



Microbioma cutáneo: homeostasis y disbiosis, una nueva perspectiva en las enfermedades de la piel

Cutaneous microbiome: homeostasis and dysbiosis, a new perspective on skin diseases

J. P. Puma¹, E. S. Montes-Madariaga¹, Z. N. Ortiz-Benique¹, J. E. Valdivia-Silva²

RESUMEN

La piel constituye el límite físico entre el individuo y su entorno; a pesar de tener un sistema inmunológico funcional, esta se encuentra colonizada por una enorme diversidad de microorganismos que en conjunto se denominan microbioma cutáneo. Cada vez es más abundante la evidencia del papel que juega el microbioma cutáneo en la homeostasis corporal y cómo su modificación está implicada en diversas patologías. Esto hace al microbioma cutáneo potencialmente abordable como diana terapéutica.

En esta revisión, describimos cómo factores endógenos y exógenos condicionan la proliferación de determinados microorganismos, alterando el ecosistema de la piel y propiciando un estado inflamatorio local nocivo en enfermedades como el acné, la dermatitis seborreica, la dermatitis atópica y la psoriasis.

PALABRAS CLAVE: microbioma - disbiosis - piel - enfermedades de la piel.

Dermatol Peru 2019; 29 (3): 176-183

ABSTRACT

The skin constitutes the physical limit between the individual and his environment; despite having a functional immune system, it is colonized by an enormous diversity of microorganisms that together are called the cutaneous microbiome. Evidence of the role that the skin microbiome plays in body homeostasis and how its modification is implicated in various pathologies is increasing. This makes the skin microbiome potentially affordable as a therapeutic target. In this review, we describe how endogenous and exogenous factors condition the proliferation of certain microorganisms, altering the skin ecosystem and promoting a harmful local inflammatory state in diseases such as acne, seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, and psoriasis.

KEY WORDS: microbiome - dysbiosis - skin - skin diseases.

INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano, proporciona una barrera física al entorno, por tanto está expuesta constantemente a diversos factores exógenos y endógenos que alteran la homeostasis. A pesar de tener un sistema inmunológico funcional, nuestra piel está colonizada por diversos tipos de microorganismos, que en su mayoría son inofensivos para el huésped; que son denominados en conjunto como microbioma cutáneo^{1,2}.

El microbioma cutáneo es una colección diversa de microorganismos que incluyen procariotas como las bacterias y virus; y eucariotas como los hongos y artrópodos. La piel junto al microbioma cutáneo establece un complejo ecosistema que es variable en un mismo individuo y entre individuos de la misma especie. Los mecanismos que explican esta enorme diversidad están relacionados con la genética y las condiciones ambientales del huésped^{1,2,3}.

El microbioma cutáneo juega un papel importante en la homeostasis; protege al huésped de organismos

1. Grupo de Investigación en Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional San Agustín de Arequipa, Perú.

2. Departamento de Bioingeniería e Ingeniería Química, Universidad de Ingeniería y Tecnología - UTEC, Lima, Perú.

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 biofilms⁴.

El desequilibrio en la composición y función del microbioma se denomina “disbiosis” y se le ha implicado en múltiples enfermedades autoinmunes, autoinflamatorias, cáncer, obesidad, síndrome metabólico y riesgo cardiovascular⁵.

En esta revisión, analizamos la composición del microbioma humano de la piel y como el proceso de disbiosis está asociado a enfermedades cutáneas como el acné, la psoriasis, la dermatitis seborreica y dermatitis atópica. Conocer la función del microbioma humano en piel y la interacción con el huésped es de esencial interés para considerar al microbioma de la piel como probable diana terapéutica.

MICROBIOMA DE LA PIEL HUMANA: COMPOSICIÓN

Nuestra piel alberga millones de bacterias, hongos y virus, los microorganismos de la piel tienen roles esenciales en la protección contra patógenos invasores la forma como interactúan entre ellos así como sus concentraciones constantes previenen la colonización por bacterias patógenas⁶.

La composición del microbioma de la piel humana es diferente en las distintas regiones del cuerpo, estas variaciones se encuentran en función de las condiciones fisiológicas, es así que en los microambientes sebáceos y secos predomina el *Propionibacterium lipofilico*, mientras que en los ambientes húmedos como en la fosa del brazo y las axilas *Staphylococcus* y *Corynebacterium*, a diferencia de las bacterias los hongos tienen una composición similar en todo el cuerpo a excepción de los hongos del género *Malassezia* los cuales predominan en brazos y regiones centrales del cuerpo. Así mismo hay zonas del cuerpo con mayor diversidad de colonias como los pies que tienen cantidades muy diversas con combinaciones de *Malassezia*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula*, *Epicoccum* y otros^{7,8}.

La microbiota de la piel no solo varía en función de las regiones anatómicas también varía con la edad y condiciones fisiológicas especiales como el embarazo, obesidad, desnutrición, sexo e inmunosupresión. Es así que la piel de un recién nacido primero adopta el microbioma de la vagina de la madre o el microbioma de la piel de la

familia. El sexo influye sustancialmente en la composición del microbioma humano, probablemente debido a diferentes producciones de esteroides^{7,8}.

