, A, Buommino, E, De Gregorio, V, Ruocco, E, Ruocco, V, & Wolf, R. (2012). Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clinics in dermatology*, 30(3), 257-262. Recuperado desde <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738081X11002112>

Becker, M, Burggraaf, J, Buters, T, Feiss, G, Knetsch, C, Niemeyer-Van Der Kolk, Quint, W, Rissmann, R, Van Alewijk, D, Van Den Munckhof, E, T, Van Der Wall, H, Van Doorn, M & Van Doorn, L. Inter- and Intra-patient Variability Over Time of Lesional Skin Microbiota in Adult Patients with Atopic Dermatitis. (2020). Recuperado desde: <https://www.ingentaconnect.com/contentone/mjl/adv/2020/00000100/f0040001/art00018>

Beede, K, Majeed, M., Majeed, S., Mundkur, L., Nagabhushanam, K., Rajalakshmi, H. & Shah, K., (2020). Novel Topical Application of a Postbiotic, LactoSporin®, in Mild to Moderate Acne: A Randomized, Comparative Clinical Study to Evaluate its Efficacy, Tolerability and Safety. *Cosmetics*, 7(3), 70. Recuperado desde <https://www.mdpi.com/2079-9284/7/3/70>

Berardesca, E, Rippke, F & Weber, T. (2018). pH and microbial infections. In *pH of the Skin: Issues and Challenges* (Vol. 54, pp. 87-94). Karger Publishers. Recuperado desde: <https://www.karger.com/Article/Abstract/489522>

Bertona, M, Fabbrocini, G, Emanuele, E, Monfrecola, G, Pareja, H & Picazo, Ó.(2016). Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. *Beneficial microbes*, 7(5), 625-630. Recuperado desde <https://www.ingentaconnect.com/content/wagac/bm/2016/00000007/00000005/art00003>

Bhate, K & Tan, J. (2015). A global perspective on the epidemiology of acne. *British Journal of Dermatology*, 172, 3-12. Recuperado desde: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.13462>

Bhate, K & Williams, H. (2013). Epidemiology of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology*, 168(3), 474-485. Recuperado desde: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.12149>

Boothe, D, Tarbox, J & Tarbox, M. (2017). Atopic Dermatitis Pathophysiology. In *Management of Atopic Dermatitis* (pp. 21-37). Springer, Cham. Recuperado desde: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-64804-0\\_3](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-64804-0_3)

Bianca, D et al (2012). Chemotherapy and skin reactions. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 31(1), 50. Recuperado desde: <https://link.springer.com/article/10.1186/1756-9966-31-50>

Bieber, T. (2008). Mechanisms of disease. *N Engl J Med*, 358, 1483-94. Recuperado desde: [http://pds9.egloos.com/pds/200805/24/36/2008\\_-\\_Atopic\\_Dermatitis.pdf](http://pds9.egloos.com/pds/200805/24/36/2008_-_Atopic_Dermatitis.pdf)

Bíró, T, Bolla, B, Erdei, L, Kemény, L, Szabó, K & Tax, G. (2017). Factors shaping the composition of the cutaneous microbiota. *British Journal of Dermatology*, 176(2), 344-351. Recuperado desde: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.14967>

Bouffard, G et al (2008). A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome research*, 18(7), 1043-1050. Recuperado desde: <https://genome.cshlp.org/content/18/7/1043.short>

Bonci, A, Carla, C, Cazzaniga, S., Cusano, F, Di Landro, A, Fortina, A. & Musumeci, M. (2016). Adult female acne and associated risk factors: Results of a multicenter case-control study in Italy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75(6), 1134-1141.

Recuperado desde  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962216304807>

Bonita, L., Herwanto, N, Karim, A, Prakoeswa, C, Setyaningrum, T, Surono, I. & Umborowati, M. (2020). Beneficial Effect of *Lactobacillus plantarum* IS-10506 Supplementation in Adults with Atopic Dermatitis: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Dermatological Treatment*, (just-accepted), 1-21. Recuperado desde <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09546634.2020.1836310>

Bourdés, V, Corvec, S, Dagnelie, M, Dréno, B, Khammari, A, Nguyen, J & Saint-Jean, M. Decrease in Diversity of *Propionibacterium acnes* Phylotypes in Patients with Severe Acne on the Back. (2018). Recuperado desde: <https://www.ingentaconnect.com/content/mjl/adv/2018/00000098/f0020001/art00061>

Bowe, W & Kober, M. (2015). The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging. *International journal of women's dermatology*, 1(2), 85-89. Recuperado-desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352647515000155>

