

Barrera cutánea, microbioma y enfermedades inflamatorias de la piel

Skin barrier, microbiome and inflammatory skin diseases

Leonardo A. Sánchez-Saldaña

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano, proporciona una barrera física y funciona como primera línea de defensa contra el entorno, por lo que esta expuesta a diversos factores exógenos y endógenos que alteran la homeostasis^{1,2}. A pesar de tener un sistema inmunológico funcional nuestra piel está colonizada de un variado ecosistema compuesto por bacterias, hongos, virus, bacteriófagos, protozoos y arqueas, que en su mayoría son inofensivos para el huésped y que mantiene una relación dinámica y simbiótica en el ser humano^{1,2}.

El microbioma es el conjunto de comunidades de microorganismos, incluido su material genético, presentes en un individuo. Se debe diferenciar este concepto del de microbiota, en el que se considera exclusivamente a los microorganismos¹⁻⁴. En el cuerpo humano, estos microorganismos suelen encontrarse principalmente en la piel y en las cavidades mucosas expuestas al exterior, y son necesarios para mantener la homeostasis, por lo que verse alterados (disbiosis) pueden contribuir al desarrollo de diferentes enfermedades¹.

La composición del microbioma humano es única, y a su vez variable, varía según el área anatómica del individuo (seca, húmeda o sebácea), las características del huésped (edad, sexo, tipo de lactancia, dieta, hábitos higiénicos, uso de antibióticos) y los factores externos (área geográfica, clima, ocupación). El microbioma humano está compuesto de cuatro filos predominantes: actinobacteria, firmicutes, proteobacteria y bacteroidetes. Los géneros más frecuentes son *Corynebacterium*, *Cutibacterium* (antes denominado *Propionibacterium*), y *Staphylococcus*. En las áreas húmedas predominan los *Corynebacterium* y *Staphylococcus*; en las áreas seboreicas los *Cutibacterium*, y en las áreas secas es donde hay mayor biodiversidad, y se encuentran *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Enhydrobacter*, y *Streptococcus*.^{2,3,5}

En los últimos años ha crecido el interés acerca del microbioma humano, y el campo de la dermatología no ha sido la excepción^{1,2}. Diferentes estudios han demostrado que las modificaciones en el microbioma cutáneo y gastrointestinal tienen un papel relevante en la fisiopatología de diferentes enfermedades de la piel².

Es conocido que el microbioma de la piel tiene una estrecha relación con las enfermedades de la piel. Además, el microbioma intestinal también puede afectar la piel y puede influir en el desarrollo de diferentes dermatosis^{1,2}. Los mecanismos subyacentes de cómo el microbioma intestinal puede influir en la piel no se comprenden completamente y necesitan más investigaciones. El microbioma gastrointestinal varía dependiendo de cada región anatómica (cavidad oral, estómago, intestino delgado e intestino grueso). Hablando específicamente de las bacterias, los filos Firmicutes, Bacteroides, Actinobacteria y Proteobacteria contribuyen en casi 98% a la composición de la microbiota GI. La colonización del tracto GI se inicia con el nacimiento cuando el neonato es expuesto a la microbiota materna. Inicialmente ésta se mantiene inestable, y alrededor de los dos a cuatro años se estabiliza y se vuelve similar al microbiota del adulto^{1,3,6,7}.

La composición del microbiota GI tiene un papel importante en las funciones metabólicas como en las inmunológicas del huésped. Los componentes inmunológicos del sistema gastrointestinal se dividen en tres: la barrera intestinal, la lámina propia y el tejido linfoide asociado al intestino (GALT), siendo en este último donde el microbioma GI es crucial para la protección contra la colonización por agentes patógenos¹. La adecuada interacción del microbiota GI y estos componentes da lugar a un desarrollo adecuado del GALT junto con la regulación del sistema inmune. Induciendo la diferenciación de los linfocitos T cooperadores, la producción de citocinas antiinflamatorias y de inmunoglobulinas, principalmente IgA, e incluso la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que

contribuyen a la modulación de las células T reguladoras¹. Un desequilibrio en los mecanismos de defensa GI, anomalías anatómicas y fisiológicas pueden dar lugar a un incremento de bacterias típicas o atípicas, que cuando se encuentran por arriba de 10^5 CFU/ml, se define como sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO)^{1,7}

Se han descrito diferentes factores que pueden propiciar la disbiosis GI y participar en los mecanismos patogénicos de diferentes enfermedades como la obesidad, síndrome metabólico, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, enfermedad celiaca, enfermedad cardiovascular, renal, alérgicas y la conexión entre el microbioma intestinal y la psoriasis, la dermatitis atópica, la rosácea, el acné, y la hidradenitis supurativa.

