

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE FARMACIA

**TRABAJO FIN DE GRADO EN
FARMACIA**



Autor: Ghannef, Khadija

Tutor: Gonzalez Alvarez, Marta y Gonzalez Alvarez, Isabel

Modalidad: Revisión bibliográfica

Curso académico: 2024 – 2025

Convocatoria: Septiembre

Índice

1. Resumen.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	5
2.1. FISIOLÓGÍA DE LA PIEL.....	6
2.1.1. Histología de la piel.....	8
2.2. PARÁMETROS FÍSICOQUÍMICOS DE LA PIEL.....	11
2.2.1. Ph de la superficie.....	11
2.2.2. El factor Natural de Hidratación (NMF).....	12
2.2.3. Secreciones cutáneas (Sebo y Sudor).....	12
2.2.4. La temperatura.....	13
2.3. MICROBIOMA DE LA PIEL.....	13
2.3.1. Definición de microbioma y microbiota.....	13
3. OBJETIVOS.....	14
4. METODOLOGÍA.....	15
4.1. Diseño.....	15
4.2. Fuente de obtención de los datos.....	15
4.3. Selección de artículos.....	16
5. RESULTADOS.....	17
5.1. Artículos seleccionados.....	17
5.2. Composición del microbioma según el sitio.....	20
5.3. Alteraciones del microbioma en enfermedades dermatológicas.....	23
5.3.1. Dermatitis atópica.....	23
5.3.2. Dermatitis seborreica.....	26
5.3.3. Alopecia areata.....	28
5.3.4. Psoriasis.....	29
5.3.5. Acné.....	32
5.4. RELACIÓN ENTRE PARÁMETROS FÍSICOQUÍMICOS Y DISBIOSIS	34
5.5. EFECTIVIDAD DE INTERVENCIONES BASADAS EN MICROBIOMA	35
5.5.1 Bacterioterapia	35
5.5.2. Trasplante de microbioma cutánea (TMC).....	36
6. CONCLUSIONES.....	42
7. BIBLIOGRAFÍA.....	43

1. Resumen

Introducción: El microbioma cutáneo es un ecosistema constituido por una gran cantidad de bacterias, hongos, virus y otros microorganismos que tienen una importante función en la salud de la piel, actuando como barrera frente a los patógenos o regulando la respuesta inmune. Su disbiosis es la base de la patología de enfermedades dermatológicas como dermatitis atópica o eccema, acné, psoriasis y alopecia areata. Estas enfermedades dermatológicas están relacionadas con alteraciones de parámetros fisicoquímicos de la piel (pH, humedad y temperatura) que a su vez influyen en la composición microbiana. La mejoría en las técnicas de secuenciación masiva ha propiciado estudiar enfoques nuevos en la terapia basada en la microbiota humana como los probióticos o trasplantes bacterianos.

Objetivos: revisar la evidencia científica acerca de la relación entre el microbioma cutáneo y las enfermedades dermatológicas a partir de los mecanismos que las vinculan y de las distintas intervenciones terapéuticas que modulan el microbioma.

Métodos: se ha realizado una revisión sistemática de los artículos publicados en los últimos cinco años que han sido recuperados de las bases de datos MEDLINE, Scopus, Cochrane Library y PubMed, aplicando los criterios de inclusión y exclusión concretos. Finalmente se han incluido 17 estudios que cumplieran con las especificaciones.

Resultados y discusión: La disbiosis del microbioma cutáneo se relaciona con el desarrollo de diversas enfermedades dermatológicas. Por ejemplo, en la dermatitis atópica, la colonización por *Staphylococcus aureus* y la disminución de bacterias comensales como *Staphylococcus epidermidis* conducen a una mayor inflamación. En el caso del acné, la diversidad de cepas de *Cutibacterium acnes* se relaciona con la severidad de las lesiones. Intervenciones tales como la bacterioterapia, el trasplante de microbioma y los probióticos han mostrado potencial para restaurar el equilibrio microbiano y

reducir los síntomas. No obstante, existen diferentes retos, como la falta de protocolos estandarizados o el poder clarificar si la disbiosis es causa o consecuencia de la enfermedad.

Conclusiones: El microbioma cutáneo es un determinante del estado de salud, y su modulación constituye una estrategia terapéutica prometedora. Las futuras investigaciones deben avanzar en los mecanismos de interacción microbiota-huésped o la optimización de los tratamientos en la práctica clínica. La estandarización de los métodos y la cooperación entre diferentes disciplinas es la forma para avanzar la investigación en el tema.

Palabras clave: Microbioma cutáneo, disbiosis, dermatitis atópica, acné, psoriasis, alopecia areata, tratamientos basados en microbioma.

Abstract

Background: The skin microbiome is composed of bacteria, fungi, viruses, and other microorganisms that play an important role in skin health, acting as a barrier to pathogens and modulating immune responses to decrease infection risk. Dysbiosis, an imbalance in the makeup of microbiota, has been attributed to dermatological diseases such as atopic dermatitis, acne vulgaris, psoriasis, and alopecia areata. These diseases are related to changes in the physicochemical parameters of the skin (e.g., pH, moisture, temperature), which impact microbial communities. Advances in high-throughput sequencing have led to the use of microbiome-based therapies (e.g., probiotics, bacterial transplantation) to treat these diseases.

Objective: The goal of this article is to review the available evidence on the association between skin microbiome and dermatological diseases, discuss the potential underlying mechanisms, and assess the efficacy of interventions targeting the skin microbiome to treat dermatological diseases.

Methods: A systematic review of the literature was conducted, using peer-reviewed research articles published in the last five years included in

MEDLINE, Scopus, Cochrane Library, and PubMed. Inclusion and exclusion criteria were applied, resulting in a review of 17 studies.

Results and Discussion: The dysbiosis of the skin microbiome is associated with the pathology of skin diseases including atopic dermatitis, psoriasis, and acne. In atopic dermatitis, *Staphylococcus aureus* colonization and relative decrease of commensal bacteria (possible *Staphylococcus epidermidis*) can worsen inflammation. In the setting of acne, the strain diversity of *Cutibacterium acnes* can predict severity. Probiotics, microbiome transplantation, and bacteriotherapy therapy are emerging therapeutics for skin microbiome dysbiosis and may enable restoration of the microbial state and ameliorate clinical approach. However, major obstacles exist including lack of standardization of protocols and ongoing controversy about whether dysbiosis is a cause or effect of skin disease.

Conclusion: The skin microbiome is a determinant of skin health and potential modulation of skin microbiota represents a target for therapeutic intervention. Further research into host-focused and microbiome-therapeutic-related studies is needed to explore important microbial aspects of clinical care. Standardization of protocols and interdisciplinary teamwork will be requisite in this field.

Keywords: Skin microbiome, dysbiosis, atopic dermatitis, acne, psoriasis, alopecia areata, microbiome therapies.

2. INTRODUCCIÓN

El microbioma de la piel, formado por una gran variedad de microorganismos como bacterias, hongos, virus, entre otros, cumple un papel importante para preservar la salud de la piel. Estos microorganismos poseen funciones distintas como proporcionar una barrera de defensa frente a patógenos del medio externo, regular la respuesta inmune y actuar en procesos fundamentales para la homeostasis dérmica. Sin embargo, diversos cambios en su composición (disbiosis) se han asociado con diversas enfermedades dermatológicas.

En los últimos años, el mejor conocimiento de la relación entre microbioma y enfermedades dérmicas proviene de los avances en las técnicas de secuenciación masiva, las cuales han abierto nuevas líneas de investigación en el desarrollo de las terapias dirigidas como probióticos tópicos o los trasplantes de microbioma. Este trabajo pretende realizar una revisión de la evidencia científica actual acerca del papel del microbioma en las enfermedades de la piel y cuáles son las posibles aplicaciones terapéuticas que pueden definir el tratamiento de la dermatología en un futuro próximo.

2.1. FISIOLÓGÍA DE LA PIEL

2.1.1. Histología de la piel

La piel es el órgano más extenso de nuestro cuerpo, representa la 6ª parte del peso corporal total y como mínimo ocupa una superficie de 2m² (1). Su principal efecto es el de barrera química y física para proteger el cuerpo de lesiones provocadas por agresiones externas, patógenos ambientales, radiaciones UV, agresiones químicas, desequilibrios térmicos o deshidratación. La piel contiene millones de microorganismos, que se les conoce como microbiota cutánea, la piel humana está formada por tres capas (Figura 1) son epidermis, dermis e hipodermis o tejido subcutáneo (1), incluso algunas de ellas integran a su vez otras subcapas.

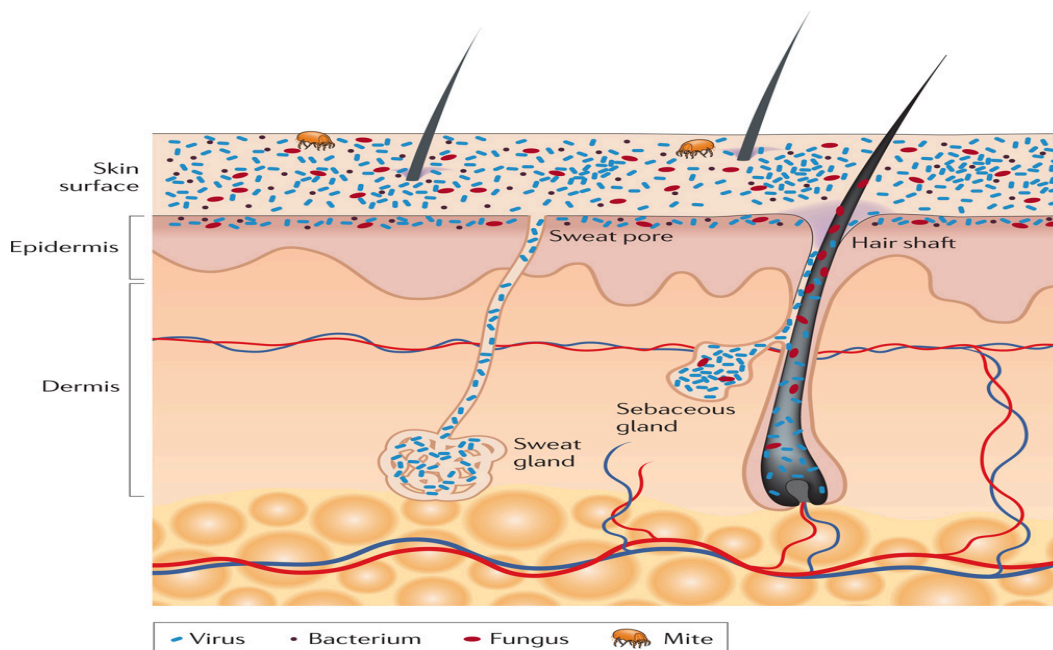


Figura (1): Esquema de la histología de la piel vista en sección transversal con microorganismos y apéndices cutáneos. [Adaptado de A. Pérez-Sánchez, et al (1)].