El microbioma residente de la piel utiliza el sudor, sebo y el estrato córneo como fuente de recursos para poder sobrevivir, es así que la abundancia o deficiencia de uno de estos puede ocasionar una disbiosis tal como sucede con el *Propionibacterium* acnés que se encuentra en menor cantidad en aquellos individuos que producen cantidades pequeñas de sebo rico en triglicéridos. 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. Es así que el microbioma de la piel se caracteriza con el transcurso de la edad y de las condiciones especiales afectando de manera directa en las patologías a futuro^{9,10}.

INTERACCIÓN DEL MICROBIOMA CON EL HOSPEDERO Y SU ENTORNO

La barrera cutánea y su microbioma actúan como un escudo que protege al cuerpo contra las agresiones externas. Existe una interacción equilibrada entre el huésped y las poblaciones de bacterias residentes y / o transitorias. Este equilibrio se ve afectado continuamente por factores intrínsecos (huésped) y extrínsecos (ambientales) que alteran la composición de las comunidades de microorganismos y función de barrera de la piel del huésped¹¹. (Figura N° 1)

Las patologías subyacentes a la piel o las variaciones genéticas que afectan las propiedades del estrato córneo pueden resultar en una disbiosis que cambia la abundancia y diversidad de las especies comensales, lo que altera la función de barrera y agrava las enfermedades crónicas de la piel como la dermatitis atópica, psoriasis y acné¹²⁻¹³⁻¹⁴⁻¹⁵.

Los factores como la edad, sexo, el uso de medicamentos, estilos de vida e higiene desempeñan un papel esencial en la alteración del microbioma de la piel¹⁶. 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. 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 maquillaje¹⁷.

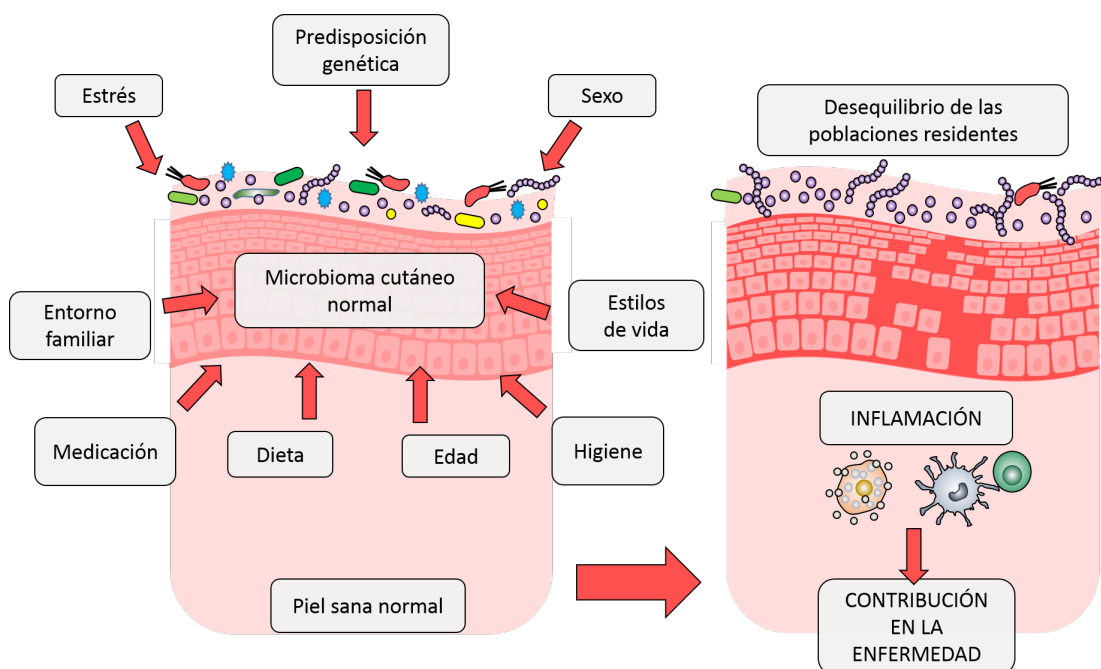


Figura N° 1. El microbioma en la homeóstasis y en la disbiosis.