El establecimiento del *microbioma cutáneo* se inicia incluso desde la vida intrauterina, y esta exposición temprana al microbiota materna prepara al sistema inmune de los recién nacidos al medio externo, generando tolerancia inmunológica mediante la estimulación de las células T reguladoras y la producción de péptidos antimicrobianos (PAMs) por el microbiota¹. Entre los factores que intervienen en la composición del microbiota cutánea en los recién nacidos se encuentran: la vía de nacimiento, la edad gestacional, salud materna y el vórnix caseoso¹. En relación a la vía de nacimiento, los recién nacidos obtenidos por vía abdominal se colonizan predominantemente por los géneros *Staphylococcus* y *Streptococcus*; y los nacidos por vía vaginal se colonizan por el género *Lactobacillus* y especies de *Candida albicans*. La edad gestacional menor de 37 semanas se asocia a un menor número de géneros bacterianos comparados con los recién nacidos de término. Respecto a la salud materna, se han estudiado diferentes factores como la dieta, el uso de antibióticos y el estrés. El vórnix caseoso también juega un papel importante al realizar una inhibición selectiva de los microorganismos cutáneos y propiciando el desarrollo del manto ácido².

Estudios recientes han analizado el papel del microbioma cutáneos y gastrointestinal en distintas enfermedades dermatológicas. Existen numerosos estudios que exploran el papel del microbioma cutáneo en la *dermatitis atópica* (DA). La disbiosis de la piel en los pacientes con DA se caracteriza por un incremento de las colonias de *Staphylococcus aureus*, con la consiguiente disminución de la diversidad bacteriana de la piel^{1,2}. La sobrepoblación de *Staphylococcus aureus* mediante la producción de enterotoxina estafilocócica B incrementa la inflamación, y ésta actúa como un superantígeno induciendo a la activación descontrolada de linfocitos y macrófagos, así mismo mediante mecanismo dependientes de TLR2 estimula la degranulación de

mastocitos y la producción de linfopoyetina estromal tímica la cual provoca un aumento de TH2. Concomitantemente 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 de la barrera cutánea². En relación al microbioma intestinal, una menor diversidad en las primeras semanas de vida se asocia a mayor riesgo de desarrollar DA¹. Las intervenciones que mejoren la diversidad microbiana mediante el uso de probióticos, prebióticos o simbióticos podrían prevenir la aparición de DA en niños con alto riesgo^{1,8}.

La anatomía del folículo piloso (FP) y la dinámica de su barrera proporcionan un espacio para las interacciones con el tejido subyacente. Los folículos pilosos albergan un amplio espectro de comunidades microbianas, su composición, actividad metabólica y profundidad de penetración a lo largo del folículo piloso pueden contribuir a brotes locales de enfermedades inflamatorias del cabello que ocurren típicamente en estrecha asociación espacial con el infundíbulo, como se observa en la alopecia cicatricial. Un estudio investigó la composición bacteriana en la superficie del cuero cabelludo y en los compartimientos del folículo piloso infrafundibulares utilizando FP extraídos de piel lesionada y no lesionada de pacientes con alopecia areata (AA), liquen plano pilaris (LPP), alopecia frontal fibrosante (AFF) o individuos sanos. Los resultados mostraron una marcada disbiosis en muestras de paciente con AFF y LPP, lo que, junto con una mayor presencia de péptidos antimicrobianos, podría hacia interacciones relevantes entre barreras.

