

# La revolución del microbioma y las enfermedades cutáneas.

## Artículo de revisión

### The Microbiome Revolution and Cutaneous Diseases. Review Article

Mariana Maza Morales,<sup>1</sup> Marian Kristalia Rivas Calderón<sup>1</sup> y Maria Teresa García Romero<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residente de Dermatología Pediátrica

<sup>2</sup> Médico adscrito, Servicio de Dermatología Pediátrica  
Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

#### RESUMEN

El cuerpo humano se encuentra colonizado por un gran número y variedad de microorganismos que, junto con sus genomas y sus interacciones con el huésped, conforman lo que conocemos como el microbioma humano.

En los últimos años ha crecido el interés acerca del microbioma humano, y el campo de la dermatología no ha sido la excepción. Diferentes estudios han demostrado que las modificaciones en el microbioma cutáneo y gastrointestinal tienen un papel relevante en la fisiopatología de diferentes enfermedades cutáneas. Una mejor caracterización del microbioma y su interacción con el sistema inmune nos permitiría tener un mayor entendimiento de estas patologías e, incluso, la oportunidad de emplear nuevas modalidades terapéuticas.

Esta revisión se centra en los conocimientos más recientes sobre el microbioma cutáneo y gastrointestinal, y su participación en los mecanismos patogénicos de diferentes enfermedades cutáneas. Además, analizamos la evidencia sobre el potencial terapéutico de la modificación del microbioma mediante el uso de probióticos y prebióticos en dermatología.

**PALABRAS CLAVE:** *microbioma, microbiota, piel, dermatología.*

#### ABSTRACT

The human body is colonized by a great number and variety of microorganisms which, together with their genomes and interactions with the host, make up what we know as the human microbiome.

In recent years, interest in the role of the human microbiome in the development of different diseases has grown, and the field of dermatology is no exception. Different studies have shown that modifications in the cutaneous and gastrointestinal microbiome play a role in the pathogenesis of different cutaneous diseases. A better characterization of the human microbiome and its interaction with the immune system may allow deeper understanding of these pathologies, and even the opportunity to create new therapeutic modalities.

This review focuses on the most recent knowledge about the gastrointestinal and skin microbiome and their participation in pathogenic mechanisms of different skin conditions, in addition to analyzing the evidence about the therapeutic potential of modifying the microbiome through the use of probiotics and prebiotics in dermatology.

**KEYWORDS:** *microbiome, microbiota, skin, dermatology.*

#### Generalidades

Los seres humanos nos encontramos colonizados por más de 100 trillones de microorganismos, y se han identificado al menos 20 millones de genes microbianos. Esta colonización inicia desde el nacimiento, y es esencial para el establecimiento de la tolerancia inmune.<sup>1,2</sup> La mayoría de estos microorganismos se comportan como comensales, estableciendo una relación simbiótica con el ser humano.

Se define como microbioma al conjunto de comunidades de microorganismos o microbiota (bacterias, hongos, virus, bacteriófagos, protozoos y arqueas), sus genomas y su interacción con un individuo o el medio ambiente en el que se encuentran. En el cuerpo humano, estos microorganismos suelen encontrarse principalmente en la piel y en las mucosas de cavidades expuestas al exterior (tracto gastrointestinal, sistema genitourinario y respira-

#### CORRESPONDENCIA

Maria Teresa García Romero ■ teregarro@gmail.com ■ Tel. 5510840900 ext. 2034  
Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Dermatología, Insurgentes Sur 3700 c, Col. Insurgentes Cuicuilco, CDMX 04530.

torio), y son necesarios para mantener la homeostasis, por lo que al verse alterados (disbiosis) pueden contribuir al desarrollo de diferentes enfermedades<sup>3,4</sup> (figura 1).

La composición del microbioma en los seres humanos es única, y a su vez variable, por lo que resulta difícil definir de forma exacta un único microbioma, o microbioma “normal”. Sin embargo, es posible establecer o identificar de forma general, mediante tecnología de secuenciación de nueva generación, el microbioma saludable que se encuentra más frecuentemente en los individuos, y de la misma manera, sus alteraciones en diferentes enfermedades.<sup>5,6</sup>

Desde hace tiempo se tiene conocimiento sobre la estrecha relación entre el sistema gastrointestinal y la piel (eje gastrointestinal-cutáneo). Esto se ve reflejado en la coexistencia de comorbilidades gastrointestinales en diferentes enfermedades cutáneas, el sobrecrecimiento de microbiota patógena en la exacerbación de las dermatosis, e incluso en la mejoría de las manifestaciones cutáneas al reestablecer la microbiota gastrointestinal con el uso de probióticos, prebióticos y trasplante fecal.<sup>3,7</sup> Debido a esto, el entendimiento tanto del microbioma cutáneo como del gastrointestinal es esencial para una mejor comprensión de los mecanismos relacionados con la fisiopatología de diferentes enfermedades cutáneas.

*Métodos de estudio del microbioma*

Antes de la revolución metagenómica de los últimos años, los métodos tradicionales para el estudio del microbioma

se basaban en cultivos, con sus consecuentes limitaciones. Recientemente se han desarrollado métodos mucho más específicos y exactos mediante la identificación del material genético de diferentes géneros y especies. Entre los métodos utilizados para el análisis del microbioma destacan estudios moleculares como la secuenciación del genoma completo (WGS) o métodos exclusivos de diferentes comunidades microbianas, como secuenciación del ARN ribosomal 16S para bacterias, ARN ribosomal 18S o espaciador transcrito interno (ITS) para hongos, así como secuenciación de ADN de partículas tipo virales (VLP) para virus.<sup>6,8,9</sup> Para la obtención de la muestra se pueden utilizar tres técnicas: superficial, del compartimiento folicular y mediante biopsia por sacabocados (figura 2).