La epidermis

La epidermis es aquella capa de piel que se encuentra formada por un cierto número de capas o estratos de células (epitelio estratificado) y que puede ser recubierta de queratina. Aunque no tiene vasos sanguíneos, contiene muchas terminaciones nerviosas que le permiten detectar sensaciones. La epidermis presenta cinco capas que son las siguientes (figura 2):

- **Estrato córneo:** es la capa más superficial, formada por células muertas llenas de queratina que funcionan como barrera protectora.
- **Estrato lúcido:** únicamente se encuentra presente en zonas de piel gruesa, como son las palmas de las manos o las plantas de los pies y es totalmente transparente.
- **Estrato granuloso:** es en el cual las células almacenan, en gránulos, queratohialina y lípidos propios de dicha función protectora.

- **Estrato espinoso:** las células están unidas por estructuras llamadas desmosomas, dándole un aspecto "espinoso" cuando se observa al microscopio.

- **Estrato basal:** La capa más profunda, donde las células se dividen constantemente para renovar la epidermis.

El grosor de la epidermis varía significativamente según la región del cuerpo, hay zonas delgadas que tiene 0.05-0.1 mm en párpados y áreas de flexión del codo y otras zonas gruesas que tiene hasta un 1.5 mm en áreas sometidas a mucha fricción, como las plantas de los pies.

Se distinguen cuatro clases de células: queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel.

Los queratinocitos

Los queratinocitos son las células predominantes en la epidermis (ver Figura 2). Estas células tienen la capacidad única de generar queratina, una proteína que otorga a la epidermis su capacidad protectora esencial. Los queratinocitos se originan en la lámina basal. La actividad mitótica es crucial aquí, un queratinocito se divide para producir dos células hijas. Una se desplazará hacia la capa córnea, mientras que la otra permanecerá en la capa basal, asegurando así la continua renovación celular. La capa basal se compone de una sola capa de células que se asienta sobre la lámina basal.

Los queratinocitos se desplazan de forma centrífuga desde la lámina basal, que actúa como guía de polaridad durante la diferenciación de las células epidérmicas. Este viaje desde la lámina basal hasta la superficie cutánea dura unos 45 días. A lo largo de este desplazamiento, los queratinocitos basales se llenan de queratina, transformándose en queratinocitos córneos. Los queratinocitos están conectados mediante uniones fuertes conocidas como desmosomas. Estos desmosomas están compuestos por una placa desmosómica en la cara interna de la membrana celular de los queratinocitos, donde se sujetan filamentos de queratina por un lado y cadherinas

transmembrana por el otro. Los queratinocitos en la capa basal están unidos a la lámina basal a través de hemidesmosomas (3).

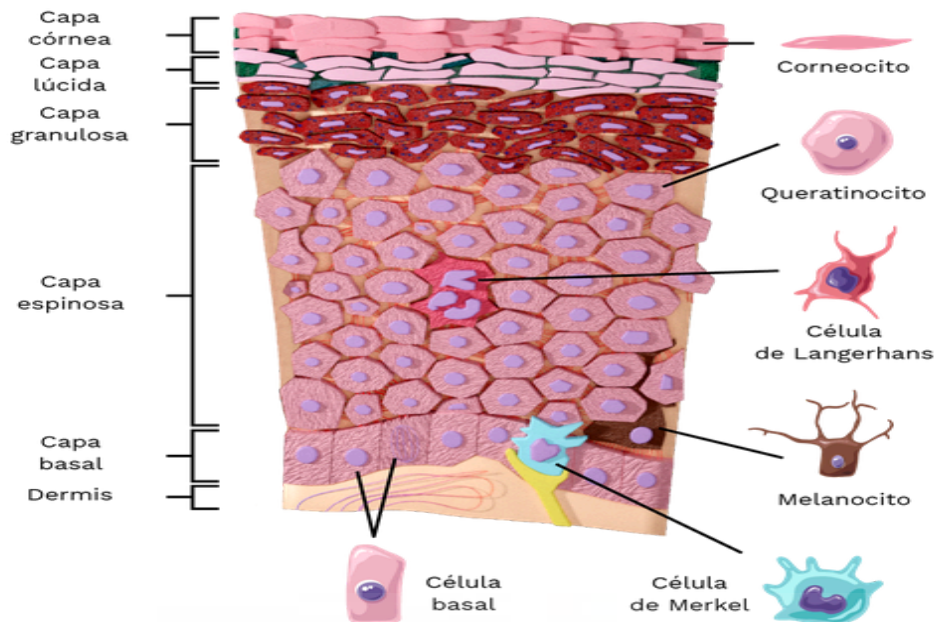


Figura (2): Diferentes capas de epidermis. Adaptado de Labster, plataforma educativa (2).

los melanocitos

Estas células, siendo la segunda población más abundante en la epidermis, apenas superan el 1% del total celular. Podemos encontrarlos principalmente en la capa basal de la epidermis. Son células bastante grandes, y tienen unas prolongaciones, llamadas dendritas, que se cuean entre los queratinocitos. Una diferencia clave es que los melanocitos no se renuevan tan rápido como los queratinocitos. Pues su tarea principal es protegernos del sol. Dentro de ellos, tienen unos compartimentos especiales, los melanosomas, que fabrican melanina, que es lo que le da color tanto a nuestra piel como a nuestro pelo (3).

las células de Langerhans

Las células de Langerhans, exclusivas defensoras inmunitarias de la epidermis, emprenden un viaje crucial al detectar un invasor. Se desplazan hacia los

nodos linfáticos, activando a los linfocitos T inexpertos. Así, orquestan una respuesta inmune frente a cualquier amenaza que aceche en la piel. Son macrófagos singulares, hábiles presentadores de antígenos. Tras esta presentación, facilitan la expansión de los linfocitos T con memoria inmunológica (3).

las células de Merkel

Las células de Merkel residen en la parte más profunda de la epidermis, ya sea dispersas individualmente o formando pequeños conjuntos. Actúan como sensores que reaccionan a las vibraciones y a la presión, y están unidas a las fibras nerviosas. Estas células son clave para nuestra capacidad de percibir el tacto (3).

La dermis

La dermis es la capa intermedia de la piel, que se localiza debajo de la epidermis, que da soporte estructural y nutricional a esta última; se compone de tejido conectivo, colágeno, elastina, vasos sanguíneos, nervios, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas y folículos pilosos a la misma vez que desempeña un papel clave en la protección, la sensibilidad y la homeostasis de la piel.

La dermis se caracteriza por una compleja red de elementos tanto estructurales como celulares que le otorgan sus cualidades distintivas como fibras de colágeno (70-80% del peso seco) que son el componente estructural fundamental, aportando firmeza y resistencia cutánea. Sufren una degradación paulatina por acción de las metaloproteinasas (MMPs) durante el proceso de envejecimiento de la piel.

Fibras Elásticas (formadas por elastina y fibrilina) son las que dan la elasticidad y la habilidad de la piel para volver a su estado natural. Hacen posible que la piel retome su forma inicial tras estiramientos o deformaciones.

La hipodermis

El siguiente es un tejido conectivo laxo, compuesto válidamente por adipocitos y fibras de colágeno. Está unido a la dermis por algunas fibras de colágeno y fibras elásticas, como se ilustró en el momento de la investigación. Se trata de un tejido ricamente vascularizado e innervado, donde se destacan corpúsculo de Pacini. Su grosor depende de la ubicación de una zona corporal específica, el sexo, etc. Asegura el almacenamiento y la liberación de lípidos, participa en la termorregulación, la capa grasa aísla el cuerpo. La ley del equilibrio también tiene el efecto de proteger el cuerpo gracias a su grosor, sin reducir su eficacia. Finalmente, este órgano produce y secreta adipocinas, células responsables principalmente de regular el metabolismo energético y, secundariamente, de modular la inflamación (4).

2.2. PARÁMETROS FISICOQUÍMICOS DE LA PIEL

2.2.1. Ph de la superficie

El pH cutáneo constituye uno de los más importantes parámetros fisicoquímicos que definen el ecosistema de la piel; para el caso de condiciones fisiológicas normales, el pH del estrato córneo tiene un importante intervalo ácido que va de 4,1 a 5,8 y el cual varía en función de la zona corporal de la piel, la edad de la persona y la exposición medioambiental. Posterior al nacimiento el pH es neutro o ligeramente alcalino (~6), pero progresivamente se acidifica en las semanas siguientes, lo que favorece la maduración de la barrera epidérmica (5). Este carácter ácido superficial permite realizar varias de las siguientes funciones: restringe la colonización por patógenos y limita la actividad de las enzimas lipídicas y la regulación de la homeostasis del microbioma. Existe además un gradiente o gradación de pH, uno superficial un poco más ácido y uno un poco más neutro en capas internas, lo que permite que la actividad enzimática se pueda regular espacialmente (5).

La actividad ideal de las enzimas implicadas en la formación de la barrera lipídica depende del pH. La síntesis de ceramidas, colesterol y ácidos grasos libres se lleva a cabo con eficiencia en un entorno levemente ácido (pH

5,5-6,8). Sesgos en el pH, como tiene en su origen la dermatitis atópica o el envejecimiento de la piel, hacen decrecer la actividad de las enzimas, comprometiendo la integridad de la capa córnea y favoreciendo la disbiosis microbiana (6). De este modo, el pH no solo representa una barrera química frente a los microorganismos, sino que es el regulador maestro de la función barrera, la descamación y el equilibrio del microbioma.

2.2.2. El factor Natural de Hidratación (NMF)

El NMF es un grupo de sustancias de naturaleza hidrosoluble que permanecen en la capa más externa de la piel. Las moléculas que forman el NMF tienen distintos orígenes: el NMF puede derivar de la degradación de la filagrina y/o de la actividad de las glándulas sudoríparas o sebáceas.

La función del NMF es mantener agua en la epidermis para que la piel pueda mantenerse hidratada y elástica. Por lo tanto, son imprescindibles para el mantenimiento de la hidratación cutánea (7). La filagrina es proteolizada en ácido urocánico (UCA) y ácido pirrolidona carboxílico (PCA) junto con el ácido láctico, la urea, el glicerol, azúcares y iones diferentes constituyen los factores naturales de hidratación.