Las comunidades microbianas, en el intestino se estabilizan alrededor de los 3 años de edad¹⁸. Antes de esta estabilización, las cepas probablemente se adquieren de contactos cercanos y miembros de la familia¹⁹ y se prevé que se mantengan durante toda la vida. En contraste, la abundancia relativa de las especies microbianas de la piel se reestructura durante la pubertad, un momento en que los niveles elevados de hormonas estimulan a las glándulas sebáceas para producir sebo adicional. Por lo tanto, la piel de los individuos pos-púberes favorece la expansión de microorganismos lipófilos, como la bacteria *Propionibacterium spp.* y *Corynebacterium spp.*²⁰ y el hongo *Malassezia spp.*^{21, 22}. Por otro lado, los niños prepúberes tienen una mayor abundancia de Firmicutes (*Streptococcaceae spp.*), Bacteroidetes y Proteobacteria (*betaproteobacteria* y *gammaproteobacteria*)²⁰ y una comunidad de hongos más diversa²¹. No está claro si se adquieren nuevas cepas durante la pubertad o si la abundancia relativa de las cepas existentes cambia. En general, estos cambios relacionados con la edad en la microbiota de la piel son interesantes, ya que muchos trastornos de la piel están asociados con la edad. Por ejemplo, los casos de dermatitis atópica asociada con estafilococos disminuyen en la mayoría de los niños antes de la pubertad, mientras que la tiña versicolor asociada a *Malassezia* es más común en adultos que en niños^{23,24,25}.

MICROBIOMA Y ENFERMEDADES CUTÁNEAS

Acné

El acné vulgaris conocido comúnmente como acné es una enfermedad crónica inflamatoria de la unidad pilosebácea la cual comprende; el folículo piloso, el tallo del pelo y la glándula sebácea. A pesar de ser una enfermedad crónica debido a su curso prolongado, está sigue un patrón de recaída y recuperación, pudiéndose presentar en diferentes etapas de la vida. Es una de las afecciones dermatológicas más comunes en el mundo, se estima que afecta a 650 millones de personas a nivel mundial y que más del 95% de los adolescentes la padecen, de estos el 50% lo continúa presentando hasta la edad adulta.²⁶⁻²⁷⁻²⁸.

El acné se presenta como una enfermedad multifactorial ocasionada por un aumento de la secreción sebácea, hiperqueratosis ductal con obstrucción del folículo polisebáceo y colonización bacteriana. La colonización se da en especial por *Propionibacterium acnés* que sintetiza sustancias como; lipasas, proteasas, hialuronidasas y factores quimiotácticos que acidifican y debilitan la piel, esto causa inflamación de los folículos polisebáceos de la cara, cuello, tórax y parte superior de la espalda, lugares en los cuales predomina el acné.

La interacción de las distintas poblaciones comensales que habitan la piel y conforman el microbioma 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* acnés a través de la producción de péptidos antimicrobianos y competencia por los recursos.

Factores estresantes endógenos y exógenos, como la dieta, los niveles hormonales y la exposición a los rayos ultravioleta cambian la composición y elevan la cantidad de las sustancias lipídicas producidas por la unidad polisebacea, es así que la composición del sebo en pacientes con acné presenta cantidades aumentadas de peróxido de escualeno y disminución de vitamina E, propiciando el crecimiento de las cepas Ribotype 4 (RT4) y Ribotype 5 (RT5) de *Propionibacterium acnés*, las cuales se caracterizan por presentarse solo en pacientes que padecen acné. La proliferación de las cepas patógenas oportunistas RT4 y RT5 crea un microambiente anaeróbico que facilita el crecimiento de las mismas, la excesiva proliferación de estas activa la respuesta inmunológica del huésped lo que da como resultado la inflamación en las lesiones, es decir, la inflamación de la unidad polisebacea con la consecuente formación de comedones, pápulas, pústulas, nódulos y cicatrices^{29,30,31,32,33}.

El acné puede dejar cicatrices e hiperpigmentaciones postinflamatorias de por vida, por ello la terapia temprana y agresiva es crucial para evitar secuelas. El tratamiento convencional se centra generalmente en la gravedad de las lesiones este incluye cuidado adecuado de la piel, antimicrobianos tópicos y orales, retinoides, peróxido de benzoilo y anticonceptivos orales. Sin embargo, estudios in vitro han demostrado que probióticos como *Streptococcus salivarius* y *Enterococcus faecalis* tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de *Propionibacterium acnés* a través de la producción de proteínas antibacterianas sin efectos colaterales. Así mismo la ingesta diaria de leche fermentada enriquecida con 200 mg de lactoferrina durante 12 semanas ha mostrado la disminución de lesiones inflamatorias, así como ausencia de las alteraciones en los niveles normales de hidratación de la piel. El uso de probióticos como tratamiento complementario puede ayudar a elegir una terapia menos severa con menor cantidad de efectos colaterales en lo que respecta a la terapéutica del acné^{29,34}.

Dermatitis atópica

La dermatitis atópica también conocida como eccema atópico es un trastorno inflamatorio de la piel, se caracteriza por lesiones ecematosas, intenso picor y malestar. Estas lesiones suelen ser eritematosas y exudativas pueden afectar a más del 90% de la superficie corporal ocasionando

agrietamiento y descamación de la piel. Se presenta mayormente en la lactancia e infancia temprana. La sintomatología, prevalencia e intensidad suelen disminuir con la edad. El 50% de los casos suelen resolverse durante la adolescencia, mientras que el 20% pueden permanecer hasta la adultez. Es más frecuente en el sexo femenino en una proporción 1,5/1 respecto a los varones se presenta mayormente en las grandes ciudades y sobre todo en las zonas industrializadas, esto porque sufren una mayor exposición a alérgenos^{35,36}.