*Microbioma gastrointestinal*

La microbiota gastrointestinal varía dependiendo de cada región anatómica (tabla 1). Hablando específicamente de las bacterias, los filos Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria contribuyen en casi 98% a la composición de la microbiota gastrointestinal.<sup>10</sup> La colonización del tracto gastrointestinal inicia con el

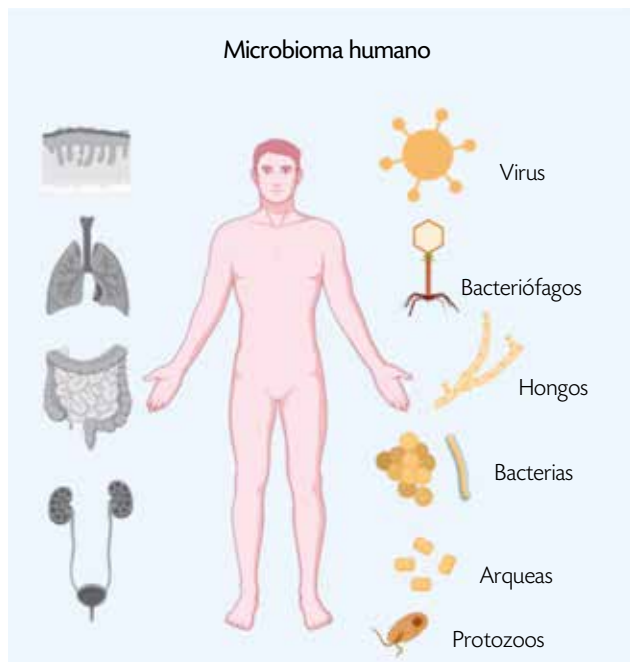


Figura 1. Microbioma humano.

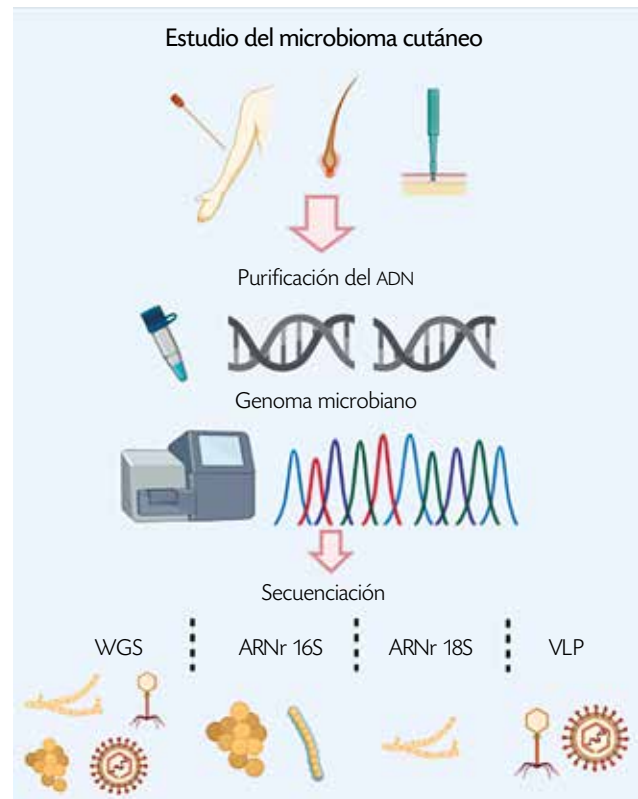


Figura 2. Técnicas de secuenciación de nueva generación (WGS = secuenciación del genoma completo, ARNr 16S = subunidad 16s del ácido ribonucleico ribosomal, ARNr 18S = subunidad 18s del ácido ribonucleico ribosomal, VLP = partículas similares a virus).<sup>6,8,9</sup>

**Tabla 1.** Microbiota del tracto gastrointestinal según la región anatómica.<sup>1</sup>

LOCALIZACIÓN	FILOS Y GÉNEROS
Cavidad oral	Firmicutes Proteobacteria Bacteroidetes Actinobacteria Fusobacteria
Estómago	Actinobacteria <i>Helicobacter</i> spp.
Intestino delgado	<i>Lactobacillus</i> spp. Firmicutes Bacteroidetes
Intestino grueso	Firmicutes Bacteroidetes

nacimiento cuando el neonato es expuesto a la microbiota materna (género *Bacteroides*, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*; especies como *Escherichia coli* en caso de recién nacidos obtenidos por vía vaginal, y *Staphylococcus* spp. y *Clostridium* spp. en recién nacidos obtenidos por vía abdominal). Inicialmente ésta se mantiene inestable, y alrededor de los dos a cuatro años se estabiliza y se vuelve similar a la microbiota del adulto.<sup>11</sup>

El componente viral del microbioma gastrointestinal se ha estudiado menos, y las herramientas para su detección son más limitadas, se estima que sólo se ha secuenciado el 1% del viroma. El ADN y ARN viral son por lo menos equivalentes o mayores en número a las células bacterianas, e incluyen virus que infectan células eucariotas, retrovirus endógenos, virus de bacterias (bacteriófagos) y arqueas. Las comunidades virales dentro del intestino humano se indican en la tabla 2. La interacción

**Tabla 2.** Comunidades virales dentro del intestino humano<sup>12</sup>

Bacteriófagos intestinales La mayoría son fagos con ADN de doble cadena y cadena simple	Myoviridae, Podoviridae, Siphoviridae, Inoviridae, Microviridae
Virus ADN	Adenoviridae, Herpesviridae, Iridoviridae, Marseilleviridae, Mimiviridae, Papillomaviridae, Polyomaviridae, Poxviridae, Anelloviridae, Circoviridae
Virus ARN	Picomaviridae, Reoviridae, Caliciviridae, Astroviridae, Virgaviridae, Picornaviridae, Retroviridae, Togaviridae

entre virus y bacterias resalta la complejidad a considerar en términos de homeostasis entre el huésped-microbios.<sup>12</sup>

La composición de la microbiota gastrointestinal tiene un papel importante tanto en las funciones metabólicas como inmunológicas del huésped. Los componentes inmunológicos del sistema gastrointestinal se pueden dividir en tres partes: la barrera intestinal, la lámina propia y el tejido linfoide asociado al intestino (GALT), siendo en este último donde la microbiota gastrointestinal es crucial para la protección contra la colonización por agentes patógenos. La adecuada interacción de la 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 la IgA, e incluso la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que contribuyen a la modulación de las células T reguladoras.<sup>3,10,11,13</sup>

Un desequilibrio en los mecanismos de defensa gastrointestinal, anomalías anatómicas y/o fisiológicas pueden dar lugar a un incremento en el número de bacterias, típicas o atípicas, que cuando se encuentra por arriba de 10<sup>5</sup> CFU/mL se define como sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO).<sup>3</sup>

Se han descrito diferentes factores (dietéticos, consumo de alcohol, antibióticos, edad, sexo, genética, inmunodeficiencias) que pueden propiciar la disbiosis GI y participar en los mecanismos patogénicos de diferentes enfermedades como la obesidad, síndrome metabólico, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino irritable, enfermedad celiaca, enfermedad cardiovascular, renal, alergias, enfermedades cutáneas, cáncer, entre otras.<sup>35-10,11</sup>

### Microbioma cutáneo

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano y funciona como la primera línea de defensa contra agentes externos, por lo que está expuesta a una mayor colonización por diversos microorganismos. Se estima que aproximadamente un millón de bacterias y cientos de especies distintas habitan en cada cm<sup>2</sup> de la piel, localizándose desde la superficie cutánea y el folículo piloso hasta la dermis profunda.<sup>6,8</sup>

Esta diversa población de microorganismos se incluye principalmente en cuatro filos: Actinobacteria (51.8%), Firmicutes (24.4%), Proteobacteria (16.5%) y Bacteroidetes (6.3%), y al igual que el microbioma de otros sitios anatómicos, ésta varía según la localización, edad, sexo, estado de salud y otros factores externos (clima, exposición UV). Las áreas seboreicas del cuerpo tienen predominio

del filo Actinobacteria y hongos como *Malassezia* spp.; las áreas secas, por el filo Proteobacteria; y las áreas húmedas, por los filos Firmicutes, Actinobacterias y Proteobacteria<sup>2,5,6,8</sup> (figura 3).