Buckley, C, Comeau, V, Glass, A, Goodman, M, Kober, M & Porubsky, C. (2018). The Role of Probiotics in Acne and Rosacea. In *Probiotics-Current Knowledge and Future Prospects*. IntechOpen. Recuperado desde: <https://www.intechopen.com/books/probiotics-current-knowledge-and-future-prospects/the-role-of-probiotics-in-acne-and-rosacea>

Bukač, J & Vaneckova, J (2016). The severity of atopic dermatitis and the relation to the level of total IgE, onset of atopic dermatitis and family history about atopy. *Food and Agricultural Immunology*, 27(5),734-741. Recuperado desde <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09540105.2016.1183598>

Burks, W et al (2017). The skin microbiome: impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming. *World Allergy Organization*

*Journal*, 10(1), 1-16. Recuperado desde: <https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-017-0160-5>

Brüggemann, H, Kilian, M, Lomholt, H, Scholz, C & Tettelin, H. A comparative study of *Cutibacterium* (*Propionibacterium*) acnes clones from acne patients and healthy controls. (2017). Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1075996417300732>

Brzoza, P et al. (2019). Architecture of antimicrobial skin defense. *Cytokine & growth factor reviews*, 49, 70-84. Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359610119300747>

Byrne, S, Patra, V & Wolf, P. (2016). The skin microbiome: is it affected by UV-induced immune suppression?. *Frontiers in microbiology*, 7, 1235. Recuperado desde: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.01235/full>

Cabanillas, J & Sánchez, L. (2013). Dermatitis atópica. Recuperado desde: <http://ateneo.unmsm.edu.pe/handle/123456789/2317>

Cardone, M, Carlesimo, M, Fortuna, M, Garelli, V., Pranteda, G., Romaniello, F., & Rossi, A (2016). A case of Scalp Rosacea treated with low dose doxycycline and probiotic therapy and literature review on therapeutic options. *Dermatologic therapy*, 29(4), 249-251. Recuperado desde <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dth.12355>

Castillo, D, Hirt, P, Keri, J & Yosipovitch, G. (2019). Skin changes in the obese patient. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81(5), 1037-1057. Recuperado desde:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962219301586>

Cha, H., Kim, S. Kook, M., & Yi, T (2020). *Lactobacillus paraplanarum* THG-G10 as a potential anti-acne agent with anti-bacterial and anti-inflammatory activities. *Anaerobe*, 64,

102243. Recuperado desde <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1075996420300998>

Chang, J, Duizendstra, A, Gutierrez, A, Jansen, R, van den Berg, B & Zhao, T. (2014). The effect of probiotics on skin. Recuperado desde: [https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/56585849/the-effect-of-probiotics-on-skin\\_act\\_final-report-2.pdf?1526519957=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DThe\\_effect\\_of\\_probiotics\\_on\\_skin.pdf&Expires=1601463062&Signature=XqK0yg0LEAkkhJ7Jj9Z-1avhIClIZ5j3kUHckG5FwQ-cq2Hwyl~zauM0BSuOV-TDggc2hN2UO8LpydV8lu0o~~rBwMYoRsbQwNTSrmpr32cYm9Qr0jqmWR3OILANHoZ852OPV9EGFQo1-Ld~IK7JSrk3JrQ8bA~lBIUYe0mAtp~J8rVHVDjT3KRdw2FkiS4wehWbfNDy4bL-b1JcEFffMZKdX2nQQO66zHIA9II2468EuYrs3yc6hW3OXzWjK58s0RTm0o6SchuSfFjfKeKO77RNvtV5zOZIU8uM7FLRb5000z4IP0zW~Lqd9PcTm48qHdfAqvO3G4e3G8Fq60Cag\\_\\_&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA](https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/56585849/the-effect-of-probiotics-on-skin_act_final-report-2.pdf?1526519957=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DThe_effect_of_probiotics_on_skin.pdf&Expires=1601463062&Signature=XqK0yg0LEAkkhJ7Jj9Z-1avhIClIZ5j3kUHckG5FwQ-cq2Hwyl~zauM0BSuOV-TDggc2hN2UO8LpydV8lu0o~~rBwMYoRsbQwNTSrmpr32cYm9Qr0jqmWR3OILANHoZ852OPV9EGFQo1-Ld~IK7JSrk3JrQ8bA~lBIUYe0mAtp~J8rVHVDjT3KRdw2FkiS4wehWbfNDy4bL-b1JcEFffMZKdX2nQQO66zHIA9II2468EuYrs3yc6hW3OXzWjK58s0RTm0o6SchuSfFjfKeKO77RNvtV5zOZIU8uM7FLRb5000z4IP0zW~Lqd9PcTm48qHdfAqvO3G4e3G8Fq60Cag__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA)