2.2.3. Secreciones cutáneas (Sebo y Sudor)

El sebo es una secreción lipídica que es secretada por las glándulas sebáceas, el cual se compone de triglicéridos (40-60%), escualeno (10-15%), ésteres de la cera (20-25%) y un porcentaje mayoritario de ácidos grasos libres (8). Su producción está regulada por hormonas (andrógenos) y por factores genéticos propios de los receptores (8). Sus funciones fundamentales son **la función barrera** que forma parte del manto hidrolipídico responsable de impedir que se produzca pérdida transepidérmica de agua (TEWL) y a su vez proporciona flexibilidad en la piel (9).

Modulación microbiana: El escualeno y los ácidos grasos ejercen propiedades antimicrobianas y a su vez controlan el crecimiento de *Cutibacterium acnes* y *Malassezia spp.* (10).

Inflamación: En exceso, se oxida, principalmente el escualeno, generando comedones y activando citoquinas proinflamatorias en el acné (11).

Sudor es secretado por las glándulas ecrinas y apocrinas, con un pH de 4,5-6,5, a su vez incluye agua, electrolitos (Na^+ , Cl^-), lactato, urea y péptidos antimicrobianos (como la dermcidina). Sus funciones fundamentales son:

- **Termorregulación:** El sudor evaporativo enfría la piel (Kondo et al., 2019).
- **Defensa inmunológica:** El lactato y el pH ácido evitan que patógenos (*S. aureus*, *E. coli*) (Scharschmidt & Fisch, 19).
- **Comunicación microbiota-huésped:** El sudor proporciona nutrientes a las bacterias comensales (*Staphylococcus epidermidis*) que metabolizan el lactato a ácidos grasos protectores (Chen et al., 2021).

2.2.4. La temperatura

La temperatura es un parámetro que tiene un impacto sobre la función barrera de la piel ya que influye en la microcirculación y en la actividad metabólica de la misma. Sus valores normales son la superficie cutánea es 32-34°C en condiciones ambientales neutras (25°C, 50% humedad), en cuanto a las variaciones fisiológicas en zonas centrales (axilas, ingles) es 36-37°C, extremidades (manos, pies) es 28-30°C (12).

2.3. MICROBIOMA DE LA PIEL

2.3.1. Definición de microbioma y microbiota

La piel, al igual que el intestino y otros órganos, está colonizada por una amplia variedad de microorganismos comensales (bacterias, hongos, virus, protozoos...), se le denomina microbiota (13). Los microorganismos colonizadores están en un estado de comunicación constante con su huésped a través de unas señales muy complejas transmitidas por los sistemas inmunitarios innatos y adquiridos. Este estado de simbiosis genera un equilibrio

biológico muy estricto pero frágil, que es considerado necesario para que un tejido esté sano. Se produce así, manteniendo esta relación simbiótica entre la piel y la microbiota, un sinnúmero de interacciones que acaban formando una complejísima barrera frente a las agresiones externas (13).

El microbioma cutáneo está formado por una gran cantidad y variedad de microorganismos (bacterias, hongos, virus), junto con su material genético y mediciones de todos esos metabolitos resultantes de su actividad metabólica. Además, incluye las complejas interacciones entre estos microbios y el propio cuerpo humano. Entre sus funciones importantes están la de producir nutrientes como la vitamina B12 y varios tipos de ácidos grasos, así como también la producción de moléculas que regulan el sistema inmunitario. Su composición depende de factores fisiológicos de la piel.

3. OBJETIVOS

Llevar a cabo una revisión bibliográfica de las principales bases de datos de ciencias de la salud con relación al microbioma y las enfermedades de la piel:

- Valorar el efecto del desequilibrio microbiano sobre la homeostasis y la función barrera de la piel, determinando los mecanismos implicados.
- Examinar la relación existente entre la disbiosis del microbioma cutáneo y la aparición de enfermedades de la piel (dermatitis atópica, acné, psoriasis, alopecia areata).
- Estudiar las distintas alternativas terapéuticas basadas en la modificación del microbioma (bacterioterapia, trasplante de microbiota cutánea, probióticos y prebióticos) y su efecto en el tratamiento de las enfermedades de la piel.
- Reconocer los principales obstáculos y limitaciones a las intervenciones encaminadas hacia el microbioma (falta de protocolos estandarizados o la relación causal entre disbiosis y enfermedad) y discutir el potencial del microbioma cutáneo como diana de terapias personalizadas en dermatología e indicar líneas futuras de investigación.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño

Estudio descriptivo y análisis crítico de los artículos recuperados por medio de revisión bibliográfica.

4.2. Fuente de obtención de los datos

Para acceder a los estudios científicos y artículos publicados en revistas médicas se utilizaron bases de datos especializadas en Ciencias de la Salud.

La búsqueda para poder realizar este estudio fue por consulta directa de las bases de datos bibliográficas, vía internet. Los datos que se necesitaban se consiguieron mediante búsquedas bibliográficas en las siguientes cuatro bases de datos: MEDLINE (vía Ovid), Scopus, Cochrane Library y PubMed.

Para definir los términos de la búsqueda, se consultó el Thesaurus desarrollado por la U.S. National Library of Medicine (Medical Subject Headings MeSH), considerándose adecuados, tal y como se muestra en la Tabla (1), los siguientes descriptores: “Microbiome”, “Skin diseases”.

Términos	Descriptores DeCs
Microbioma	Microbiome
Skin	Piel
Diseases	Enfermedades

Tabla 1: Descriptores utilizados para la obtención de resultados en las diferentes bases de datos.

A partir de estos descriptores, se estableció la siguiente ecuación de búsqueda:

“Microbiome” y “Skin Diseases”. La ecuación de búsqueda se formuló utilizando el conector booleano AND, quedando de la siguiente forma: ("Microbiome"[Mesh]) AND "Skin Disease"[Mesh].

La ecuación final resultante se desarrolló para su uso en las bases de datos MEDLINE (vía Ovid), Scopus, Cochrane Library y PubMed, empleando los filtros temporales: Published in the last five years, humans y adults.

La ecuación final de búsqueda fue la siguiente: **("Microbiome"[Mesh]) AND "Skin Disease"[Mesh] Filters: published in the last 5 years, humans and adults**. Esta estrategia se adaptó también a las bases de datos citadas antes.

4.3. Selección de artículos

En la presente revisión sistemática se seleccionaron los artículos de interés siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión (tabla 2):

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
- Los artículos escritos en inglés o castellano - Artículos en los que analizaron los cambios en el microbioma asociados con la edad. - Artículos científicos, revisiones y ensayos clínicos que estuvieran realizados en humanos.	- Artículos que no estuvieran en inglés o español. - Artículos con más de 5 años de antigüedad. - Artículos que no tuvieran abstract y full text. - Artículos no basados en la especie humana.

Tabla 2: Criterios de selección en el estudio

Tras la utilización de las ecuaciones de búsqueda establecidas y aplicadas para cada una de las bases de datos mencionadas anteriormente y la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión previamente detallados, se encontraron un número de trabajos mostrado entre paréntesis: Scopus (n=925), Pubmed (n=418), Cochrane Library (n=31) y Medline (n=185). En total se llegó a un número de 1559 artículos. Tras la lectura de título y resumen de estos últimos se descartaron aquellos artículos que no cumplían los criterios de inclusión mencionados anteriormente, continuando, los artículos seleccionados se descartaron aquellos no eran de interés, se eliminaron de la misma manera los artículos duplicados. Finalmente se logró obtener 17 artículos seleccionados

que cumplieran con los criterios establecidos y fueron incluidos para su análisis en la siguiente revisión sistemática. Se muestra diagrama de flujo en la siguiente figura (3) seleccionando los artículos deseados.

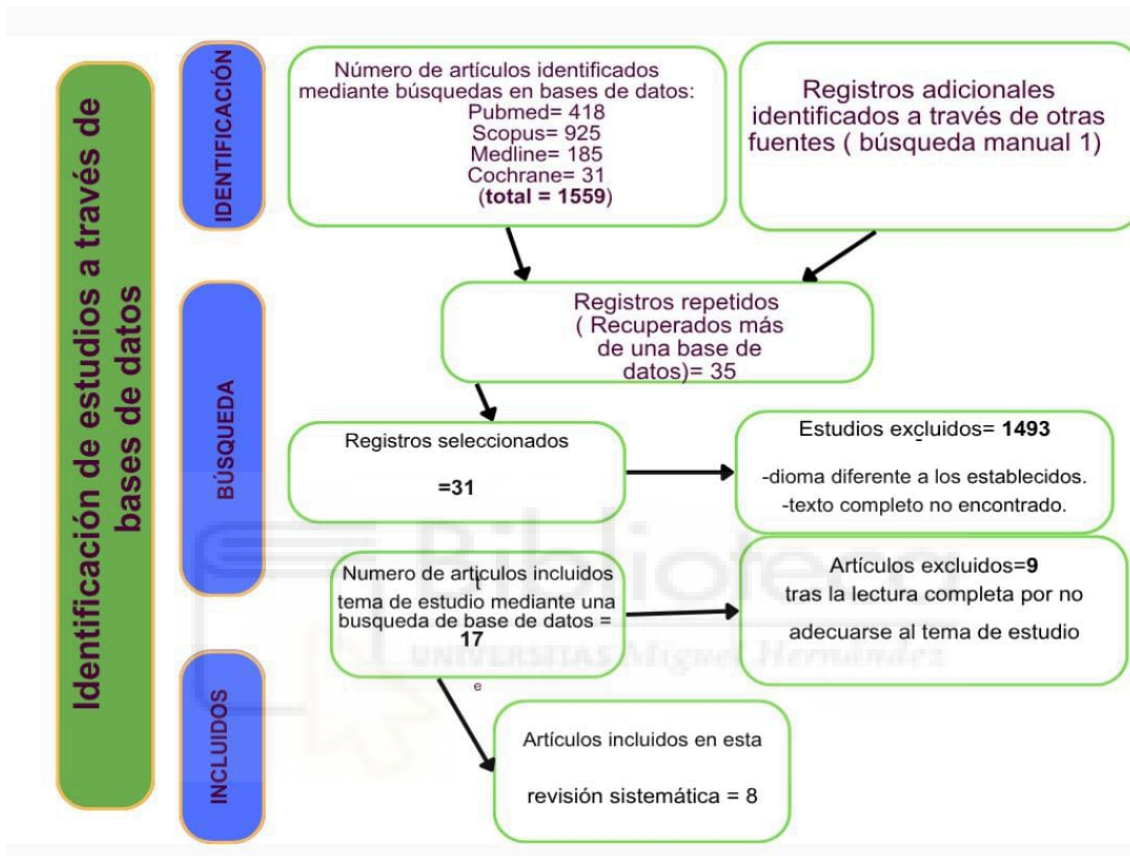


Figura 3: Diagrama de flujo para la identificación y selección de estudios.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Artículos seleccionados