Los virus también representan una parte significativa de la flora cutánea, en sitios específicos y que varían por oclusión, presencia de sebo o humedad. Las variaciones intrapersonales anatómicas e interpersonales juegan un papel importante en la composición de la comunidad viral, más que la variación temporal intrapersonal, lo que apoya la idea de poblaciones comensales persistentes y no de virus diferentes transitorios adquiridos del ambiente.<sup>8</sup>

El componente predominante de ADN de doble cadena viral obtenido por secuenciación pertenece al orden Caudovirales (bacteriófagos con cola), la mayoría no se logran clasificar en una familia (fagos no clasificados), pero algunos filos como Myoviridae y Siphoviridae se han identificado (fagos de cepas de *Staphylococcus* spp.). Además, se detecta gran variabilidad de virus ADN que infectan células eucariotas, como familias de Polyomaviridae, Papillomaviridae y Circoviridae.<sup>9</sup>

Los virus residentes pueden actuar protegiendo nuestra piel de otras bacterias, hongos o virus patógenos de manera directa (fagos) o indirecta (al mantener la eficiencia de las células de sistema inmune celular). El papel biológico de la microbiota viral en la piel sana es mayormente hipotético y ha sido menos estudiado que la contraparte bacteriana. La influencia de las variaciones de la flora viral en la homeostasis y alteraciones de la piel es

un tema importante para considerar en estudios futuros.<sup>14</sup>

Se cree que el establecimiento del microbioma cutáneo inicia incluso desde la vida intrauterina, y esta exposición temprana a la 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 la microbiota. Entre los factores que intervienen en la composición de la microbiota cutánea en los recién nacidos se encuentran: la vía de nacimiento, edad gestacional, salud materna y el vórnix caseoso.<sup>2,4,6,15</sup>

En cuanto a la vía de nacimiento, se conoce que los recién nacidos obtenidos por vía abdominal se colonizan predominantemente por los géneros *Staphylococcus* y *Streptococcus*; y los obtenidos por vía vaginal por el género *Lactobacillus* y especie *C. albicans*. La edad gestacional menor de 37 semanas se asocia a un menor número de géneros bacterianos comparado con los recién nacidos de término. Con respecto a la salud materna, se han estudiado diferentes factores como la dieta, el uso de antibióticos y estrés. El vórnix caseoso también juega un papel importante al realizar una inhibición selectiva de los microorganismos cutáneos y propiciando el desarrollo del manto ácido.<sup>6,15</sup> Las diferencias entre la composición de la microbiota cutánea según el grupo etario se muestran en la figura 4.

Múltiples estudios recientes han analizado el papel del microbioma cutáneo y gastrointestinal en las distintas enfermedades dermatológicas, explorando de igual for-

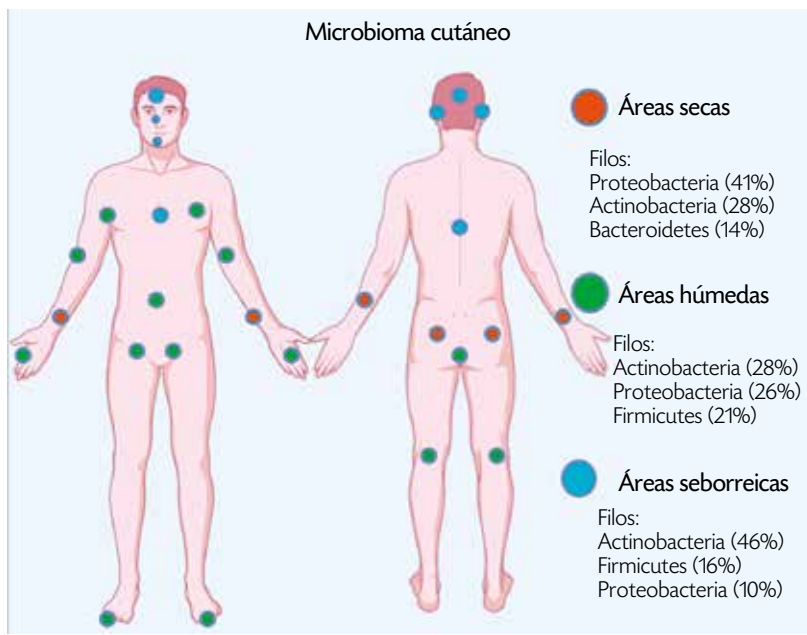


Figura 3. Composición del microbioma cutáneo según la localización anatómica.<sup>8</sup>