Chen, H, Lai, W & Zheng, Y. (2020). Rosacea in acne vulgaris patients: subtype distribution and triggers assessment--a cross-sectional study. Recuperado desde: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jocd.13762>

Chen, M, Deng, Z, Jian, D, Li, J, Liu, Y, Peng, Q, Sha, K, Shi, W, Xie, H, Xu, S & Zhang, Y. Claudin reduction may relate to an impaired skin barrier in Rosacea. (2019). Recuperado desde: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1346-8138.14792>

Chenoll-Cuadros,E,Codoñer-Cortés,F, Genovés,S. Navarro-López, V., Ramírez-Boscá, A., Ramón-Vidal, D. & Ruzafa-Costas, B. (2018). Effect of oral administration of a mixture of probiotic strains on SCORAD index and use of topical steroids in young patients with moderate atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA dermatology*, 154(1), 37-43.

Recuperado desde <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/2661596>

Cho, E. Drucker, A Li, S., Li, W. & Qureshi, A. (2017). Cigarette smoking and risk of incident rosacea in women. *American journal of epidemiology*, 186(1), 38-45. Recuperado desde <https://academic.oup.com/aje/article/186/1/38/3791463>

Choi, H, Kim, S. & Sim, S. (2017). Atopic dermatitis is associated with active and passive cigarette smoking in adolescents. *PloS one*, 12(11), e0187453. Recuperado desde <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0187453>

Ci, J, Guo, H, Hao, L, Li, X, Tian, L, Wang, Y, Xin, C, Xue, J, Zhao, S, Zhao. Y. Cutibacterium acnes Type II strains are associated with acne in Chinese patients. (2019). Recuperado desde: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10482-019-01344-x>

Cifone, M et al (2011). Use of probiotics for dermal applications. In *Probiotics* (pp. 221-241). Springer, Berlin, Heidelberg. Recuperado desde: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-20838-6\\_9](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-20838-6_9)

Collins, M, Lewis, C, Speller, C & Warinner, C. (2015). Ancient human microbiomes. *Journal of human evolution*, 79, 125-136. Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0047248414002620>

Cong, J, & Zhang, X. (2018) How human microbiome talks to health and disease. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 37(9), 1595-1601. Recuperado desde: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-018-3263-1>

Cooper, A, Dixit, S, Farrer, A & Weyrich, L. (2015). The skin microbiome: associations between altered microbial communities and disease. *Australasian journal of dermatology*, 56(4), 268-274. Recuperado desde <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajd.12253>

Corvec, S, Dagnelie, M, Dréno, B, Khammari, A, Montassier, E & Mounier, C. Inflammatory skin is associated with changes in the skin microbiota composition on the back of severe acne

patients. (2019). Recuperado desde: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/exd.13988>

Cribier, B. (2018). Rosácea. *EMC-Dermatología*, 52(3), 1-12. Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1761289618924246>

da Costa, F, Da Silva, A & Moreira, M. (2014). Acné vulgar: diagnóstico e manejo pelo médico de família e comunidade. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, 9(30), 54-63. Recuperado desde: <https://www.rbmf.org.br/rbmfc/article/view/754>

Dai, Y. X., Yeh, F. Y., Chou, Y. J., Chang, Y. T., Chen, T. J., Li, C. P., & Wu, C. Y. (2020). Cigarette smoking and risk of rosacea: A nationwide population-based cohort study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Recuperado desde <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1075996420300998>

Daniel, C, Foligne, B & Pot, B. (2013). Probiotics from research to market: the possibilities, risks and challenges. *Current opinion in microbiology*, 16(3), 284-292. Recuperado-desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1369527413000829>

De Maertelaer, V & Forton, F. Erythematotelangiectatic rosacea may be associated with a subclinical stage of demodicosis: a case-control study. (2019). Recuperado desde: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.17817>

Deschasaux, M, Ezzedine, K, Hercberg, S, Penso, L., & Sbidian, E. Touvier, M. (2020). Association Between Adult Acne and Dietary Behaviors: Findings From the NutriNet-Santé Prospective Cohort Study. *JAMA Dermatology*. Recuperado desde <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/2767075>

Diehl, C. (2016). Herramientas utilizadas para enseñar la dermatología a través de la historia. *Medicina Cutánea Ibero-Latinoamericana*, 44(2), 144-151. Recuperado desde <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=68369>