Con el objetivo de facilitar la comprensión de los resultados obtenidos a partir del análisis que se ha realizado, los hallazgos se han clasificado en función de los objetivos que se plantean en esta revisión:

- Estudios revisados sobre la disbiosis del microbioma cutáneo ante ciertas enfermedades dermatológicas (dermatitis atópica, acné, psoriasis, alopecia areata).
- Mecanismos de la fisiopatología que condujeran a asociar alteraciones de los microorganismos a la homeostasis y a la función barrera de la piel.
- Eficacia de las intervenciones terapéuticas propuestas basadas en el microbioma (bacterioterapia, trasplante de microbiota, probióticos).
- Desafíos y limitaciones de aplicación de estas intervenciones, la falta de protocolos estandarizados. El potencial del microbioma como diana terapéutica en dermatología personalizada.
- En el periodo que se ha analizado (últimos 5 años), se recogieron 17 artículos que cumplieron los criterios de selección. La tabla adjunta resume los principales estudios, autores, año, diseño metodológico, variable analizada y hallazgos principales, lo que permite una comparación sistemática de la evidencia de la que se dispone.

Autor	Reynoso-García J, et al.	Chan AA, et al	Olunoki, Esther, et al	Yibin Zhu, et al
Año	2022	2022	2022	2023
Tipo de estudio	Estudio de revisión	Estudio observacional de tipo cohortes	Revisión bibliográfica	Revisión bibliográfica
País	Estados Unidos	Estados Unidos	Alemania	China
Palabras clave	Microbioma humano, nichos corporales, evolución, disbiosis, restauración	Antibióticos; cohorte longitudinal; microbioma; infección de la piel; tratamiento	Candidiasis; dermatología; hidradenitis supurativa; microbioma humano; metagenómica; diversidad microbiana; psoriasis	Homeostasis, enfermedades humanas, microbiota bacteriana de la piel, terapéutica
Objetivo	Proporcionar una visión integral sobre los microbiomas humanos	Investigar el efecto de antibióticos sistémicos en el microbioma cutáneo	Revisar las características del microbioma en condiciones dermatológicas	Analizar cómo la microbiota cutánea influye en la salud y enfermedad
Intervención realizada	Análisis de la literatura sobre microbiomas y su relación con la salud y enfermedades	Administración de antibióticos y análisis del microbioma antes y después del tratamiento	Revisión de estudios sobre microbioma cutáneo y enfermedades de la piel	Análisis de la composición microbiana en pacientes con enfermedades cutáneas

Lee,H,et al	Carmona-Cruz, Silvia et al	Kim,Y,et al	Sánchez-Pellicer, Pedro et al
2022	2022	2019	2022
Estudio observacional	Estudio de correlación	Revisión bibliográfica	Revisión bibliográfica
Corea	México	Corea	España
Acné; dermatitis atópica; microbioma; psoriasis; barrera cutánea.	Microbioma de la piel, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, alopecia areata, psoriasis, acné	Eje microbiota-intestinal- cerebro; microbiota entérica; microbiota intestinal; eje intestino- cerebro; prebióticos; probióticos.	Comprobar la influencia de la microbiota humana en la patogenia del acné y cómo el tratamiento con probiótico
Explorar la relación entre microbioma y función de barrera cutánea	Explorar la relación entre microbioma cutáneo y enfermedades dermatológicas	Examinar la relación entre microbiota intestinal y trastornos neuropsiquiátricos	Comprobar la influencia de la microbiota en la patogenia del acné
Síntesis de estudios recientes sobre microbioma y su papel en la salud de la piel	Análisis de la composición microbiota en pacientes con enfermedades cutáneas	Revisión de mecanismos y posibles tratamientos basados en microbiota	Evaluación del uso de probióticos para modular el microbioma y tratar el acné

Tabla 3: Artículos seleccionados y sus características principales

5.2. Composición del microbioma según el sitio

El microbioma de la piel humana se refiere a los microorganismos y sus compuestos genéticos que se encuentran en esta, además de las interacciones con el medio ambiente. Los cuatro filos bacterianos de mayor frecuencia en la piel son Actinobacteria (36% a 51 %), Firmicutes (24 % a 34 %), Proteobacteria (11 % a 16 %), y Bacteroidetes (6 % a 9 %) (5). Los sitios sebáceos como el entrecejo y la espalda están dominados por especies lipofílicas del género *Cutibacterium* que están estrechamente relacionados con el acné vulgar. Los sitios húmedos como los pliegues del codo, el pliegue de la rodilla y las membranas interdigitales están colonizados en gran parte por especies de *Staphylococcus* y *Corynebacterium*, y *beta-Proteobacteria*. Los sitios secos,

como el antebrazo volar, están colonizados principalmente por *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) y especies de *Corynebacterium* (14).

Además de las bacterias, que son los organismos microbianos de mayor abundancia en la piel, se han descrito también numerosas comunidades de hongos y virus que habitan en la piel. La composición de las especies de hongos varía en función de la parte del cuerpo en lugar de la condición fisiológica de la piel. La especie *Malassezia* es predominante en el cuerpo central y en los brazos, mientras que la región del pie es colonizada por una variedad de hongos mucho mayor, *Malassezia spp.* junto con *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Rhodotorula spp.* y *Epicoccum spp.*. A diferencia de los hongos y las bacterias, la composición viral del ADN eucariota, en su gran parte, *Polyomaviridae* o *Papillomaviridae*, es más individual que fisiológica o por el sitio donde se encuentra (15).

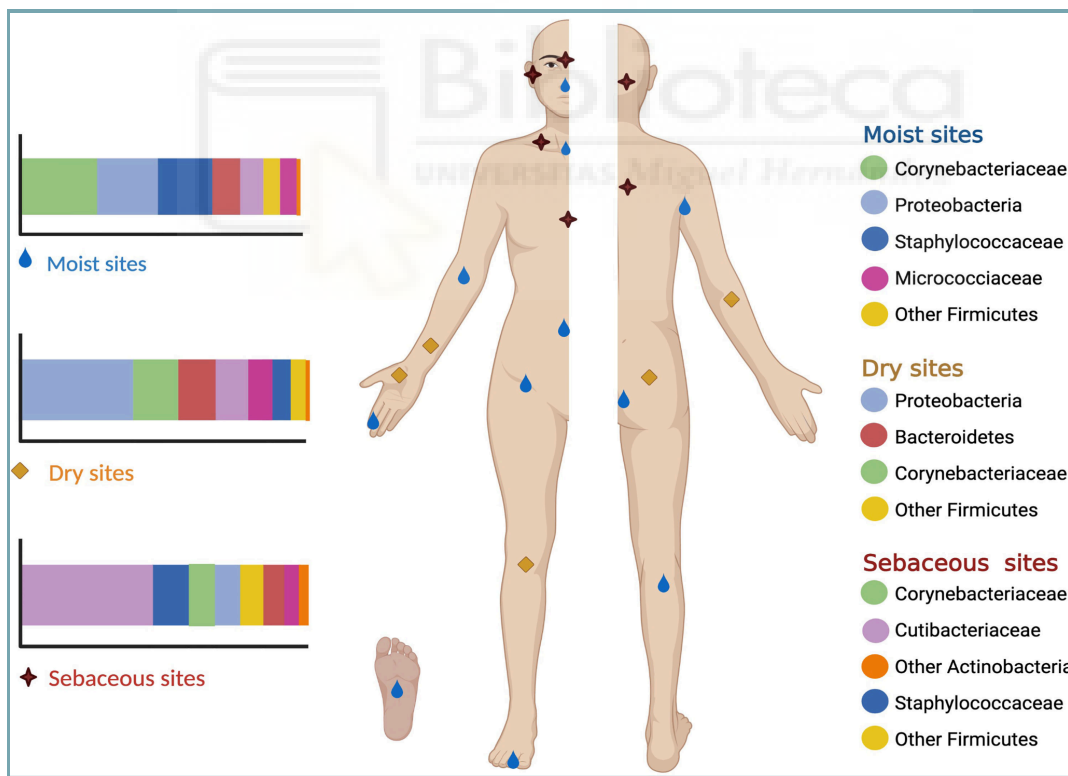


Figura (3): Características de la piel en las diferentes zonas del cuerpo [Adaptado de Carmona-Cruz, Silvia et al (14)].

Las especies de hongos incluyen *Malassezia* spp., *Cryptococcus* spp. , *Rhodotorula* spp. , *Aspergillus* spp. y *Epicoccum* spp. *Malassezia* spp. Son las más comunes y comprenden alrededor del 80% de toda la flora fúngica . *Demodex* spp. son ácaros diminutos que viven en los folículos pilosebáceos. Los virus han sido los elementos menos investigados de la microbiota cutánea; los virus del papiloma humano β y γ cutáneos se encuentran comúnmente en la superficie de la piel, pero son escasos en contraste con los fagos de la flora bacteriana que habitan la piel (14).

5.3. Alteraciones del microbioma en enfermedades dermatológicas

5.3.1. Dermatitis atópica

La dermatitis atópica (DA) es una dermatosis inflamatoria crónica que afecta entre el 15 y el 20 % de los niños y el 2 y el 10 % de los adultos. En función de la edad, las lesiones no surgen en las mismas zonas corporales. En la población infantil, las lesiones se producen en las mejillas y en las partes carnosas del cuerpo. A medida que se va creciendo, los puntos de lesiones se localizan preferentemente en los pliegues cutáneos. En la figura 4 se muestran imágenes de pacientes con dermatitis atópica.

La mayoría de las personas que sufren dermatitis atópica presentan una anomalía en su barrera cutánea.

La DA es el resultado de una interacción intrincada entre la susceptibilidad genética, la disfunción de la barrera, la inmunidad innata y adaptativa y el microbioma. La colonización por *Staphylococcus aureus* es común en la EA con porcentajes que varían desde sitios lesionales (70%) a no lesionales (39%), las cepas de *S. aureus* en pacientes con EA difieren de las aisladas de portadores asintomáticos. Sin embargo, algunos pacientes no presentan sobreexpresión de *S. aureus* , lo que demuestra la variabilidad de la EA. Una mayor abundancia de *S. aureus* con disminución de *S. epidermidis* y

Corynebacterium spp. entre los pacientes con EA en comparación con los controles sanos (17).