Los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la dermatitis atópica se sustentan en una hipersensibilidad debido a una respuesta exagerada de las células T helper (TH2) conducida por la Ig E. En este punto entra a detallar las interacciones del microbioma de la piel que da lugar a las diferentes presentaciones clínicas de la Dermatitis Atópica e influye en la presentación de enfermedades inflamatorias asociadas a esta patología como la artritis^{37,38}.

La disbiosis de la piel en pacientes con dermatitis atópica se caracteriza por un incremento de las colonias de *Staphylococcus aureus* y virus herpes simple, con la consecuente disminución de la diversidad bacteriana de la piel. Aun cuando no se aprecia una infección evidente el 30 a 100% de pacientes con dermatitis atópica presentan una sobrepoblación de *Staphylococcus aureus*, el cual mediante la producción de enterotoxina estafilocócica B incrementa la inflamación, esta toxina actúa como un superantígeno induciendo a la activación descontrolada de linfocitos y macrófagos, así mismo mediante mecanismos dependientes de TLR2 estimula la desgranulación de mastocitos y la producción de linfopoyetina estromal tímica la cual provoca un aumento de TH2. Concomitante a esto se produce un desequilibrio proteolítico en la piel debido a la producción en exceso de proteasas y serina por parte de los queratinocitos, así como de metaloproteasas por parte de los fibroblastos dérmicos. Este desequilibrio proteolítico puede verse reflejado en la disminución de filagrina, proteína importante en el mantenimiento y desarrollo de la barrera cutánea. Estudios señalan que aquellos pacientes con alteración en la filagrina presentan una mayor predisposición a desarrollar dermatitis atópica (Figura N° 2). Las moléculas producidas por la barrera epitelial ayudan a restaurar el microbioma de la piel, por ejemplo los ácidos grasos inhiben directamente el crecimiento de bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* y *Escherichia coli* del grupo A, pero no son activos contra *S. epidermidis*, esto ayuda a mantener en equilibrio el microbioma de la piel, además de ello el *S. epidermidis* produce una gran cantidad de serina proteasa específica que destruye el biofilm formado por *S. aureus*,

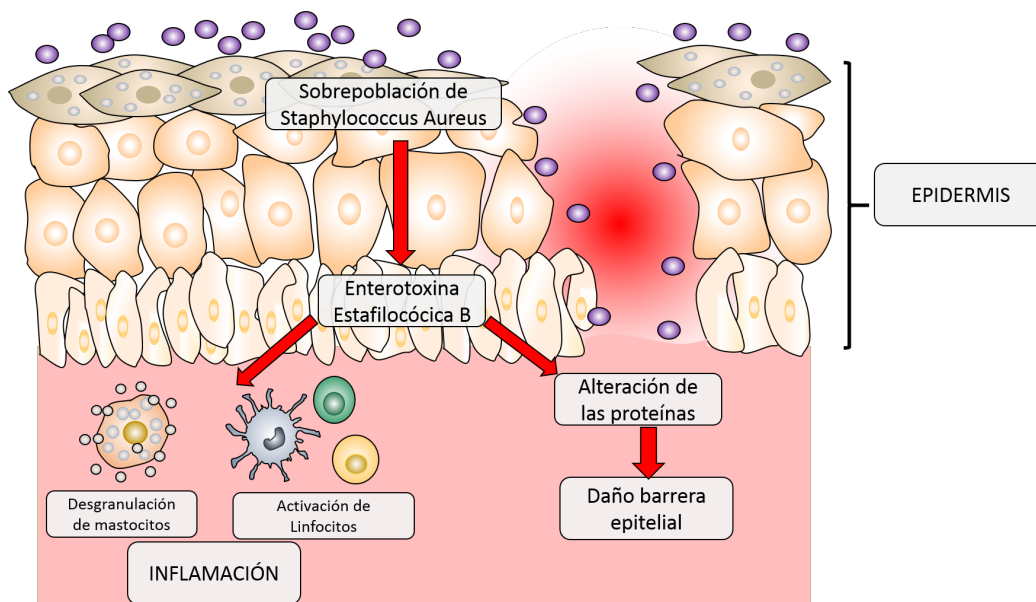


Figura N° 2. Dermatitis atópica y microbioma. Una alteración de la población microbiana como un aumento de la presencia de *Staphylococcus aureus* genera una respuesta inmune disregulada que lleva a la enfermedad y aun ciclo recurrente (ver texto).

esta bacteria puede suprimir la inflamación de la piel lesionada mediante la producción de ácido lipoteicoico, en medio de todo esto surge la terapia biológica que en la se intenta restaurar la cepas bacterianas epiteliales de la piel a modo de restaurar las funciones normales del ecosistema microbiano de la piel^{39,40,41}.

Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, que acelera el ciclo de vida de las células cutáneas, esto hace que se acumulen rápidamente en la superficie, ocasionando que células excedentes formen escamas y manchas rojas que causan comezón y a veces llegan a producir dolor. Esta enfermedad está mediada por factores ambientales y factores internos como la susceptibilidad genética de cada individuo lo que hace que se desarrollen diferentes fenotipos clínicos⁴². La OMS describe la psoriasis como una enfermedad crónica, no contagiosa, dolorosa y desfigurante que incapacita al paciente⁴³. Se identifica cuatro formas principales de psoriasis: la de tipo placa, la psoriasis Guttata, Psoriasis pustulosa generalizada (GPP) y la eritrodermica, que se subclasifican según; la distribución, localización anatómica, tamaño y grosor de las placas.

Actualmente la psoriasis afecta a una gran población a nivel mundial, es más prevalente en adultos en comparación con los niños debido a la variación del microbioma de la piel en los diferentes grupos etarios, siendo la edad un factor importante para esta enfermedad^{44,45}.

Así mismo el patrón geográfico sugiere una mayor prevalencia en países más cercanos a la línea ecuatorial en comparación con los más distantes, esto se puede deber a los efectos de la exposición a la radiación UV⁴⁶. La prevalencia a nivel mundial difiere en los siguientes valores, Europa de 0.73% a 2.9%, similar a los Estados Unidos 0.7% –2.6% que resulta más alta que en América Latina, África y Asia de 0 a <0.5%⁴⁷. A nivel nacional la prevalencia es de 1,5%, predominando en las edades comprendidas entre 21 y 40 años, con un ligero predominio en el sexo masculino⁴⁸.

La psoriasis se presenta con episodios recurrentes de placas eritematosas escamosas bien demarcadas, que pueden manifestarse como una eritrodermia generalizada que amenaza la vida⁴⁹. Este tipo de lesiones, se deben a la alteración del microbioma de la piel y su interacción con la inmunidad del huésped⁵⁰. Las características histológicas a tomarse en cuenta en la enfermedad incluyen acantosis, la cual refleja un estado de hiperproliferación de queratinocitos, y la paraqueratosis, que indica la diferenciación desregulada de queratinocitos⁵¹. El aumento de la vascularidad también es característico, lo que permite la acumulación de subpoblaciones inflamatorias de neutrófilos, células dendríticas y linfocitos T⁵². Los factores genéticos y ambientales que son un tema clave en esta enfermedad. Las interacciones que se dan son entre los linfocitos T, las células presentadoras de antígeno, los queratinocitos, las citoquinas proinflamatorias y las quimiocinas alteradas⁵³. Encontrándose así niveles elevados de IL-17 en las lesiones, siendo este un punto clave para las

terapias. También ocurre que las citocinas Th17 mejoran la expresión de la familia de citocinas IL-10, que incluye a las citoquinas IL-20 e IL-22 capaces de promover la hiperproliferación de queratinocitos.

Las lesiones pueden ser provocadas o exacerbadas por patógenos específicos que incluyen bacterias a *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, virus por ejemplo el virus del papiloma humano y hongos entre los que destacan *Malassezia* y *Candida albicans*⁵⁴. Además se encuentran cantidades abundantes de microorganismos en las placas psoriásicas destacando entre los demás el *Firmicutes*, seguido de *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*⁵⁵. Aún no se sabe con exactitud si estas alteraciones en el microbioma de la piel en la psoriasis son una consecuencia de la enfermedad o contribuyen a su patogénesis⁵⁶.

En estudios recientes se proporciona información sobre la mejora de las placas psoriásicas usando radiación ultravioleta de banda estrecha (NB-UVB), esta es una terapia sistémica convencional para el tratamiento de la psoriasis, que se asocia con una mejora del parámetro ROS del estrés oxidativo, sin embargo este tratamiento con NB-UVB causa alteraciones significativas en el microbioma de la piel⁵⁷. Se ha demostrado que una piel psoriásica con altas concentraciones de *Malassezia* tiene más probabilidades de irritarse cuando se trata con calcipotriol tópico, un análogo de la vitamina D utilizado como tratamiento de primera línea en la psoriasis⁵⁸. Por ende debe tomarse en cuenta la población de microorganismos presentes en el microambiente en el cual se desarrolla la enfermedad para elegir un tratamiento adecuado.

Dermatitis seborreica

Es un trastorno inflamatorio crónico de la piel que a menudo se diagnostica por primera vez en la pubertad, debido a que en esta etapa hay un aumento en los lípidos cutáneos como resultado del desarrollo de una glándula sebácea impulsada por andrógenos. Se estima que afecta 50% de la población mundial. La prevalencia de Dermatitis Seborreica en la población general se estima en un rango de 1 a 5% y puede afectar a cualquier grupo étnico, diagnosticándose con más frecuencia en hombres que en mujeres, además puede presentarse en personas mayores de 50 años. La población de alto riesgo incluye pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

La presentación clínica se caracteriza por parches eritematosos asociados con descamación grasa. Los sitios comúnmente afectados incluyen la línea anterior del cabello, cejas, orejas, glabella, pecho y cuero cabelludo⁵⁹.