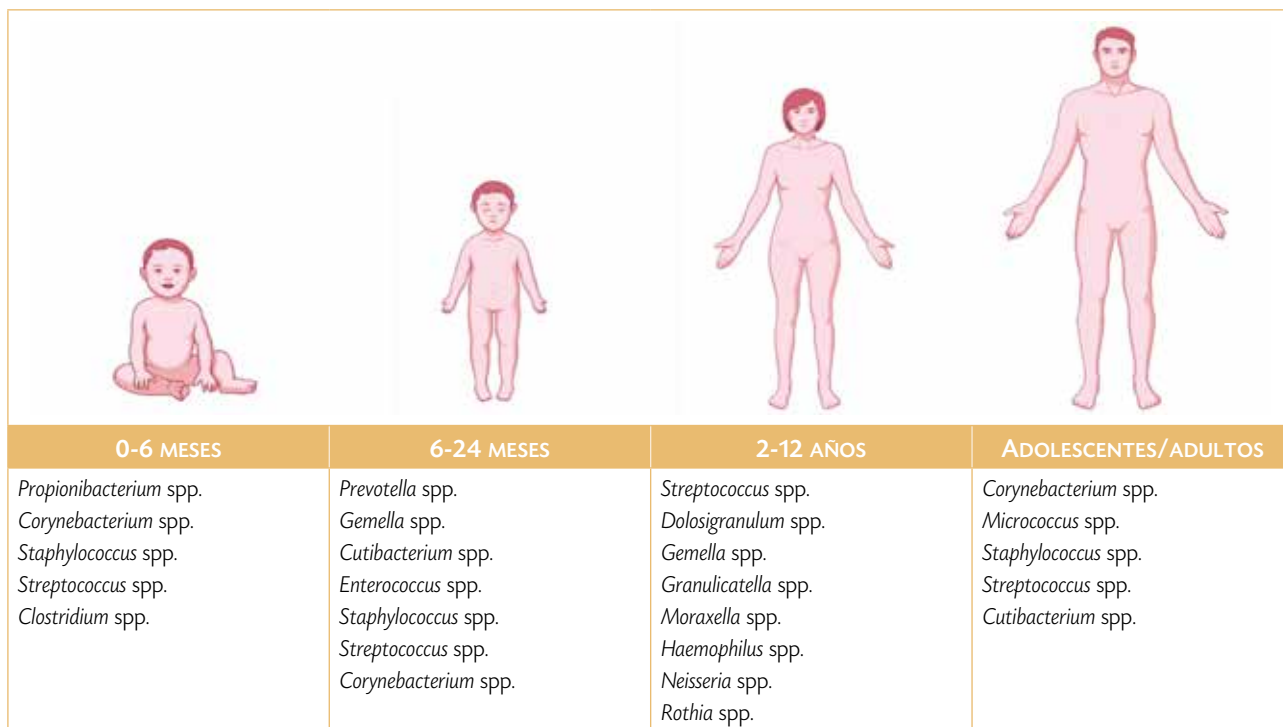


Figura 4. Diferencias en la composición de la microbiota cutánea según la edad.<sup>6,15</sup>

ma su potencial terapéutico. A continuación resumimos los conocimientos actuales sobre el papel de microbioma cutáneo en estas enfermedades.

### Papel del microbioma en diferentes enfermedades dermatológicas

#### Dermatitis atópica

La dermatitis atópica (DA) es la enfermedad cutánea inflamatoria más común en niños, con una prevalencia de hasta 20%. Su fisiopatología es compleja, resultado de la interacción entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales.<sup>16</sup> De manera notable, la incidencia de DA es más alta en países industrializados, y se sugiere que una higiene excesiva puede impedir que el cuerpo produzca respuestas inmunes beneficiosas ante diversos patógenos.

Kennedy y colaboradores estudiaron el microbioma en la infancia temprana, encontraron que los lactantes con mayor colonización de *Staphylococcus* spp. a los dos meses eran menos propensos a ser diagnosticados con DA a los 12 meses. Lo anterior sugiere que la exposición temprana a *Staphylococcus* spp. ayuda a la modulación del sistema inmune.<sup>17</sup>

Existen numerosos estudios que exploran el papel del microbioma cutáneo en la DA. A diferencia de una piel normal, en donde la diversidad del microbioma es alta

con predominio de *Cutibacterium acnes* (previamente llamada *Propionibacterium acnes*) y *Staphylococcus epidermidis*; en la DA la diversidad está reducida y muestra un predominio de *Staphylococcus aureus*, lo cual se asocia a mayor severidad de la enfermedad. Esta diversidad se reestablece y la abundancia de *S. aureus* disminuye conforme los pacientes reciben tratamiento y la severidad de la DA mejora.<sup>18</sup>

Como se sabe, aun cuando estos pacientes presentan inflamación cutánea excesiva, tienen una capacidad disminuida de expresar ciertos péptidos antimicrobianos (PAMs) como catelicidinas y  $\beta$ -defensinas, lo cual resulta en la inhabilidad de la piel para resistirse al crecimiento de patógenos como *S. aureus*.<sup>19,20</sup>

Aunque históricamente se ha usado el tratamiento con antimicrobianos con el fin de erradicar *S. aureus*, esto a largo plazo no es posible y la recolonización se observa de cuatro a ocho semanas después del tratamiento, probablemente por la ubicuidad de este organismo en la piel.<sup>21</sup>

Cau y colaboradores refieren que, aunque *S. epidermidis* se ha considerado un factor clave del microbioma en la piel sana con múltiples beneficios como protección contra la colonización de *S. aureus*, también es un patógeno oportunista, y su sobrecrecimiento puede conducir a daño e inflamación cutánea a través de la secreción de proteasa de cisteína A (EcpA) al degradar la desmogleína-1 y péptido antimicrobiano catelicidina LL-37.<sup>22</sup>



En cuanto al microbioma intestinal, una menor diversidad en las primeras semanas de vida se asocia a mayor riesgo de desarrollar DA. Las intervenciones que mejoran la diversidad microbiana mediante el uso de probióticos, prebióticos o simbióticos podrían prevenir la aparición de DA en niños con alto riesgo.<sup>23-25</sup>

En estudios comparativos del microbioma gastrointestinal en pacientes con DA e individuos sanos, se identificaron como comunidades bacterianas relacionadas con DA a los géneros: *Escherichia*, *Shigella*, *Veillonella*, *Faecalibacterium*, *Lachnospiraceae incertae sedis* y *Clostridium XIVa*. Diversas especies como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Ruminococcus gnavus*, conocidas por su asociación con atopía o inflamación, se encuentran aumentadas en pacientes con DA; por el contrario, *Bacteroides fragilis* y *Streptococcus salivarius*, con propiedades antiinflamatorias, fueron menos abundantes.<sup>26</sup>

### Acné vulgar

El acné es un trastorno de la unidad pilosebácea que afecta característicamente a los adolescentes con una frecuencia de hasta 85%.<sup>27</sup> Existen cuatro factores patogénicos: 1) hiperqueratinización folicular, 2) incremento en la producción de sebo, 3) colonización por *Cutibacterium acnes* y 4) activación de la cascada inflamatoria.