Figura 4. Localización de las lesiones en la dermatitis atópica. Adaptado de Langan,S.M. et al (16)

Además, los ensayos basados en el genoma demostraron un cambio en el microbioma de los pacientes con EA antes de un brote, con pérdida de la diversidad de comensales cutáneos y un predominio de *S. aureus*. la diversidad vuelve a la línea base una vez que se controla la enfermedad. Queda por dilucidar si *S. aureus* desencadena la EA o prospera debido a la enfermedad (10).

En un estudio realizado por Kong et al (18) se puso de manifiesto que *S. epidermidis*, un comensal presente en la piel no inflamada, parece ser el mejor antagonista de *S. aureus*. Se cree que *S. epidermidis* mantiene el equilibrio del microbioma de la piel al integrar las vías inmunes innatas que controlan la función de las células T efectoras y ejercer una función antimicrobiana a través

de la producción de IL-1 α por las células dendríticas y los queratinocitos, limitando así la capacidad de los patógenos para establecer infecciones. Además, la cepa JK16 inhibe la formación de biopelículas de *S. aureus*. Se han demostrado que los brotes menos graves de DA tenían recuentos más altos de *S. epidermidis*, mientras que los brotes más graves estaban asociados con *S. aureus* (18).

S. aureus explota los defectos de la barrera cutánea asociados a la DA con péptidos antimicrobianos disminuidos y el ambiente poco ácido para lograr su colonización. Las toxinas y proteasas derivadas de *S. aureus* dañan aún más la barrera cutánea e inducen respuestas inmunes adaptativas e innatas (18).

La colonización por *Malassezia spp.* aumenta con la gravedad de la DA y se ha detectado en hasta el 90% de las lesiones cutáneas. Su papel fisiopatológico puede deberse a la activación de citocinas proinflamatorias y células autorreactivas que aumentan la expresión de TLR2 y TLR4 a través de la secreción de proteínas inmunogénicas (19).

Los agentes antimicrobianos erradican *S. aureus*, pero también afectan a otros miembros del microbioma de la piel, alterando la homeostasis entre especies y generando resistencia bacteriana.

La bioterapia (también llamada terapia biológica o terapia viva, es un tipo de tratamiento médico que utiliza organismos vivos para tratar o prevenir enfermedades) utiliza el efecto “protector” de los agentes comensales frente a patógenos para mejorar la disbiosis en pacientes con EA. *Staphylococcus hominis*, *S. lugdunensis* y *S. epidermidis* producen varias moléculas capaces de sinergizar la respuesta antimicrobiana innata frente a *S. aureus* (20).

El efecto beneficioso y el mecanismo de acción exacto de la bioterapia aún están bajo investigación. Los estudios murinos y algunos ensayos clínicos, en los que se aplicaron bacterias comensales por vía tópica, mostraron una mejora tanto en los modelos de DA como en las escalas de gravedad de la enfermedad. Un ensayo aleatorizado de 1 semana de *S. hominis* A9 (ShA9) tópico, aislado de piel humana sana, o vehículo en la piel del antebrazo de 54 adultos con DA positiva para *S. aureus*, cumplió el criterio de valoración

principal de seguridad y dio como resultado una reducción de la formación de unidades de colonias de *S. aureus* tanto en la piel lesionada como en la no lesionada durante el tratamiento y hasta 96 horas después de la interrupción. Además, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con vehículo evaluó en 11 pacientes adultos con DA moderada/grave si la aplicación tópica autóloga de *Staphylococcus* coagulasa negativo (CoNS) productor de antimicrobianos obtenido de piel no lesionada de pacientes con DA podría inhibir *S. aureus* y mejorar los resultados clínicos. La colonización por *S. aureus* se redujo (en un 99,2 %) y las puntuaciones EASI mejoraron en los pacientes que recibieron tratamiento activo en comparación con el vehículo.

5.3.2. Dermatitis seborreica

La dermatitis seborreica (DS) es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica común tanto en edad pediátrica como adulta, que varía desde una ligera descamación del cuero cabelludo hasta placas eritematosas graves en el cuero cabelludo, la cara y el tronco (Figura 5).



Figura 5. Lesión cutánea de dermatitis seborreica. Adaptado de Instituto Medico Dermatológico (IMD) (21).

La correlación directa del número de levaduras con la gravedad de la enfermedad y la mejoría sintomática de la piel afectada tras el uso de

antifúngicos apoyan el papel relevante de *Malassezia* en la patogénesis de la SD, sin embargo, algunos estudios no están de acuerdo con los hallazgos. Por lo tanto, el sobrecrecimiento de *Malassezia* podría ser importante solo en individuos predispuestos debido a las diferencias en la función de las glándulas sebáceas, la función inmune y la composición lipídica (22).

Malassezia coloniza preferentemente las zonas seborreicas de la piel, donde utiliza los ácidos grasos saturados y descarta los ácidos grasos insaturados (ácido oleico), que alteran la función barrera y condicionan una respuesta inflamatoria en la piel (22). La interacción de *Malassezia* con células epidérmicas, en individuos susceptibles, estimula las células presentadoras de antígenos a través de receptores de reconocimiento de patrones –TLR, NOD-like y receptores de lectina tipo C, que activan varias vías de señalización celular como MPAK, NF-κB y NFAT, lo que conduce a la inflamación y secreción de citocinas y mediadores proinflamatorios. La inflamación aumenta aún más la disfunción de la barrera y la disbiosis (22).

Las áreas sebáceas también están colonizadas por varias bacterias cuyo papel se ha estudiado recientemente. Se ha comparado la microbiota bacteriana y fúngica de la piel lesionada y no lesionada en controles sanos y pacientes con SD, encontrando una mayor diversidad y variación tanto en bacterias como en hongos en pacientes con SD. Además, se ha estudiado la microbiota bacteriana en sitios lesionados y no lesionados de 24 pacientes con SD, encontrando un predominio de *Acinetobacter*, *Staphylococcus* y *Streptococcus* en la piel lesionada, mientras que *Cutibacterium* predominó en la piel no lesionada, y la colonización por *Corynebacterium* fue similar en ambos. Se han encontrado tasas de colonización más altas de *S. epidermidis* en la dermatitis seborreica facial en pacientes chinos y en pacientes VIH positivos y negativos con SD. Un informe más reciente ha mencionado que *S. aureus* es el miembro bacteriano más común de la flora cutánea en pacientes con SD (23).

Se han demostrado un aumento de la relación *Malassezia restricta*/*Malassezia globosa* y una reducción de la relación *Cutibacterium*/*Staphylococcus* en SD. *Staphylococcus* está relacionado con el daño de la barrera epidérmica, incluido el

aumento de las pérdidas de agua transepidérmicas y el pH, mientras que *Cutibacterium* aumenta el contenido de agua. *Malassezia* también se ha asociado con un aumento del prurito y la gravedad de la enfermedad.

Algunos estudios se han centrado en el uso de probióticos para tratar la SD. Se ha mostrado una disminución del eritema, el prurito y la descamación con la aplicación tópica de *Vitreoscilla filiformis* en 60 pacientes. Además, la administración oral de *Lactobacillus paracasei* mejoró el eritema, la seborrea y la caspa en pacientes con SD. El efecto terapéutico puede estar relacionado con un aumento de la actividad de las células T reguladoras y la secreción de IL-10 y factor de crecimiento transformante beta por las células dendríticas.

5.3.3. Alopecia areata

La alopecia areata (AA) es un tipo de pérdida de cabello no cicatricial con una incidencia del 2% y una mayor prevalencia entre las poblaciones pediátricas. La pérdida de cabello puede variar desde parches bien definidos hasta una pérdida de cabello difusa o total, que puede afectar a todos los sitios con cabello (figura 6).



Figura (6): Lesión cutánea de alopecia areata [Adaptado de Gingo Store, 2023 (24)].

La patogenia de la AA sigue sin comprenderse por completo. Se cree que la destrucción de HF mediada por autoinmunidad, la regulación positiva de las vías inflamatorias y la pérdida del privilegio inmunológico en el folículo piloso (HF) dan lugar a la AA. La predisposición genética, los factores ambientales y,

recientemente, el microbioma de la piel se ha relacionado con la autoinmunidad en la AA. La microbiota de HF se encuentra cerca del bulto (nicho de células madre) y del bulbo (sitio de división celular para construir un nuevo corazón), considerados sitios inmunológicamente privilegiados. Los cambios en el microbioma de HF pueden estar relacionados con la pérdida de homeostasis, la modulación de las reacciones inmunitarias y la intensa inflamación peribulbar en AA (25).

La simbiosis de *Corynebacteriaceae*, *Propionibacteriaceae*, *Staphylococcaceae* y *Malassezia* está relacionada con un cuero cabelludo sano, mientras que la disbiosis puede causar condiciones patológicas. Se ha encontrado cambios microbianos en individuos con AA que exhibían una colonización excesiva con *C. acnes* junto con una abundancia reducida de *S. epidermidis*, sin embargo, no se ha determinado si estas diferencias son causa o consecuencia de la enfermedad (26).

5.3.4. Psoriasis

La psoriasis vulgar (PV) es un trastorno inflamatorio crónico con una prevalencia mundial del 2%. La PV es el resultado de una interacción compleja entre la predisposición genética y los factores ambientales que incitan la desregulación inmunitaria y desencadenan una rápida proliferación de queratinocitos e infiltración de células inmunitarias con la formación de placas eritematosas y escamosas (27).

Esta enfermedad dermatológica se caracteriza por una serie de placas eritematosas (rojas) bien delimitadas, cubiertas por escamas blanco-plateadas adherentes (figura 7).



Figura 7. Placas psoriásicas. Adaptado de Aractingi, S. et Al, 2020 (3).

La ruptura de la tolerancia inmunitaria a los microorganismos cutáneos se ha implicado en la patogénesis de PV. Las bacterias que se encuentran en las placas de PV incluyen Firmicutes, Actinobacteria y Proteobacteria. Otros autores han demostrado una disminución de Actinobacteria y Bacteroides y un aumento de *Coprobacillus*, *Ruminococcus* y *Streptococcus*. (27)

Se han demostrado un mayor número de *Staphylococcus* tanto en piel no lesionada (*S. sciuri* y *S. aureus*) como en piel lesionada (*S. aureus* y *S. pettenkofer*) en comparación con la piel de individuos sanos. Mientras que *S. epidermidis*, *C. acnes* y *C. granulosum* son más numerosos en piel sana que en piel psoriásica.