Dimitriu, P, Hillebrand, G, Iker, B, Leung, H, Malik, K & Mohn, W. (2019). New insights into the intrinsic and extrinsic factors that shape the human skin microbiome. *MBio*, 10(4), e00839-19. Recuperado desde: <https://mbio.asm.org/content/10/4/e00839-19.abstract>

Egert, M & Simmering, R. (2016). The microbiota of the human skin. In *Microbiota of the Human Body* (pp. 61-81). Springer, Cham. Recuperado desde: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-31248-4\\_5](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-31248-4_5)

Eliakim, R et al (2011). Probióticos y prebióticos. *Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y prebióticos, 1*, 1-29. Recuperado desde: <https://www.endoscopiadrolivera.com/wp-content/uploads/2020/03/probiotics-and-prebiotics-spanish-2017.pdf>

Farías, M, & Kolbach, M. (2011). Probióticos y prebióticos: ¿beneficio real en dermatología? *Piel*, 26(5), 227-230. Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213925111001006>

Fernandes, K, Mara, C, Renata, L, Stinghen, A & Zavatto, C. (2016). Probiotics in the treatment of Atopic Dermatitis and Acne. *Visão Acadêmica*, 17(2). Recuperado desde: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/47545>

Fuchs, V, Marquez, M, & Sriram, K. (2016). Probiotics in dermatologic practice. *Nutrition*, 32(3), 289-295. Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900715003871>

Gallo, R, Hata, T, Two, A & Wu, W. (2015). Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *Journal of the American Academy of*

*Dermatology*, 72(5), 749-758. Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962214018751>

Gallo, R & Sanford, J. (2013). Functions of the skin microbiota in health and disease. In *Seminars in immunology* (Vol. 25, No. 5, pp. 370-377). Academic Press. Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1044532313000791>

Gallo, R & Schommer, N. (2013). Structure and function of the human skin microbiome. *Trends in microbiology*, 21(12), 660-668 .Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0966842X13001996>

Gerkowicz, A, Krasowska, D & Polkowska, B (2020). The gut microbiome alterations in allergic and inflammatory skin diseases—an update. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(3), 455-464. Recuperado desde: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.15951>

Giménez, J & Moreno, C. (2002). *Dermatitis atópica*. Grupo Aula Médica. Recuperado desde: <http://revista.seaic.org/octubre2000/279-295.pdf>

Gómez, G & Molina, W. (2012). Tratamiento del acné. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 69(600), 91-97. Recuperado desde: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=33580>

González, I & Oliveira, G. (2016). Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. Recuperado desde: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-pdf-S1575092216301139>

Gundamaraju, R, Manikam, R, Sekaran, S & Vemuri, R. (2015). Major pathophysiological correlations of rosacea: a complete clinical appraisal. *International Journal of Medical Sciences*, 12(5), 387. Recueperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4441063/>

Graber, E, Strauss, J, Thiboutot, D & Zaenglein, A (2009). Acné Vulgar y erupciones acneiformes. España: McGraw-Hill. [versión DX Reader]. Recuperado de <https://booksmedicos.org/fitzpatrick-dermatologia-en-medicina-general-tomo-2/#more-130983>

Gross, A, Mizrahi, B & Moskovicz, V. (2020). Extrinsic Factors Shaping the Skin Microbiome. *Microorganisms*, 8(7), 1023. Recuperado desde: <https://www.mdpi.com/2076-2607/8/7/1023>

Hernández, W. (2014). Manejo y tratamiento del acné (Bases para el diagnóstico y tratamiento). *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 71(609), 107-110. Recuperado desde: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=51166>

Hirota,T.Kato,S.Matsukawa,T.Yamamoto,K & Yokoyama,K. (2016). Efficacy of prolonged ingestion of Lactobacillus acidophilus L-92 in adult patients with atopic dermatitis. *Journal of dairy science*, 99(7), 5039-5046. Recuperado desde <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022030216301886>

Honeyman, J. (2017). Fisiología de la piel. *Universidad de Chile*, 1-86. Recuperado desde: [https://www.academia.edu/37766028/FISIOLOG%C3%8DA\\_DE\\_LA\\_PIEL](https://www.academia.edu/37766028/FISIOLOG%C3%8DA_DE_LA_PIEL)

Ikeda, M. Kumagai, T, Maruyama, K, Mihara, T, Saito, J, Saito, Y & Tomonaga, A. (2017). Effects of intake of Lactobacillus casei subsp. casei 327 (lactobacillus K-1) on skin conditions: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in women. *Bioscience of microbiota, food and health*, 16-031. Recuperado desde [https://www.jstage.jst.go.jp/article/bmfh/advpub/0/advpub\\_16-031/\\_article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bmfh/advpub/0/advpub_16-031/_article/-char/ja/)