*C. acnes* es un bacilo anaerobio/microaerófilo gram positivo que forma parte de la flora normal de la piel. Su relación con el acné está ampliamente descrita y diversos estudios han demostrado que no existe diferencia cuantitativa, pero sí cualitativa, de *C. acnes* en pacientes con acné en comparación con individuos sanos. Existen seis filotipos de *C. acnes*: IA1, IA2, IB, II, III. En los pacientes con acné existe una pérdida en la diversidad, con predominio del subgrupo IA1.<sup>28</sup>

Esta bacteria es conocida porque desencadena la liberación de citocinas proinflamatorias al unirse a receptores tipo Toll (TLR-2) que activan los inflamosomas NLRP3 y caspasa-1, conduciendo a la secreción de citocinas como interleucina-1 $\beta$ , diferenciación de células T y reclutamiento de linfocitos y neutrófilos a las lesiones de acné. La activación de TLR-2 también estimula la liberación de IL-1 $\alpha$ , que juega un papel en la comedogénesis al estimular la proliferación de queratinocitos.<sup>2,29</sup> *C. acnes* tiene la capacidad de formar biofilms o biopelículas, conglomerados de células bacterianas embebidas en una matriz extracelular de polisacáridos, formando así una barrera protectora y, por tanto, mayor virulencia y resistencia a tratamientos antimicrobianos. Además, también incrementa la expresión y actividad de la lipasa exógena, implicada en una mayor respuesta inflamatoria.<sup>28,30</sup>

Los antibióticos, como las tetraciclinas, con frecuencia son la primera elección en acné moderado-grave por su habilidad para suprimir el crecimiento de *C. acnes* y controlar la inflamación al disminuir la producción de enzimas como la lipasa. Sin embargo, la actividad antimicrobiana de amplio espectro altera también la microbiota cutánea que podría ser beneficiosa.

El factor de virulencia CAMP (Christie-Atkins-Munch-Petersen) del *C. acnes* actúa como una toxina formadora de poros, y es primordial en la citotoxicidad y amplificación de la inflamación en el acné. Actualmente se encuentra en investigación la creación de una vacuna para el acné, con el fin de crear inmunidad contra el factor CAMP, que en modelos *ex vivo* ha resultado en disminución en el crecimiento de *C. acnes* y citocinas proinflamatorias (IL-8 e IL-1 $\beta$ ).<sup>31</sup>

En los últimos años se ha encontrado que *S. epidermidis* también tiene un papel en la patogenia del acné. Tanto *S. epidermidis* como *C. acnes* usan glicerol como sustrato para generar diferentes ácidos grasos de cadena corta (AGCC), usados como agentes antimicrobianos para competir entre ellas.<sup>32</sup>

En 2016 Dréno y colaboradores realizaron un estudio de las características de la microbiota en sujetos con acné, encontraron que *Staphylococcus* spp. era el género más abundante, y en cambio *Propionibacteria* spp. sólo representó menos de 2% de las bacterias, lo cual contrasta con otros estudios que refieren que ésta representa más de 30% de la microbiota facial en individuos sanos. Lo anterior contradice observaciones previas en donde no se encontraron diferencias significativas en la densidad de poblaciones de los géneros *Propionibacteria* y *Staphylococcus*.<sup>33,34</sup>

En un estudio del microbioma en pacientes preadolescentes con acné, se encontró que éstos tienen una mayor diversidad de bacterias en comparación con los controles, y las bacterias más abundantes fueron del género *Streptococcus*. Lo anterior se modificaba tras el tratamiento con peróxido de benzoílo, e incluso también con tretinoína, probablemente por efectos en el microambiente cutáneo y no por efecto directo en los microorganismos.<sup>35</sup>

### Rosácea

La rosácea es una enfermedad inflamatoria crónica, que afecta a entre 0.9 y 10% de la población caucásica, y aunque su patogénesis no se ha entendido del todo, existen diversos factores que se han relacionado con ésta, como la activación neurovascular, producción y liberación desregulada de moléculas inflamatorias y sobrecrecimiento de microorganismos que de manera natural habitan la piel.<sup>36,37</sup>

*Demodex folliculorum*, ácaro que vive en las glándulas sebáceas de la piel sana, es uno de los patógenos que se han

relacionado más con la rosácea. Muchos estudios reportan un aumento en la densidad de *D. folliculorum* en estos pacientes, pero su papel en la inducción de la enfermedad no está del todo definido, y actualmente se cree que otros patógenos también están implicados. *D. folliculorum* actúa como vector para bacterias como *Bacillus oleronius*, bacteria gram negativa que potencialmente participa en la patogénesis de la rosácea, ya que estos pacientes muestran reactividad a las proteínas producidas por esta bacteria.<sup>38,39</sup>

Los neutrófilos juegan un papel muy importante en la inflamación asociada a la rosácea, y McMahon y colaboradores confirmaron su activación a través de la vía inositol 1,4,5-trifosfato (IP<sub>3</sub>) tras la exposición a proteínas de *B. oleronius*.<sup>40</sup> Recientemente se relacionó el incremento en la temperatura de la piel de pacientes con rosácea con el crecimiento de *B. oleronius*, así como mayor inflamación.<sup>41</sup>

Incluso se han implicado alteraciones en el microbioma intestinal en la patogénesis de la rosácea.<sup>42,43</sup> *Helicobacter pylori*, bacteria gram negativa, es uno de los microorganismos que se ha relacionado con esta enfermedad; sin embargo, su contribución no es clara y continúa siendo un tema controversial.<sup>44,45</sup>

Se han estudiado las diferencias en el microbioma de pacientes con acné y rosácea, dos enfermedades con características clínicas similares. Los pacientes con rosácea tienen un predominio del filo Actinobacteria, a diferencia del acné en donde predomina el filo Proteobacteria. *Serratia marcescens* y *Cutibacterium acnes* son especies más abundantes en pacientes con rosácea. La abundancia de *C. acnes* en rosácea con pápulas y pústulas inflamatorias es similar a la de pacientes con acné.<sup>46</sup>

Aunque el uso de antibióticos en rosácea se basa principalmente en sus efectos antiinflamatorios, lo mencionado antes sugiere que también el efecto antibacteriano puede jugar un papel importante.<sup>44</sup>

### Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad sistémica inflamatoria, con una prevalencia estimada de 2 a 3%, en donde múltiples estímulos exógenos y endógenos incitan a la disregulación inmune mediada sobre todo por una respuesta de tipo Th17 en sujetos genéticamente predispuestos, lo que desencadena una hiperproliferación epidérmica.<sup>47</sup>

A nivel cutáneo se han identificado los géneros de *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Streptococcus* y *Staphylococcus* como los más comúnmente aislados en pacientes con psoriasis, además se ha sugerido que *S. aureus* es capaz de sobreestimular la respuesta inmune de tipo Th17 contribuyendo con el estado inflamatorio en los pacientes con psoriasis.<sup>48-50</sup> Otros microorganismos con frecuen-

cia encontrados en la piel como los géneros *Candida* y *Malassezia* se han visto relacionados con la exacerbación de la enfermedad.<sup>51</sup>