La enfermedad también puede ocurrir en combinación con otras enfermedades de la piel como la psoriasis, lo que lleva a complicaciones en el diagnóstico.

La disbiosis de esta enfermedad se caracteriza por el predominio del hongo *Malassezia*.

La caspa es una forma leve de dermatitis seborreica que se presenta en el cuero cabelludo y se asocia principalmente con *Malassezia restricta* y *Malassezia globosa*^{60,61}, los mecanismos subyacentes de patogenidad se entienden de forma incompleta, de forma que la alteración de la función de la barrera de la piel facilita el curso de la enfermedad⁶². Se sabe que el hongo secreta una lipasa que divide los triglicéridos en ácidos grasos irritantes que pueden inducir hiperproliferación y descamación, así mismo libera ácido araquidónico, que aumenta la inflamación⁶³. Se puede especular que el hongo, que forma parte del microbioma normal de la piel, cambia a un estado patógeno cuando su crecimiento no está controlado. Aún no se comprende cuáles son estos factores de control y cómo se amortiguan sin embargo se asocia al sebo de la piel y el contenido del agua. La mejora de la enfermedad se logra mediante la aplicación terapéutica de agentes antifúngicos pero no antibacterianos⁶².

CONCLUSIONES

Esta revisión proporciona un análisis del microbioma cutáneo normal y como el proceso de disbiosis está relacionado con la patología de enfermedades cutáneas como el acné, la psoriasis, la dermatitis atópica y la dermatitis seborreica. Mejorar el conocimiento del microbioma de la piel puede abrir nuevas perspectivas en el manejo preventivo y terapéutico de diversas enfermedades cutáneas, permitiendo modular selectivamente el crecimiento de determinadas especies bacterianas que disminuyan el estado inflamatorio local, acortando significativamente los tiempos de recuperación y mejorando la calidad de vida de nuestros pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Scharschmidt, T.C. & Fischbach, M.A. What lives on our skin: ecology, genomics and therapeutic opportunities of the skin microbiome. *Drug Discov. Today Dis. Mech.* 10, e83–e89 (2013).
- Belkaid, Y. & Segre, J. A. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science* 346, 954–959 (2014).
- Moreno del Castillo María Cristina, Valladares-García Jorge, Halabe-Cherem José. Microbioma humano. *Rev. Fac. Med. (Méx.)* [revista en la Internet]. 2018 Dic [citado 2019 Jul 14]; 61(6): 7-19. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.22201/fm.24484865e.2018.61.6.02](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422018000600007&lng=es).
- Sánchez-Salguero Erick Saúl, Santos-Argumedo Leopoldo. La asociación de la microbiota humana con la inmunoglobulina A y su participación en la respuesta inmunológica. *Rev. alerg. Méx.* [revista en la Internet]. 2018 Sep [citado 2019 Jul 12]; 65(3): 264-278. Disponible en: <http://www.scielo.org>.

- mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902018000300184&lng=es. <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v6i5.519>.
5. Liang D, Leung R, Guan W, & Au, W. W. (2018). Involvement of gut microbiome in human health and disease: brief overview, knowledge gaps and research opportunities. *Gut pathogens*, 10, 3. doi:10.1186/s13099-018-0230-4
 6. Musthaq S, Mazuy A, Jakus J. The microbiome in dermatology. *Clinics in Dermatology* [Internet]. 2018 [cited 1 March 2019];36(3):390-398. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29908581>
 7. Byrd A, Belkaid Y, Segre J. The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology* [Internet]. 2018 [cited 1 March 2019];16(3):143-155. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29332945>
 8. The Molecular Revolution in Cutaneous Biology: Investigating the Skin Microbiome [Internet]. 2019 [cited 1 March 2019]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X17301021>
 9. Oh J, Byrd A, Park M, Kong H, Segre J. Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. *Cell* [Internet]. 2016 [cited 1 March 2019];165(4):854-866. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27153496>
 10. Chu, Derrick M et al. "Maduración de la estructura y función de la comunidad microbiana infantil en múltiples sitios del cuerpo y en relación con el modo de entrega" *Nature medicine* vol. 23,3 (2017): 314-326. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5345907/>
 11. Dréno B, Araviiskaia E, Berardesca E, et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2038-2047.
 12. Tomi NS, Kränke B, Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 67-72.
 13. Salava A, Lauerma A. Role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy* 2014; 4: 33.
 14. Sanchez DA, Nosanchuk JD, Friedman AJ. The skin microbiome: is there a role in the pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis? *J Drugs Dermatol* 2015; 14: 127-130.
 15. Seite S, Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015; 8: 479-483.
 16. Fredricks DN. Microbial ecology of human skin in health and disease. *The journal of investigative dermatology. Symposium proceedings/the Society for Investigative Dermatology, Inc. [and] European Society for Dermatological Research*. 2001; 6:167-169.
 17. Giacconi PU, et al. Gender-linked differences in human skin. *Journal of dermatológica science*. 2009; 55:144-149.
 18. Iinuma K, et al. Participación de *Propionibacterium acnes* en el aumento de la lipogénesis en glándulas sebáceas de hámster in vivo e in vitro. *La revista de investigación dermatológica*. 2009; 129: 2113-2119.
 19. McDowell A, et al. Un nuevo esquema de tipificación de secuencias multilocus para el patógeno oportunista *Propionibacterium acnes* y la caracterización de antígenos asociados a la superficie de las células de tipo I. *Microbiología*. 2011; 157: 1990-2003.
 20. Jahns AC, et al. Un aumento en la incidencia de biopelículas de *Propionibacterium acnes* en el acné vulgar: un estudio de casos y controles. *La revista británica de dermatología*. 2012; 167 : 50-58.
 21. Abulnaja KO. Cambios en la hormona y el perfil lipídico de mujeres adolescentes obesas sauditas con acné vulgar. *Revista brasileña de investigación médica y biológica = Revista brasileira de pesquisas medicas and biológicas / Sociedade Brasileira de Biofísica. [et al]* 2009; 42: 501-505.
 22. Thiboutot DM, Strauss JS. Dieta y acné revisado. *Archivos de dermatología*. 2002; 138: 1591-1592.
 23. Shaw TE, et al. Prevalencia de eccema en los Estados Unidos: datos de la Encuesta nacional de salud infantil de 2003. *La revista de investigación dermatológica*. 2011; 131: 67-73.
 24. Hanifin JM, et al. Una encuesta basada en la población de la prevalencia de eccema en los Estados Unidos. *Dermatitis: contacto, atópico, ocupacional, fármaco: diario oficial de la American Contact Dermatitis Society, North American Contact Dermatitis Group*. 2007; 18 : 82-91.
 25. Leung DY. Nuevos conocimientos sobre la dermatitis atópica: el papel de la barrera cutánea y la desregulación inmunológica. *Alergología internacional: revista oficial de la Sociedad Japonesa de Alergología*. 2013; 62: 151-161.
 26. Tsuchiya S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman S, Zouboulis C. Acne vulgaris. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2015 [cited 1 March 2019];:15029.
 27. Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos: Medicamentos utilizados en las enfermedades cutáneas: Acné vulgar [Internet]. *Apps.who.int*. 2019 [cited 1 March 2019].
 28. Escuela Andaluza de Salud Pública CADIME. *Acne Terapeutica*. Boletín 26 numero 1. 2010
 29. Marson J, Baldwin H. New Concepts, Concerns, and Creations in Acne. *Dermatologic Clinics* [Internet]. 2019 [cited 1 March 2019];37(1):1-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733863518310933?via%3Dihub>
 30. 5. Hall J, Cong Z, Imamura-Kawasawa Y, Kidd B, Dudley J, Thiboutot D et al. Isolation and Identification of the Follicular Microbiome: Implications for Acne Research. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 2018 [cited 1 March 2019];138(9):2033-2040. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29548797>
 31. 6. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu B, Nguyen L, Du C, Liu M et al. *Propionibacterium acnes* Strain Populations in the Human Skin Microbiome Associated with Acne. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 2013 [cited 1 March 2019];133(9):2152-2160. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15364058>
 32. 7. Musthaq S, Mazuy A, Jakus J. The microbiome in dermatology. *Clinics in Dermatology* [Internet]. 2018 [cited 1 March 2019];36(3):390-398. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29908581>
 33. R.Grimalt Santacana. *Acne*. 1-9. 2017
 34. Mottin V, Suyenaga E. An approach on the potential use of probiotics in the treatment of skin conditions: acne and atopic dermatitis [Internet]. 2019 [cited 1 March 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29676446>
 35. Weidinger S, Beck L, Bieber T, Kabashima K, Irvine A. Atopic dermatitis. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2018 [cited 1 March 2019];4(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-018-0001-z#article-info>
 36. Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos: Medicamentos utilizados en las enfermedades cutáneas: Acné vulgar [Internet]. *Apps.who.int*. 2019 [cited 1 March 2019]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2920s/20.html#Jh2920s>
 37. Paller A, Kong H, Seed P, Naik S, Scharschmidt T, Gallo R et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2019 [cited 1 March 2019];143(1):26-35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30476499>
 38. Nakatsuji T, Gallo R. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* [Internet]. 2019 [cited 1 March 2019];122(3):263-269. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081-1206\(18\)31503-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081-1206(18)31503-5)
 39. Nakatsuji T, Gallo R. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* [Internet]. 2019 [cited 1 March 2019];122(3):263-269. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081-1206\(18\)31503-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081-1206(18)31503-5)
 40. Hanifin J. Progress in Understanding Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 2018 [cited 1 March 2019];138(12):e93-e95. Available from: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(18\)32684-8/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(18)32684-8/fulltext)
 41. Mottin V, Suyenaga E. An approach on the potential use of probiotics in the treatment of skin conditions: acne and atopic dermatitis [Internet]. 2019 [cited 1 March 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29676446>
 42. Di Meglio P, Villanova F, Nestlé FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014; 4 (8): a015354. Publicado. doi: 10.1101
 43. Ramirez E. Organización Mundial de la Salud. [Online]; 2014 [cited 2019 Abril 20]. Available from: <https://www.who.int/es>.
 44. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM, equipo de proyecto de identificación y manejo de la psoriasis y comorbilidad asociada (IMPACT). *J Invest Dermatol*. 2013 febrero; 133 (2): 377-85
 45. Incidencia de psoriasis en niños: un estudio de base poblacional. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. *J Am Acad Dermatol*. 2010 junio; 62 (6): 979-87.
 46. Modulación del sistema inmunológico por radiación UV: ¿más que los efectos de la vitamina D? Hart PH, Gorman S, Finlay-Jones JJ. *Nat Rev Immunol*. 2011 19 de agosto; 11 (9): 584-96.
 47. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM, Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. *J Invest Dermatol*. 2013 Feb; 133(2):377-85.
 48. Ortega-Hernández A, Restrepo-López N, Rosero YS, Úsuga-Úsuga F y col. Características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de pacientes con psoriasis y factores asociados con las formas vulgar y pustulosa. 2017 mayo-junio; 62(3):193-205