S. aureus coloniza lesiones psoriásicas en el 60 % de los pacientes y hasta el 60% secreta enterotoxinas y la toxina 1 del síndrome de shock tóxico. Se cree que la colonización por *S. aureus* desencadena una respuesta inflamatoria Th17 responsable de la perpetuación de la proliferación de queratinocitos. *S. pyogenes* también se identifica con frecuencia como desencadenante tanto del desarrollo como de las exacerbaciones de la PV. La infección faríngea por *S. pyogenes* induce la activación de superantígenos de las células T. Las células Th1 reconocen los antígenos de la pared del grupo A de *Streptococcus* y producen IFN γ , que está elevado en hasta el 70% de los pacientes con lesiones de psoriasis en placas crónica y guttata. Además, los superantígenos ubicados en las capas dérmicas se unen directamente a los receptores HLA-DR en las células dendríticas, macrófagos y queratinocitos, perpetuando la inflamación.

La asociación de *Malassezia* con PV no está clara. Su supuesta participación se basa en la capacidad de *Malassezia* para invadir los queratinocitos, lo que a su vez aumenta la expresión de TGF β , cadenas de integrina y proteína de choque térmico 70 que inducen hiperproliferación. Además, mediante la secreción de factores quimiotácticos, *Malassezia* atrae neutrófilos a las lesiones de PV (28).

Candida albicans se ha relacionado con la persistencia y el empeoramiento de las lesiones cutáneas, especialmente en la psoriasis inversa. El mecanismo sigue siendo desconocido, sin embargo, puede estar mediado por superantígenos.

Por otro lado, un estudio multicéntrico en 2021 mostró que usar amoxicilina con ácido clavulánico ayuda a pacientes con psoriasis vulgar (PV) que tienen una infección en la garganta por *S. pyogenes*. Los antibióticos ayudaron a disminuir la gravedad de la enfermedad en el 40% de los casos, pero no mostraron beneficios en la psoriasis vulgar crónica sin una infección activa. Esto sugiere que los antibióticos son más útiles durante brotes agudos cuando hay una infección clara. En el manejo de *S. aureus* colonizante, también hay otros aspectos a considerar. Un estudio clínico realizado en 2020 mostró que la mupirocina aplicada sobre la piel redujo la cantidad de bacterias y ayudó a mejorar la respuesta a los tratamientos con corticosteroides, según el British Journal of Dermatology. Además, en 2023, se están probando nuevas opciones como la fagoterapia en laboratorio para eliminar algunas cepas de *S. aureus* productoras de enterotoxinas sin generar resistencias (Frontiers in Microbiology).

En cuanto a los virus, los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana o el virus del papiloma humano, presentan características más severas de psoriasis relacionadas con la secreción de la sustancia P que estimula la proliferación de los queratinocitos.

5.3.5. Acné

El acné es un trastorno inflamatorio crónico del folículo pilosebáceo que afecta a más del 85 % de los adolescentes y adultos jóvenes. Se caracteriza por la aparición de diferentes tipos de lesiones en la piel, principalmente rostro, pecho, espalda y hombros (Figura 8).



Figura 8. Lesión cutánea de acné en la cara. Tomado de Dréno,B., et al. (2020) (29)

Su patogenia incluye el aumento de la producción de sebo, la hiperqueratinización folicular, el microbioma de la piel y *Cutibacterium acnes*, y la inflamación. (30) Aunque tradicionalmente se han asociado los brotes de acné a la hiperproliferación de la bacteria *Cutibacterium acnes* (también conocida como *C. acnes*), investigaciones recientes demuestran que no existe una carga bacteriana general mayor de *C. acnes* en piel con acné en comparación con piel sana (31). En vez de ser mayor la cantidad de *C. acnes*, lo que difiere es la diversidad filogenética, donde los brotes de acné están dominados por cepas del grupo IA1 e IA2 (las que se asocian a una mayor inflamación) y en piel sana abundan las cepas del grupo II (las que tienen potencial protector) (32), lo que nos hace pensar que la alteración en la composición de cepas de *C. acnes*, y no simplemente la expresión de dicha bacteria en las lesiones, es lo que puede ser imprescindible en la casualidad del acné.

Las cepas proinflamatorias de *C. acnes* (en especial IA1/IA2) son capaces de desencadenar la respuesta inmunitaria al unirse a TLR-2 de los queratinocitos y los sebocitos, activando el inflammasoma NLRP3, así como la caspasa-1, lo que a su vez origina la liberación de IL-1 β (una citoquina responsable de la

promoción de la inflamación) e IL-1 α (que estimula la hiperproliferación de los queratinocitos y la formación de comedones) (33). Estas cepas, además, son capaces de formar biopelículas que aumentan la resistencia a los antibióticos y perpetúan la inflamación (34). Así, a pesar de que la carga total de *C. acnes* es similar tanto en los pacientes con acné como en los sujetos con piel sana, el perfil genético de las cepas y la capacidad de estas cepas para causar su patogenicidad es lo que probablemente explica el porqué en el acné.

S. epidermidis inhibe la proliferación de *C. acnes* al favorecer la fermentación del glicerol y liberar ácido succínico. También reduce la inflamación cutánea inducida por *C. acnes* mediante la producción de ácido lipoteicoico que inhibe la producción de TLR2, y de IL-6 y TNF α por los queratinocitos. Por otro lado, *C. acnes* inhibe la proliferación de *S. epidermidis* al mantener el ambiente ácido del folículo pilosebáceo, hidrolizando los triglicéridos del sebo y secretando ácido propiónico. La pérdida de equilibrio entre ellos induce la activación de marcadores relacionados con la inflamación (IL1 α , IL, IL, G-CSF) y otras moléculas (C5/C5a, CD14 MIP-3 β soluble, Serpin E, VCAM, y β -defensina 2) (34).

Malassezia también puede desempeñar un papel en el acné refractario. Su lipasa, 100 veces más activa que la de *C. acnes*, atrae a los neutrófilos y estimula la liberación de citocinas proinflamatorias de los monocitos y queratinocitos. Sin embargo, su participación exacta en la patogénesis del acné aún está por determinar. Las tetraciclinas son frecuentemente la primera opción de tratamiento para el acné moderado/severo, ya que suprimen el crecimiento de *C. acnes* y controlan la inflamación. Sin embargo, la actividad antimicrobiana también modifica la microbiota cutánea, lo que puede ser beneficioso (21).

5.4. RELACIÓN ENTRE PARÁMETROS FÍSICOQUÍMICOS Y DISBIOSIS

La conexión que se establece entre los parámetros fisicoquímicos y la disbiosis del microbioma cutáneo es un campo de investigación muy importante dentro de la dermatología, ya que, estos parámetros pueden desencadenar alteraciones en la homeostasis microbiana y, en definitiva, favorecer el desarrollo o incluso la exacerbación de una patología de la piel (35). En la tabla 4 se presenta un esquema de las principales relaciones

Parámetro	Valor normal	Alteración	Efecto en el microbioma	Enfermedades asociadas
PH	4.5–5.5 (ácido)	Alcalinización (pH > 6)	↓ Bacterias beneficiosas (<i>S. epidermidis</i> , <i>C. acnes</i>), ↑ <i>S. aureus</i> , <i>Candida</i>	dermatitis atópica, infecciones
Humedad	Equilibrio zona-dependiente	Exceso (oclusión) o sequedad	↑ Hongos (<i>Malassezia</i>), ↑ gram negativos (<i>Proteus</i>) o ↓ diversidad	Pitiriasis versicolor, eccemas
Temperatura	~32–34°C (superficie)	Aumento local (inflamación)	↑ <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> ↓ <i>Propionibacterium</i>	Psoriasis, infecciones bacterianas
Sebo/ lipidos	Balanceado	Exceso o déficit	↑ <i>C. acnes</i> (acné) o ↓ bacterias comensales (piel senil)	Acné, dermatitis atópica, rosácea
Oxígeno	Gradiente aerobio-anaerobio	Hipoxia (heridas)	↑ Anaerobios patógenos (<i>Clostridium</i> , <i>Bacteroides</i>)	Úlceras crónicas, cicatrización lenta
Contaminantes	N/A	UV, químicos (parabenos)	↓ Diversidad, ↑ <i>Malassezia</i> o <i>Pseudomonas</i>	Envejecimiento, melanoma, eccemas

Tabla 4: Relación entre parámetros fisicoquímicos cutáneos y disbiosis microbiana (35) (36).

5.5. EFECTIVIDAD DE INTERVENCIONES BASADAS EN MICROBIOMA

El microbioma cutáneo tiene una función muy importante en la homeostasis de la piel y su alteración (disbiosis) se ha vinculado con enfermedades como dermatitis atópica (DA), acné, psoriasis y alopecia areata. Las intervenciones para modificar este ecosistema microbiano han sido propuestas como estrategias innovadoras, aunque la efectividad depende de la patología y del método utilizado.