Existen estudios que mencionan los efectos de algunas terapias sobre el microbioma cutáneo empleadas en la psoriasis. Assarsson y colaboradores encontraron una disminución significativa del filo Firmicutes, y específicamente géneros como *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Fingoldia*, *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Gardnerella*, *Prevotella* y *Clostridium* posterior a la fototerapia con UVB de banda estrecha en los pacientes con mejoría de al menos 75% en el PASI.<sup>52</sup> También se ha reportado que los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con biológicos o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) presentan modificaciones en el microbioma gastrointestinal.<sup>53</sup>

A nivel intestinal, se ha reportado que los pacientes con psoriasis presentan niveles incrementados de los filos Firmicutes, Proteobacteria y disminuidos de Actinobacteria, Bacteroidetes, con una relación Firmicutes/Bacteroides (F/B) elevada, lo que demuestra, además, una correlación positiva entre la relación F/B y la severidad de la enfermedad determinada por el PASI.<sup>52,53</sup>

La psoriasis comúnmente se asocia con afección extracutánea y múltiples comorbilidades, se encuentra relacionada hasta en 11% con enfermedad inflamatoria intestinal, con la que comparte mecanismos etiopatogénicos similares; además de la enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina y la obesidad, las cuales también se han relacionado con la disbiosis gastrointestinal.<sup>35,52,54,55</sup>

### Alopecia areata

La alopecia areata se caracteriza por una pérdida de pelo de tipo no cicatricial. Esta enfermedad tiene un pronóstico impredecible y una prevalencia de aproximadamente el 2%. En cuanto a su etiopatogenia, se han descrito múltiples factores involucrados: genéticos, inmunológicos (pérdida del privilegio inmunitario del folículo piloso y un imbalance celular caracterizado por un aumento de las células Th17 y disminución de las células T reguladoras), y otros como el estrés oxidativo, alteraciones en la vasculatura y la microbiota.<sup>56,57</sup>

Como se mencionó antes, la disbiosis gastrointestinal puede desencadenar los mecanismos patogénicos en diferentes enfermedades debido a su papel en la regulación inmunológica. En el caso de la alopecia areata, se ha encontrado una asociación del microbioma en pacientes con comorbilidades gastrointestinales, como enfermedad inflamatoria intestinal, carcinoma de colon e infección por *Clostridium difficile*, en quienes posterior al trasplante fecal presentaron mejoría de la alopecia areata.<sup>58,59</sup>

Moreno-Arrones y colaboradores analizaron el microbioma intestinal en pacientes con alopecia areata universal, y encontraron un aumento en la presencia de *Holdemania filiformis*, *Erysipelotrichacea* spp., *Lachnospiraceae* spp., *Parabacteroides johnsonii*, *Clostridiales vadin* grupo BB60, *Bacteroides eggertii* y *Parabacteroides distasonis* en comparación con controles sanos, y en un modelo predictivo sobre el conteo bacteriano de *Parabacteroides distasonis* y *Clostridiales vadin* grupo BB60, como biomarcadores de la enfermedad, éste predijo correctamente el estado patológico en el 80% de los pacientes.<sup>57</sup>

Otros factores que se han visto involucrados en la disbiosis gastrointestinal y la presencia de alopecia son la disminución de la vitamina D, la presencia de SIBO, la disminución en la producción de AGCC e incluso se ha relacionado el sobrecrecimiento de *Lactobacillus murinus* en pacientes con alopecia y déficit de biotina.<sup>158</sup>

### Dermatitis seborreica

La dermatitis seborreica es una enfermedad frecuente que se presenta a cualquier edad y que clínicamente tiene un amplio grado de severidad. Se han descrito diferentes factores implicados en la patogenia de la dermatitis seborreica, incluidos susceptibilidad genética del individuo, estado inmunológico, colonización por microorganismos (bacterias y hongos), actividad de las glándulas sebáceas, cambios del pH cutáneo y la integridad de la barrera epidérmica, además de factores endocrinológicos y ambientales.<sup>60</sup>

En cuanto al papel del microbioma cutáneo en la dermatitis seborreica, algunos estudios han identificado que el filo del reino Fungi más comúnmente aislado es Basidiomycota, que incluye el género *Malassezia*, mientras que el filo Ascomycota se aísla con mayor frecuencia en individuos sanos. Además, los cambios en el pH cutáneo crean un ambiente favorable para la proliferación de *S. aureus*, que junto con *Malassezia* spp. propician la inflamación de la piel.<sup>2,61</sup>

En un estudio realizado por Lin y colaboradores se 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 enfermedad.<sup>61</sup>

### Otros

Además de las enfermedades dermatológicas previamente descritas, en la literatura también se han reportado otras condiciones en donde el microbioma potencialmente tiene un papel importante. Entre ellas están la hidradenitis supurativa, vitiligo, reparación de heridas y en

la respuesta a la terapia inmunomoduladora anti-PD-1 en pacientes con melanoma.<sup>62-66</sup>

### Probióticos y prebióticos

Existen múltiples reportes del efecto benéfico de los prebióticos y probióticos, tanto tópicos como sistémicos, en diferentes enfermedades dermatológicas debido a sus efectos inmunomoduladores.

Los probióticos son todos los microorganismos viables que ofrecen un efecto benéfico al huésped, principalmente cepas específicas que pertenecen a los siguientes géneros: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc*, *Bacillus*, y especie *Escherichia coli*.<sup>67,68</sup>

Los prebióticos son componentes dietéticos no digeribles que estimulan el crecimiento o la actividad de los microorganismos residentes en el tracto gastrointestinal y mejoran las condiciones de salud del huésped e incluyen carbohidratos simples y complejos, o aminoácidos. Los simbióticos son aquellos que contienen tanto sustancias prebióticas como microorganismos probióticos, por lo que su actividad es superior al uso de sólo probióticos o prebióticos.<sup>67,69</sup>

En pacientes con dermatitis atópica, los probióticos parecen participar en la inhibición de las células Th2: mejoran la proporción Th1/Th2 e incrementan la expresión de IL-10 y células T reguladoras.<sup>70</sup> Navarro-López y colaboradores realizaron un estudio clínico en pacientes con dermatitis atópica moderada entre cuatro y 17 años, a quienes administraron durante 12 semanas una combinación de tres probióticos orales (*Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum* y *Lactobacillus casei*), informaron que tuvo resultados benéficos en la reducción del SCORAD, en el número de brotes y en el uso de corticoesteroides tópicos, comparado con el grupo control.<sup>71</sup> Un metaanálisis realizado por Huang y colaboradores donde se incluyó a un total de 1070 pacientes  $\leq 18$  años (13 estudios) con dermatitis atópica, también demostró el efecto benéfico del uso de probióticos (*Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus salivarius* y una combinación de diferentes cepas) en la disminución del SCORAD.<sup>72</sup> El beneficio del uso de probióticos en la dermatitis atópica también se ha visto incluso desde etapas muy tempranas de la vida. Un metaanálisis realizado por García-Larsen y colaboradores demostró que la administración de probióticos durante el embarazo (primer trimestre o después de la semana 36) y la lactancia (primeros tres a seis meses) disminuyó la incidencia de dermatitis atópica en menores de cinco años.<sup>73</sup>