49. Mari NL, Simão ANC, Dichi I. (2017). n-3 suplementos de ácidos grasos poliinsaturados en la psoriasis: una revisión. *Nutrire* 42 : 5 10.1186 / s41110-016-0029-3
50. Una clasificación de la psoriasis vulgar según el fenotipo. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, Chalmers RJ, Chimenti S, Krueger GG, Leonardi C, Menter A, Ortonne JP, Fry L. *Br J Dermatol*. Febrero de 2007; 156 (2): 258-62.
51. Genética de la psoriasis: rompiendo la barrera. Roberson ED, Bowcock AM. *Tendencias genet*. 2010 sep; 26 (9): 415-23.
52. IL-12 protege de la inflamación de la piel psoriasisiforme. Kulig P, Musiol S, Freiburger SN, Schreiner B, Gyulveszi G, Russo G, Pantelyushin S, Kishihara K, Alessandrini F, Kündig T, Sallusto F, Hofbauer GF, Haak S, Becher B. *Nat Commun*. El 28 de noviembre de 2016; 7 (): 13466.
53. Coates L, Savage L, Emery P. (2016). "Patogénesis de la psoriasis y la artritis psoriásica", en el Manual de Psoriasis y Artritis psoriásica , eds Warren R., Menter A., editores. (Cham: adis).
54. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: The role of infections and medications. *Clin Dermatol*. 2007;25:606–15. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.08.015.
55. Alekseyenko AV, Perez-Perez GI, De Souza A, Strober B, Gao Z, Bihan M, et al. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome*. 2013;1:31. doi: 10.1186/2049-2618-1
56. Schommer NN, Gallo RL. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends Microbiol*. 2013;21(12):660–668. doi:10.1016/j.tim.2013.10.001
57. La barrera epidérmica y los parámetros de estrés oxidativo mejoran durante la fototerapia con UVB de banda estrecha en 311 nm de la psoriasis tipo placa. Darlenski R, Hristakieva E, Aydin U, Gancheva D, Gancheva T, Zheleva A, Gadjeva V, Fluhr JW. *J Dermatol Sci*. Julio de 2018; 91 (1): 28-34.
58. Benhadou F, Mintoff D, Schnebert B, Thio HB. Psoriasis and Microbiota: A Systematic Review. *Diseases*. 2018;6(2):47. Published 2018 Jun 2.
59. Gaitanis G, et al. The Malassezia genus in skin and systemic diseases. *Clinical microbiology reviews*. 2012;25:106–141.
60. Xu J, et al. Dandruff-associated Malassezia genomes reveal convergent and divergent virulence traits shared with plant and human fungal pathogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104:18730–18735.
61. Clavaud C, et al. Dandruff is associated with disequilibrium in the proportion of the major bacterial and fungal populations colonizing the scalp. *PLoS one*. 2013;8:e58203.
62. Harding CR, et al. Dandruff: a condition characterized by decreased levels of intercellular lipids in scalp stratum corneum and impaired barrier function. *Archives of dermatological research*. 2002;294:221–230.
63. Gupta AK, et al. Skin diseases associated with Malassezia species. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;51:785–798.

Correspondencia: Dr. Julio E. Valdivia-Silva
Email: jvaldivias@utec.edu.pe

Recibido: 17-07-19
Aceptado: 30-07-19



VISITA NUESTRA REVISTA

DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA

INGRESA A:

www.dermatologiaperuana.pe

NÚMERO ACTUAL | NÚMEROS ANTERIORES | INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES | ENVÍO DE MANUSCRITOS | ENLACES DE INTERÉS | EDUCACIÓN MÉDICA CONTÍNUA