En la *dermatitis seborreica* se han descrito diferentes factores implicados en su patogenia, incluidos susceptibilidad genética, estado inmunológico, colonización por microorganismos, actividad de las glándulas sebáceas, cambios en el pH cutáneo y la integridad de la barrera cutánea, además de factores endocrinológicos y ambientales¹. En relación al papel del microbioma cutáneo en la dermatitis seborreica, algunos estudios han identificado al género *Malassezia* (*M. restricta*, *M. globosa*) como el más comúnmente aislado^{1,2}. Su mecanismo patogénico no bien conocido, de forma que la alteración de la función barrera facilita el curso de la enfermedad². Se conoce que el hongo secreta una lipasa que desdoble los triglicéridos en ácidos grasos libres irritantes que pueden inducir hiperproliferación y descamación; así mismo libera ácido araquidónico, que incrementa la inflamación².

Además, los cambios en el pH cutáneo crean un ambiente favorable para la proliferación de *S. aureus*, que junto a la *Malassezia* spp, propician la inflamación de la piel^{1,2}. Lin y colaboradores¹ reportó la presencia de géneros *Malassezia* y *Aspergillus* como potenciales biomarcadores fúngicos en la dermatitis seborreica, y a *Staphylococcus* y *Pseudomonas* como biomarcadores bacterianos de esta enfermedad¹.

El *acné* es un trastorno de la unidad pilosebácea que afecta característicamente a los adolescentes con una frecuencia hasta el 85%. Se consideran cuatro factores patogénicos: 1) hiperqueratinización folicular, 2) incremento de la producción de sebo, 3) colonización por *Cutibacterium acnes* y 4) activación de la cascada inflamatoria¹. El *C. acnes* forma parte del microbiota de la piel, y su relación con el acné esta ampliamente descrita. Se han descrito seis filos de *C. acnes*: IA1, IA2, IB, IC, II, III relacionados con su potencial inflamatorio⁹. En los pacientes con acné existe una pérdida en la diversidad, con predominio del subgrupo IA1. Esta bacteria desencadena la liberación de citocinas proinflamatorias al unirse a receptores tipo Toll (TLR-2) que activan los inflamomas NLRP3 y caspasa-1, conduciendo a la secreción de citocinas como la interleucina-1 β , diferenciación de células T y reclutamiento de linfocitos y neutrófilos a las lesiones de acné¹. La activación de TLR-2 también estimula la liberación de IL-1 α , que juega un papel en la comedogénesis al estimular la proliferación de queratinocitos¹.

En la *rosácea*, una enfermedad inflamatoria crónica del folículo, se han relacionado diversos factores, como la activación neurovascular, producción y liberación desregulada de moléculas inflamatorias y sobrecrecimiento de microorganismos que de manera habitual habitan la piel. El *Demodex folliculorum*, ácaro que vive en el conducto pilosebáceo, sobre todo en el infundíbulo folicular, es uno de los patógenos que se han relacionado más con la rosácea. Su densidad esta incrementada en pacientes con rosácea, y actualmente se cree que otros patógenos también están implicados. El *D. folliculorum* actúa como vector para bacterias como *Bacillus oleronius*, bacteria gran negativa que potencialmente participa en la patogénesis de la rosácea. McMahon y colaboradores¹ confirmaron su activación a través de la *va* inositol 1,4,5-trifosfato (IP) tras la exposición a proteínas de *B. oleronius*. Además, se ha relacionado el incremento en la temperatura de la piel de pacientes con rosácea con el crecimiento de *B. oleronius*, así como mayor inflamación¹. También se han implicado alteraciones en el microbioma intestinal en la patogénesis de la rosácea. *Helicobacter pylori*, bacteria gran negativa, es uno de los microorganismos que se ha relacionado con

esta enfermedad; sin embargo, su contribución continúa siendo controversial^{1,6}. Se ha estudiado las diferencias en el microbioma de pacientes con acné y rosácea. En pacientes con rosácea predomina el filo Actinobacteria, y en pacientes con acné predomina el filo Proteobacteria. *Serratia marcescens* y *Cutibacterium acnes* son especies más abundantes en pacientes con rosácea. La abundancia de *Cutibacterium acnes* en rosácea con pápulas y pústulas inflamatorias es similar a la de pacientes con acné¹.