En cuanto al uso de simbióticos, el equipo de Yung-Sen realizó un metaanálisis donde se incluyeron seis es-



tudios sobre su uso en el tratamiento de DA, encontraron que a las ocho semanas de tratamiento con simbióticos los pacientes presentaron mejoría en el SCORAD, especialmente en pacientes tratados con cepas mixtas de bacterias y de uno o más años de edad.<sup>69</sup> De igual manera existen diversos estudios que sugieren que la aplicación de probióticos tópicos para el tratamiento de la DA tiene buenos resultados en la disminución de la severidad, prurito y en el uso de esteroides tópicos.<sup>74-76</sup> La aplicación tópica de *S. epidermidis* o *S. hominis* en pacientes con DA disminuye la colonización por *S. aureus*, sin afectar la homeostasis del resto de la microbiota, como lo haría el tratamiento con antibióticos; e incluso se incrementa la diversidad microbiana, mostrando su superioridad en el beneficio terapéutico.<sup>19,20</sup> *Roseomonas mucosa* es una bacteria gram negativa que, aplicada de manera tópica en pacientes con DA, ha sido segura y efectiva en disminuir la carga de *S. aureus*, la severidad (SCORAD), el prurito y el uso de esteroides.<sup>77</sup>

Otra estrategia terapéutica que se ha empleado para disminuir la carga bacteriana en pacientes con DA es el uso de baños con antisépticos como hipoclorito de sodio.<sup>16</sup> Potencialmente, los tratamientos enfocados en mantener y promover una adecuada diversidad del microbioma pueden reducir la frecuencia de exacerbaciones y mejorar la enfermedad a largo plazo.

En cuanto al acné, numerosos estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que los probióticos como terapia adyuvante, ya sea vía tópica u oral, pueden tener un papel efectivo en el manejo al prevenir directamente el crecimiento de bacterias, controlar la inflamación y disminuir los efectos adversos asociados al uso crónico de antibióticos.<sup>78,79</sup> La aplicación tópica de *S. epidermidis* tiene un efecto inhibitorio en *C. acnes* mediante la producción de ácido succínico.<sup>80</sup> Para evitar el riesgo de aplicar *S. epidermidis* como probiótico, Yang y colaboradores crearon un apósito usando una membrana de microtubos (MTAM, microtube array membrane) de polisulfona, para encapsular la bacteria, y agregaron glicerol. La aplicación de éste en el modelo murino resultó en una mayor liberación de metabolitos de la fermentación, con subsecuente disminución de *C. acnes* y la proteína inflamatoria de macrófagos-2, al mismo tiempo que prevenía el contacto directo con la piel.<sup>81</sup> Gordon Jung y colaboradores informaron buenos resultados en el tratamiento del acné inflamatorio, con una disminución del número total de lesiones con el uso de probióticos solos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus* y *Bifidobacterium bifidum*) y probióticos más minociclina durante 12 semanas.<sup>82</sup> El uso de bacteriófagos líticos (asesinos endógenos de bacterias)

como alternativa al tratamiento antibiótico en acné ha mostrado resultados prometedores *in vitro*, debido a que son capaces de provocar la lisis de *C. acnes*. Y aunque la resistencia a estos bacteriófagos es una preocupación, la combinación de múltiples cepas puede reducir este riesgo.<sup>83</sup> Otros probióticos tópicos (*Enterococcus faecalis*, *Nitrosomonas eutropha*, *C. acnes*) para el tratamiento del acné han demostrado mejoría clínica.<sup>73</sup> Lo anterior sugiere que las formulaciones tópicas pueden ser un método simple y eficiente para el tratamiento del acné, pero se requieren más estudios que demuestren su eficacia. Por su parte, Baldwin y colaboradores reportaron la utilidad de medicamentos tópicos liberadores de óxido nítrico (SB204), que inhiben el crecimiento de *C. acnes* y la liberación de citocinas inflamatorias.<sup>84</sup>

Así como se ha probado la validez de la modulación del microbioma intestinal a través del trasplante fecal en enfermedades infecciosas o inflamatorias intestinales, hay reportes de pacientes con alopecia areata que recibieron un trasplante fecal por diarrea por *Clostridium difficile* o por enfermedad inflamatoria intestinal, y posterior a éste tuvieron recrecimiento total del pelo. Se están desarrollando ensayos clínicos para probar la eficacia del trasplante fecal en esta condición. El equipo de Wen-Rui reportó el caso de un paciente de 86 años con historia de carcinoma de colon, diarrea crónica y alopecia areata en quien se realizó trasplante fecal para mejorar los síntomas intestinales, y encontraron que desde el primer mes del procedimiento presentó mejoría de los síntomas abdominales y recrecimiento del pelo con una repoblación total a los 18 meses.<sup>58</sup> Dionne Rebello y colaboradores informaron el caso de dos pacientes con alopecia areata universal, refractaria al tratamiento con esteroides intralesionales y tópicos, en quienes posterior al trasplante fecal para el tratamiento de infecciones recurrentes por *C. difficile* presentaron recrecimiento del pelo desde las primeras ocho semanas, con una repoblación total al año y medio del procedimiento.<sup>59</sup>

En cuanto a la posibilidad de trasplante de microbioma cutáneo completo, en 2019 Perin y colaboradores publicaron un estudio piloto con cuya técnica se logró sólo una transferencia parcial del microbioma entre dos zonas corporales diferentes (brazos y espalda) en un mismo individuo; sin embargo, se requieren otros estudios que investiguen la eficiencia y persistencia de la transferencia entre dos zonas iguales de dos personas diferentes.<sup>85</sup>