Jakus, J, Mazuy, A & Musthaq, S. The microbiome in dermatology. (2018). *Clinics in dermatology*, 36(3), 390-398. Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738081X18300488>

Johnson, C, Kim, H, Sitarik, A, Woodcroft, K, & Zoratti, E. (2019). Birth mode, breastfeeding, pet exposure, and antibiotic use: associations with the gut microbiome and sensitization in children. *Current allergy and asthma reports*, 19(4), 22. Recuperado desde: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11882-019-0851-9>

Kahl, C, Rzany, B, & Schäfer, T. (2010). Epidemiologie der Akne. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 8. Recuperado desde: <https://insights.ovid.com/jddg/201003001/00149176-201003001-00002>

Kantor, R., Kim, A, Silverberg, J. & Thyssen, J. (2016). Association of atopic dermatitis with smoking: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75(6), 1119-1125. Recuperado desde <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962216304959>

Kantor, R & Silverberg, J. (2017). Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert review of clinical immunology*, 13(1), 15-26. Recuperado desde: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1744666X.2016.1212660>

Katta, R & Weiss, E. (2017). Diet and rosacea: the role of dietary change in the management of rosacea. *Dermatology practical & conceptual*, 7(4), 31. Recuperado desde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5718124/>

Keri, J, Nole, K & Yim, E. (2014). Probiotics and prebiotics in dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(4), 814-821. Recuperado-desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962214014078>

Knackstedt, R. Knackstedt, T & Gatherwright, J. (2020). The role of topical probiotics in skin conditions: A systematic review of animal and human studies and implications for future

therapies. *Experimental dermatology*, 29(1), 15-21. Recuperado desde: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/exd.14032>

Luque, A. (2005). Acné vulgar: Clasificación y tratamiento. *Offarm: farmacia y sociedad*, 24(8), 77-82. Recuperado desde: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5324964>

Maya, M, Peña, J & Valdivia, J. (2014). Las células-guardianes, residentes de la piel y su papel en la respuesta inmune. Parte. *dermatología peruana*, 24(1), 19. Recuperado desde: [https://www.researchgate.net/profile/Erick\\_Bravo2/publication/307565252\\_Ovoid\\_nodule\\_on\\_the\\_tongue/links/57c8fa4608ae9d640480e6e5.pdf#page=21](https://www.researchgate.net/profile/Erick_Bravo2/publication/307565252_Ovoid_nodule_on_the_tongue/links/57c8fa4608ae9d640480e6e5.pdf#page=21)

Misery, L & Seite, S. (2018). Skin sensitivity and skin microbiota: Is there a link? *Experimental dermatology*, 27(9), 1061-1064. Recuperado desde: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/exd.13686>

Montes, E, Ortiz, Z, Puma, J & Valdivia, J. (2019). Microbioma cutáneo: homeostasis y disbiosis, una nueva perspectiva en las enfermedades de la piel. *dermatología peruana*, 29(3), 176-183. Recuperado desde: [https://www.dermatologiaperuana.pe/assets/uploads/revista\\_Zbg2\\_rev-29-03.pdf#page=21](https://www.dermatologiaperuana.pe/assets/uploads/revista_Zbg2_rev-29-03.pdf#page=21)

Morales, C & Patiño, L. (2013). Microbiota de la piel: el ecosistema cutáneo. *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*, 21(2), 147-158. Recuperado desde: <https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/261>

Ramírez, E. (2014). Dermatitis atópica. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 71(610), 239-242. Recuperado desde <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=51245>

Requena, T & Velasco M. (2019). Microbioma humano en la salud y la enfermedad. *Revista Clínica Española*. Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014256519301948>

Ríos J. (2014). La piel como un ecosistema: importancia del microbioma cutáneo. *Revista Médica de Panamá-ISSN 2412-642X*, 34(3), 30-35. Recuperado desde: <http://rhdn.revistasmedicas.org/index.php/rmdp/article/view/165>

Ruiz, J. (2018). Acne: history and controversies. *Dermatología Revista Mexicana*, 62(3), 189-191. Recuperado desde <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2018/rmd183a.pdf>

Sacotte R y Silverberg, J. (2018). Epidemiology of adult atopic dermatitis. *Clinics in dermatology*, 36(5), 595-605. Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738081X18301366>

Thomsen, S. (2014). Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. *International Scholarly Research Notices*, 2014. Recuperado desde <https://www.hindawi.com/journals/archive/2014/354250/>

Zaenglein, A. (2018). Acne vulgaris. *New England Journal of Medicine*, 379(14), 1343-1352. Recuperado desde: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1702493>