La *psoriasis* es una enfermedad sistémica inflamatoria crónica, mediada por estímulos exógenos y endógenos que incitan a la desregulación inmune mediada fundamentalmente por una respuesta de tipo Th17 en personas genéticamente predispuestos, que ocasiona una hiperproliferación epidérmica^{1,2}. En la piel se han identificado patógenos específicos que pueden provocar o exacerbar la psoriasis. Se han identificado los géneros *Corinebacterium*, *Cutibacterium*, *Streptococcus* y *Staphylococcus* como los más comúnmente aislados en los pacientes con psoriasis¹⁻³. Se ha sugerido que el *Staphylococcus aureus* es capaz de sobreestimar la respuesta inmune de tipo Th17 contribuyendo con el estado inflamatorio de los pacientes con psoriasis. Algunos estudios mencionan los efectos de algunas terapias sobre el microbioma empleadas en la psoriasis. Se ha reportado una disminución significativa del filo Firmicutes, y específicamente géneros como *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Fingoldia*, *Anacrococcus*, *Peptonipbilus*, *Gardnerella*, *Prevotella* y *Clostridium* posterior a la fototerapia UVB de banda estrecha en pacientes con una mejoría de al menos 75% en el PASI¹. También se han reportado que pacientes tratados con biológicos o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad presentan modificaciones en el microbioma gastrointestinal¹. Se ha reportado a nivel intestinal que pacientes con psoriasis presentan niveles incrementados de los filos Firmicutes, Proteobacteria y disminución de Actinobacteria, Bacteroidetes, con una relación Firmicutes/Bacteroides y la severidad de la psoriasis determinada por el PASI¹.

En la *alopecia areata* se ha reportado una disbiosis en el microbioma cutáneo y gastrointestinal que pueden desencadenar los mecanismos patogénicos debido a su papel en la regulación inmunológica. Se han observado cambios en la composición del microbioma en diversos compartimientos cutáneos. Algunos pacientes con alopecia areata pueden presentar sobrecolonización con *P. acnes*¹⁰.

El Estudio del microbioma ha venido a revolucionar la manera en que entendemos las enfermedades, y la forma en que manejaremos las enfermedades. Cada vez se

conocen nuevos aspectos sobre el microbioma cutáneo y gastrointestinal, y su relación con las enfermedades de la piel, el que se debe mantener en sano equilibrio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meza M., Rivas M.K., García M.T. La revolución del microbioma y las enfermedades cutáneas. DCMQ 2021;19(1):52-63.
2. Puma J. P., Montes-Madariaga E. S., Ortiz-Benique Z. N., Valdivia-Silva J. E. Microbioma cutáneo: homeostasis y disbiosis, una nueva perspectiva en las enfermedades de la piel. DERMATL PERU 2019;29(3):176-183.
3. Ríos-Yuil J., M. La piel como un ecosistema: Importancia del microbioma cutáneo. R M P 2014;34(3):20-25-
4. Patiño L.A., Morales C., A. Microbioma de la piel: el ecosistema cutáneo. Rev Asoc Colomb Dermatol 2013;21(2):147-158.
5. Santamaria V., Alvarado A. Flora cutánea como protección y barrera de la piel normal. Rev Cent Dermatol Pascua 2002;11(1):18-21.
6. La Rosa D., Gómez E. J., Sánchez N. La microbiota intestinal en el desarrollo del sistema inmune del recién nacido. Revista Cubana de Pediatría. 2014;86(4):502-513.
7. Icaza-Chávez M.E. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Revista de Gastroenterología de México. 2013;78(4):240-248.
8. Ruiz D., Baquerizo D. Microbioma cutáneo, disbiosis y su rol en la dermatitis atópica. Revista Médica Sinergia, ISSN 2215-4523, ISSN-e 2215-5279, Vol. 5, N°. 2, 2020.
9. Argote A. C., Mora O. J., Torres-Tovar L., Gómez M., Reverent C., Alba C., Cajamarca J., Toquica A. Caracterización de las cepas de Cutibacterium acnes en pacientes con diagnóstico de acné en una población colombiana. Piel 2019;34(4):204-211.
10. Barquero-Orias D. Muñoz O. Vañó-Galvan S. Alopecia and the Microbiome: A future Therapeutic Target?. ACTAS Dermo-Sifiliográficas 2021;112:495-502.



VISITA NUESTRA REVISTA

DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA

INGRESA A:

www.dermatologiaperuana.org

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