5.5.1 Bacterioterapia

La técnica de la bacterioterapia es una estrategia terapéutica novedosa que utiliza bacterias comensales benéficas o sus metabolitos con la finalidad de restablecer el equilibrio del microbioma de la piel y tratar enfermedades cutáneas relacionadas con la disbiosis. Esta estrategia se basa en el hecho de que determinadas cepas bacterianas, por ejemplo, *Staphylococcus epidermidis* o *Staphylococcus hominis*, pueden antagonizar patógenos cutáneos (ej. *Staphylococcus aureus* en dermatitis atópica) mediante diferentes mecanismos, tales como la producción de péptidos antimicrobianos (AMP), la regulación del pH cutáneo o la activación de la respuesta inmune innata. (14)(31)

Como se mencionó anteriormente, la DA está estrechamente relacionada con el microbioma de la piel. La deficiencia de AMP en las células de la piel puede provocar un desequilibrio en la protección contra *S. aureus*. Según estudios previos, un microbioma sano puede proteger selectivamente contra *S. aureus* mediante la liberación de AMP. Al comparar los microbiomas de pacientes con DA con lesiones, se encontró que aquellos que fueron colonizados con *S. aureus* exhibieron una gama menos diversa de taxones en su microbioma, a diferencia de los pacientes sin colonización por *S. aureus*. El problema mencionado anteriormente puede estar relacionado con un mecanismo de defensa antimicrobiano inactivo en pacientes con DA. La capacidad de CoNS (

S. epidermidis y *Staphylococcus hominis*) para producir AMP impulsó a los investigadores a aislar cepas de CoNS de pacientes con DA que impidieron el crecimiento de *S. aureus*. Luego, estas cepas se multiplicaron en preparación para un eventual trasplante autólogo a la piel de los sujetos y dieron como resultado una menor colonización por *S. aureus*. En un estudio clínico aleatorizado y doble ciego, se aislaron inicialmente cepas de *S. epidermidis* de los participantes. Estas cepas aisladas se cultivaron y se aplicaron dos veces por semana en la piel del rostro del propio individuo durante 4 semanas. En comparación con el grupo de control, la aplicación de *S. epidermidis* resultó en mejoras en el contenido relativo de lípidos y humedad de la piel del paciente, al tiempo que reducía la evaporación de la humedad de la piel. Después de recibir *S. epidermidis*, la acidez de la piel de los pacientes disminuyó de pH 5,5 a 5, lo que puede haber sido causado por los niveles elevados de ácidos láctico y propiónico de los pacientes. Este estudio sugiere que la aplicación de *S. epidermidis* en la piel del rostro puede tener un impacto beneficioso. (36)(20)

5.5.2. Trasplante de la microbioma cutánea (TMC)

La transferencia de comunidades bacterianas entre diferentes nichos anatómicos en estudios experimentales con la lengua, frente y antebrazo, mediante análisis a las 2, 4 y 8 horas, se hace por **la colonización exitosa** donde las bacterias provenientes de la lengua pudieron adherirse y colonizar el antebrazo tras el trasplante, aun con las diferencias de las condiciones microambientales (humedad, pH, nutrientes). Lo cual indica que algunas bacterias son capaces de adaptarse de modo transitorio a nichos diferentes de su hábitat de origen.

Resiliencia de la microbiota nativa: No se dan cambios significativos en el perfil de la microbiota autóctona del sitio receptor (ej. antebrazo) de forma significativa, ni aun a las 8 horas. Esto muestra que la comunidad residente posee resistencia al ser invadida por bacterias exógenas, probablemente a raíz de las interacciones durante los mecanismos de exclusión competitiva (ej. ocupación de nichos, producción de metabolitos inhibitorios).

Resultados análogos con los trasplantes inversos: Al trasplantar bacterias del antebrazo a la lengua, también se ha observado una colonización temporal, sin alterar la microbiota lingual nativa. Esto reafirma que la estructura de las comunidades bacterianas está moderada al principal de las condiciones del microambiente receptor (ej. temperatura, humedad, interacciones con el hospedero), y no sólo limitada a su origen.

También mostraron que las bacterias de origen lingual lograban adherirse y colonizar el antebrazo tras el trasplante de comunidades microbianas aunque el perfil de la microflora nativa del sitio receptor no mostró cambios significativos; esto también fue observado en trasplantes inversos (antebrazo a lengua), sugiriendo que la organización de las comunidades bacterianas responden, fundamentalmente, a las características de los microambientes del sitio receptor. Adicionalmente, las investigaciones previas han demostrado el relevante papel de las interacciones mutualistas para el mantenimiento del metabolismo microbiano interdependiente que exigen tener en cuenta no solo la transferencia de taxones microbianos sino también las dinámicas de alimentación cruzada (cross-feeding) y coexistencia bacteriana (34).

Un progreso notable en la biología de la piel ha sido el trasplante de microbiomas a escalas regionales en el órgano cutáneo. Entre los estudios más sugerentes se encuentra el trasplante de microbioma cutáneo (TMC); en este protocolo se transfirieron comunidades bacterianas responsables de metabolizar precursores olorosos desde la región axilar hasta la piel del antebrazo. Los análisis metagenómicos y los ensayos de olor revelaron que los donantes conservaron su actividad biosintética, produciendo fragancias fuertes que antes no se registraban en el nuevo microambiente. Este experimento no solo demuestra que los microorganismos pueden dispersarse de forma dirigida, sino que también subraya su capacidad para ocupar nichos cutáneos particulares y seguir ejecutando rutas metabólicas complejas (34).

Estos resultados sugieren que se podría realizar una modificación deliberada del microbioma cutáneo a través de un trasplante bacteriano selectivo para modificar los perfiles de olor humano y reducir la captación de vectores de

enfermedades infecciosas, lo que podría representar una manera innovadora de prevenir enfermedades transmisión cutánea (34).

5.5.3. Probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que, tomados en la cantidad adecuada, aportan un beneficio para la salud. En dermatología, existen fundamentalmente dos tipos de probióticos que se pueden emplear:

- **Los probióticos tópicos**, que se aplican directamente a la piel (cremas, sprays o emulsiones). Por ejemplo *Lactobacillus rhamnosus* GG en cremas para eccema.
- **Los probióticos orales**, que son aquellos que se administran por vía sistémica y la microbiota intestinal y, por extensión, la cutánea (eje intestino-piel). Por ejemplo, *Bifidobacterium lactis* en cápsulas para acné.

Los probióticos tienen una actividad inhibitoria hacia especies bacterianas patógenas a través de numerosos mecanismos de competencia ecológica. Se han demostrado que algunas cepas concretas de *Lactobacillus*, en particular *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, son elaboradoras de bacteriocinas tales como la lacticina (26). Estas bacteriocinas son péptidos antimicrobianos de bajo peso molecular y presentan una actividad selectiva hacia microorganismos tal que *Staphylococcus aureus* y *Cutibacterium acnes*, a través de los siguientes tres mecanismos:

1. Alteraciones estructurales de la permeabilidad de las membranas bacterianas.
2. Interferencia con los procesos celulares esenciales para la replicación celular.
3. Competencia por los sitios de adhesión en el estrato córneo.

Por otra parte, los probióticos también son buenos competidores con respecto a nutrientes y nichos ecológicos, creando así un microambiente que favorece su existencia y la aparición de microorganismos patógenos. La exclusión

competitiva también adquiere un carácter más relevante en la presencia de algunas condiciones como el acné vulgar, donde se ha podido comprobar que ciertas cepas probióticas son capaces de desplazar a *C. acnes* de forma eficiente en los espacios ocupados dentro de los folículos pilosebáceos.

La capacidad de los probióticos para estimular las vías involucradas en la síntesis de los componentes necesarios para mantener la estructura y la función de la epidermis. Entre los efectos provocados por los probióticos podemos destacar la síntesis de ceramidas incluyendo hasta un 40% de mejora en la producción de estos lípidos intercelulares, lo cual contribuye a una mejora de la cohesión del estrato córneo y a una reducción de la pérdida transepidérmica de agua tal como la inducción de la producción de péptidos antimicrobianos.

Los probióticos inducen la expresión de β -defensinas humanas (en especial hBD-2 y hBD-3) por los queratinocitos, lo que intensifica la actuación de los mecanismos de defensa innata anticontagiosa frente a patógenos cutáneos.

Los probióticos gestionan la expresión de proteínas estructurales como las claudinas y las ocludinas, elementos imprescindibles para el mantenimiento de la función barrera epidérmica.

La interacción entre los probióticos y el sistema inmunológico cutáneo es especialmente importante en el manejo de las enfermedades inflamatorias cutáneas como es el caso de la dermatitis atópica (37). Se han destacado los siguientes mecanismos inmunomoduladores regulando el perfil citoquínico. Aumento significativo de las concentraciones de IL-10 (citocina antiinflamatoria) y a la vez reducción de las concentraciones de IL-4 e IL-17 (citocinas proinflamatorias) lo que permite reequilibrar la respuesta Th2 habitual en el caso de la dermatitis atópica.

Aplicaciones clínicas en dermatitis atópica se han demostrado las cepas probióticas con más evidencia científica en el manejo de la dermatitis atópica y que han sido descritas en ensayos clínicos controlados como *Lactobacillus rhamnosus* HN001: Ensayos clínicos controlados han evidenciado una

reducción del 32,5% en la puntuación SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) tras 12 semanas de seguimiento, una disminución del 44% en la necesidad de usar corticoides de aplicación tópica y *Bifidobacterium breve* M-16V cuya eficacia ha sido evidenciada mediante una mejoría clínica en xerosis y prurito, una restauración de la diversidad microbiana de la piel y también por una reducción de la colonización por *S. aureus* en los pliegues de la piel (37) (38).

Se han confirmado la existencia de cepas probióticas que se han demostrado en la literatura como eficaces en el tratamiento del acné vulgar, como son las cepas de *Lactobacillus delbrueckii* y *Lactobacillus acidophilus* ambas con importantes efectos terapéuticos documentados. La evidencia científica demuestra que la combinación de probióticos por vía oral y tratamientos convencionales (medicamentos tópicos con retinoides) pueda dar lugar a una disminución del 40% de las lesiones cutáneas inflamatorias de forma clínicamente significativa (39).

Los mecanismos fisiopatológicos que explican este hallazgo son, principalmente, la inhibición de la vía de señalización NF- κ B, que da lugar a una disminución de la producción de mediadores proinflamatorios como TNF- α e IL-8, y la modulación de la relación funcional entre sebocitos y queratinocitos.

Las formulaciones tópicas que contienen cepas de *Lactobacillus spp.* han demostrado tener una actividad importante frente a las biopelículas bacterianas típicas del acné. Este efecto se basa principalmente en la producción de ácido láctico, un metabolito el cual, además de degradar la matriz extracelular de *Cutibacterium acnes*, también es capaz de inhibir la formación de biopelículas en los folículos pilosebáceos (40). De esta manera, los probióticos podrían ser considerados coadyuvantes eficaces en el tratamiento del acné vulgar, ofreciendo un enfoque novedoso que combina actividad antimicrobiana con propiedades antiinflamatorias.

La evidencia científica actual sugiere que estos efectos terapéuticos resulten potencializados cuando la intervención probiótica se inicia en las etapas iniciales de la enfermedad y se mantiene durante periodos prolongados (mínimo 8-12 semanas). Se han puesto de relieve que estas cepas probióticas

son fundamentales no solo para modificar la composición del microbioma de la piel, sino que además parecen modificar la expresión génica de los queratinocitos, lo que sugiere la existencia de mecanismos epigenéticos adicionales que confirman su acción terapéutica (38).

Pasando a la discusión, los resultados de este trabajo confirman que existe una conexión estrecha entre el microbioma cutáneo y algunas patologías de orden dermatológico como la dermatitis atópica, el acné, la psoriasis o la alopecia areata. Los resultados demuestran que la disbiosis microbiana altera la homeostasis de la piel, por lo que resulta evidente que hay que preservar ese equilibrio para mantener la salud de la piel.

Uno de los resultados más relevantes lo constituyó el hecho de que se obtuvo una relación entre la dermatitis atópica (DA) y la colonización por *Staphylococcus aureus*, la cual se encuentra relacionada con una disminución de la diversidad microbiana y una pérdida de la función barrera de la piel. Estudios como Nakatsuji et al. (36) Y Myles et al. (20), muestran cómo la aplicación de dicho tipo de bacterias comensales de la piel tales como *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus hominis*, resultan ser suficientes para inhibir el crecimiento de *S. aureus* así como también para ellos mejorar el estado de la DA. Esto apoya la hipótesis de que la bacterioterapia y/o probióticos tópicos podrían ser vías de tratamiento que se podrían utilizar para restaurar el equilibrio microbiano en pacientes con DA.

En el caso del acné, se muestra que la pérdida en la diversidad de cepas de *Cutibacterium acnes*, antes que la simple presencia, es un aspecto determinante en la patogénesis de esta enfermedad. A su vez, se ha demostrado que *S. epidermidis* podría ser un antagonista natural de *C. acnes* gracias a la producción de las propias sustancias antimicrobianas que tienden a reducir la inflamación. Por lo tanto, es razonable suponer que las estrategias de intervención para modular la composición del microbioma; por ejemplo, mediante el uso de probióticos orales o tópicos, podrían complementar los tratamientos convencionales de acné, tal como han indicado Jung et al. (39), o bien Mayslich et al. (40).

Otra cuestión a tratar es que, al igual que la psoriasis, la alopecia areata presenta también un microbioma alterado. En psoriasis, la colonización por *S. aureus* y por parte de *Streptococcus pyogenes* parece inducir a una respuesta inflamatoria mediada por las células T helper 17, y en alopecia areata, el folículo piloso con disbiosis podría ser la causa de la pérdida del privilegio inmunológico. Estos datos suponen nuevas líneas de investigación para la búsqueda de nuevas opciones de tratamiento basadas en el microbioma, como el trasplante de microbiota fecal o la aplicación de metabolitos microbianos.

No obstante, a pesar de los logros obtenidos, presentan limitaciones. Por ejemplo, no se ha determinado si los cambios que se producen en el microbioma son causa de las enfermedades de la piel o si la presencia de estas es consecuencia en el microbioma. Además, la eficacia de las intervenciones como la bacterioterapia o los probióticos no sólo depende de cada intervención del microbioma de forma individual, sino también de la enfermedad en concreto, siendo necesaria más investigación para estandarizar protocolos y determinar las cepas que den lugar a acciones eficaces.

6. CONCLUSIONES

Con todo lo anteriormente expuesto, después la realización de esta revisión bibliográfica se han podido establecer las siguientes conclusiones:

- Existe una relación entre el microbioma cutáneo y distintas enfermedades dermatológicas, como la dermatitis atópica, el acné, la psoriasis o la alopecia areata.
- La disbiosis del microbioma cutáneo influye negativamente en la homeostasis de la piel y en su función barrera.
- Las intervenciones en el microbioma a través de la bacterioterapia, el trasplante de microbiota cutánea o el uso de probióticos (o incluso prebióticos) pueden modular favorablemente la composición microbiana, constituyendo nuevas alternativas terapéuticas. No obstante, los retos

persisten en numerosos aspectos como la estandarización de protocolos, o si los cambios en el microbioma son la causa o la consecuencia de la enfermedad.

- El microbioma cutáneo constituye un área de interés es prometedor para el diseño de tratamientos personalizados en dermatología. En el futuro se deben optimizar las intervenciones modulando el microbioma para mejorar la salud de la piel.

7. Bibliografía

1. Pérez-Sánchez A, Barrajón-Catalán E, Herranz-López M, Micol V. Nutraceuticals for skin care: A comprehensive review of human clinical studies. *Nutrients* [Internet]. 2018;10(4):403. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu10040403>
2. Capas de la epidermis [Internet]. Labster.com. [citado el 25 de julio de 2025]. Disponible en: https://theory.labster.com/es/epidermis_layers/
3. Collège des enseignants en dermatologie de France, rédacteur. Revêtement cutané. 2020;3–28.
4. Callewaert C, Ravard Helffer K, Lebaron P. Skin Microbiome and its Interplay with the Environment. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2020;21(Suppl 1):4–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-020-00551-x>
5. Wohlrab J, Gebert A, Neubert R. Lipids in the Skin and pH. En: pH of the Skin: Issues and Challenges. Karger;
6. Proksch E. pH in nature, humans and skin. *J Dermatol* [Internet]. 2018;45(9):1044–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.14489>
7. Gunnarsson M, Mojumdar EH, Topgaard D, Sparr E. Extraction of natural moisturizing factor from the stratum corneum and its implication on skin molecular mobility. *J Colloid Interface Sci* [Internet]. 2021;604:480–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcis.2021.07.012>
8. Shah A. Novel Coronavirus-induced NLRP3 inflammasome activation: A potential drug target in the treatment of COVID-19. *Front Immunol* [Internet]. 2020;11:1021. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01021>
9. Lovászi M, Szegedi A, Zouboulis CC, Törőcsik D. Sebaceous-immunobiology is orchestrated by sebum lipids. *Dermatoendocrinol* [Internet]. 2017;9(1):e1375636. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/19381980.2017.1375636>

10. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(3):143-55.
11. Agak GW, Kao S, Ouyang K, Qin M, Moon D, Butt A, et al. *Propionibacterium acnes* induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D. *J Invest Dermatol*. 2021;141(4):827-36. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.08.017>.
12. Romanovsky AA. Skin temperature: its role in thermoregulation. *Temperature (Austin)*. 2019;6(3):211-9.
13. Dreno B, Martin R, Moyal D, Henley JB, Khammari A, Seité S. Skin microbiome and acne vulgaris: Staphylococcus, a new actor in acne. *Exp Dermatol* [Internet]. 2017;26(9):798–803. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/exd.13296>
14. Carmona-Cruz S, Orozco-Covarrubias L, Sáez-de-Ocariz M. The human skin microbiome in selected cutaneous diseases. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2022;12:834135. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2022.834135>
15. Lee H-J, Kim M. Skin barrier function and the microbiome. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022;23(21):13071. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms232113071>
16. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):345-60.
17. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018;4(1):1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>
18. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* [Internet]. 2012;22(5):850–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/gr.131029.111>
19. Zhang E, Tanaka T, Tajima M, Tsuboi R, Nishikawa A, Sugita T. Characterization of the skin fungal microbiota in patients with atopic dermatitis and in healthy subjects: Skin fungal microbiota & atopic dermatitis. *Microbiol Immunol* [Internet]. 2011;55(9):625–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1348-0421.2011.00364.x>
20. Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, Moore IN, Kieh MD, Williams KW, et al. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight* [Internet]. 2018;3(9). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.120608>
21. Imdermatologico.com. [citado el 25 de julio de 2025]. Disponible en: <https://imdermatologico.com/blogimd/tratamientos-capilares/la-dermatitis-seborreica/>
22. Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, Bassukas ID, Velegraki A. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2012;25(1):106–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00021-11>

23. Sparber F, LeibundGut-Landmann S. Host responses to *Malassezia* spp. in the mammalian skin. *Front Immunol*. 2019;10:729. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00729>.
24. La alopecia areata: causas, síntomas y tratamiento [Internet]. Ginkgo Store. [fecha de acceso: AAAA-MM-DD]. Disponible en: <https://www.ginkgostore.com/blog/la-alopecia-areata/>
25. Pratt CH, King LE, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17011. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.11>.
26. Polak-Witka K, Rudnicka L, Blume-Peytavi U, Vogt A. The role of the microbiome in scalp hair follicle biology and disease. *Exp Dermatol* [Internet]. 2020;29(3):286–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/exd.13935>
27. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet* [Internet]. 2015;386(9997):983–94. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61909-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61909-7)
28. Gaitanis G, Velegraki A, Mayser P, Bassukas ID. Skin diseases associated with *Malassezia* yeasts: Facts and controversies. *Clin Dermatol* [Internet]. 2013;31(4):455–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.01.012>
29. Dréno B. Microbiome in healthy skin and acne. *Journal of the European Academy of Dermatology*. 2020;34(S2):12–23.
30. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris: Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol* [Internet]. 2013;168(3):474–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12149>
31. Reynoso-García J, Miranda-Santiago AE, Meléndez-Vázquez NM, Acosta-Pagán K, Sánchez-Rosado M, Díaz-Rivera J, et al. A complete guide to human microbiomes: Body niches, transmission, development, dysbiosis, and restoration. *Front Syst Biol* [Internet]. 2022;2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fsysb.2022.951403>
32. Chan AA, Flores EA, Navarrete M, Phan Tran D, Lee DJ, Miller LG. The effect of systemic antibiotics for suppurative skin and soft tissue infections on the skin microbiome. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2022;9(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofac141>
33. Olunoiki E, Rehner J, Bischoff M, Koshel E, Vogt T, Reichrath J, et al. Characteristics of the skin microbiome in selected dermatological conditions: A narrative review. *Life (Basel)* [Internet]. 2022;12(9):1420. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/life12091420>
34. Zhu Y, Yu X, Cheng G. Human skin bacterial microbiota homeostasis: A delicate balance between health and disease. *mLife* [Internet]. 2023;2(2):107–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mlf2.12064>
35. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):244–53.
36. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against

- Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis. Sci Transl Med [Internet]. 2017;9(378). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4680>
37. Navarro-López V, Núñez-Delegido E, Ruzafa-Costas B, Sánchez-Pellicer P, Perán-Mesa S, Agüera-Santos J. Probiotics in the therapeutic arsenal of dermatologists. Microorganisms. 2021;9(7):1513.
 38. Woo TE, Sibley CD, Park H, Surette MG, Rabin HR, Storey DG. Oral probiotics for atopic dermatitis: a systematic review. JAMA Dermatol. 2020;156(2):178-87. doi:10.1001/jamadermatol.2019.4094
 39. Jung GW, Tse JE, Guiha I, Rao J. Probiotics for acne vulgaris: a randomized controlled trial. Dermatology. 2021;237(3):433-40. doi:10.1159/000511932.
 40. Mayslich C, Grange PA, Dupin N. *Cutibacterium acnes* biofilm formation and its susceptibility to epidermicin NI01. Anaerobe. 2023;79:102672. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2022.102672>.