## Conclusión

El estudio del microbioma ha venido a revolucionar la manera en que entendemos y, potencialmente en un fu-

turo, la forma en que manejemos las enfermedades. Cada día se conocen nuevos aspectos sobre el microbioma cutáneo y GI, y su relación con las enfermedades de la piel. Muchos microorganismos han pasado de considerarse enemigos a entenderse como piezas de un complejo rompecabezas llamado microbioma que debe mantenerse en sano equilibrio. El uso indiscriminado de antibióticos durante largos periodos tiene el potencial de alterar gravemente la diversidad de las comunidades que componen nuestro microbioma, con consecuencias importantes. En un futuro cercano este conocimiento posiblemente generará estrategias terapéuticas beneficiosas en patologías cutáneas que atendemos con frecuencia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Polkowska-Pruszyńska B, Gerkowicz A y Krasowska D. The gut microbiome alterations in allergic and inflammatory skin diseases: an update. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(3):455-464. DOI:10.1111/jdv.15951.
- Chen P, He G, Qian J, Zhan Y y Xiao R, Potential role of the skin microbiota in inflammatory skin diseases, *J Cosmet Dermatol* 2020; 10.1111/jocd.13538.
- Requena T y Velasco M, The human microbiome in sickness and in health, *Rev Clin Esp* 2019; S0014-2565(19)30194-8. DOI:10.1016/j.rce.2019.07.004.
- Lunjani N, Hlela C y O'Mahony L, Microbiome and skin biology, *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019; 19(4):328-33. DOI:10.1097/ACI.0000000000000542.
- Muszer M, Noszczyńska M, Kasperkiewicz K y Skurnik M, Human microbiome: when a friend becomes an enemy, *Arch Immunol Ther Exp (Varsovia)* 2015; 63(4):287-98. DOI:10.1007/s00005-015-0332-3.
- Schneider AM y Nelson AM, Skin microbiota: friend or foe in pediatric skin health and skin disease, *Pediatr Dermatol* 2019; 36(6):815-22. DOI:10.1111/pde.13955.
- Vojvodic A, Peric-Hajzler Z, Matovic D et al, Gut microbiota and the alteration of immune balance in skin diseases: from nutraceuticals to fecal transplantation, *Open Access Maced J Med Sci* 2019; 7(18):3034-38. DOI:10.3889/oamjms.2019.827.
- Chen YE y Tsao H, The skin microbiome: current perspectives and future challenges, *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(1):143-55. DOI:10.1016/j.jaad.2013.01.016.
- Hannigan GD, Meisel JS, Tyldsley AS et al, The human skin double-stranded DNA virome: topographical and temporal diversity, genetic enrichment, and dynamic associations with the host microbiome, *mBio* 2015; 6(5):e01578-15. DOI:10.1128/mBio.01578-15.
- Das B y Nair GB, Homeostasis and dysbiosis of the gut microbiome in health and disease, *J Biosci* 2019; 44(5):117.
- Brown K, DeCoffe D, Molcan E y Gibson DL, Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease, *Nutrients* 2012; 4(8):1095-1119. DOI:10.3390/nu4081095.
- Mukhopadhyay I, Segal JP, Carding SR, Hart AL y Hold GL, The gut virome: the "missing link" between gut bacteria and host immunity?, *Therap Adv Gastroenterol* 2019; 12. DOI:10.1177/1756284819836620.
- Ahluwalia B, Magnusson MK y Öhman L, Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: maintaining balance between the good and the bad, *Scand J Gastroenterol* 2017; 52(11):1185-93.
- Foulongne V, Sauvage V, Hebert C et al, Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing, *PLoS One* 2012; 7(6):e38499. DOI:10.1371/journal.pone.0038499.
- Schoch JJ, Monir RL, Satcher KG, Harris J, Triplett E y Neu J, The infantile cutaneous microbiome: a review, *Pediatr Dermatol* 2019; 36(5):574-80. DOI:10.1111/pde.13870.
- Weidinger S y Novak N, Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 387(10023):1109-22. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
- Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO et al, Skin microbiome before development of atopic dermatitis: early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year, *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(1):166-72. DOI:10.1016/j.jaci.2016.07.029.
- Hülpüsch C, Tremmel K, Hammel G et al, Skin pH-dependent *Staphylococcus aureus* abundance as predictor for increasing atopic dermatitis severity, *Allergy* 2020; 00:1-11. DOI.org/10.1111/all.14461.
- Nakatsuji T, Chen TH, Narala S et al, Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis, *Sci Transl Med* 2017; 9(378). DOI.org/10.1126/sci.translmed.aah4680.
- Nakatsuji T, Yun T, Butcher A et al, Clinical improvement in atopic dermatitis following autologous application of microbiome therapy targeting *Staphylococcus aureus*, *J Invest Dermatol* 2018; 138(5):S72. DOI.org/10.1016/j.jid.2018.03.433.
- Woo TE y Sibley CD, The emerging utility of the cutaneous microbiome in the treatment of acne and atopic dermatitis, *J Am Acad Dermatol* 2020; 82(1):222-8. DOI:10.1016/j.jaad.2019.08.078.
- Cau L, Williams MR, Butcher AM et al, *Staphylococcus epidermidis* protease EcpA can be a deleterious component of the skin microbiome in atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol* 2020; S0091-6749(20)30953-2. DOI:10.1016/j.jaci.2020.06.024.
- Forno E, Onderdonk AB, McCracken J et al, Diversity of the gut microbiota and eczema in early life, *Clin Mol Allergy* 2008; 6:11. DOI:10.1186/1476-7961-6-11.
- Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF et al, Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema, *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(2):434-40.e4402. DOI:10.1016/j.jaci.2011.10.025.
- Ismail IH, Oppedisano F, Joseph SJ et al, Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants, *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23(7):674-81. DOI:10.1111/j.1399-3038.2012.01328.x.
- Zheng H, Liang H, Wang Y et al, Altered gut microbiota composition associated with eczema in infants, *PLoS One* 2016; 11(11):e0166026. DOI:10.1371/journal.pone.0166026.
- Tan JK y Bhate K, A global perspective on the epidemiology of acne, *Br J Dermatol* 2015; 172 Suppl 1:3-12. DOI:10.1111/bjd.13462.
- Dréno B, Pécastaings S, Corvec S et al, Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32 Suppl 2:5-14. DOI:10.1111/jdv.15043.
- Kistowska M, Gehrke S, Jankovic D et al, IL-1 $\beta$  drives inflammatory responses to propionibacterium acnes *in vitro* and *in vivo*, *J Invest Dermatol* 2014; 134(3):677-85. DOI:10.1038/jid.2013.438.
- Hazarika, N, Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment, *J Dermatolog Treat* 2019; 1-33. DOI:10.1080/09546634.2019.1654075.
- Wang Y, Hata TR, Tong YL et al, The anti-inflammatory activities of *Propionibacterium acnes* CAMP factor-targeted acne vaccines, *J Invest Dermatol* 2018; 138(11):2355-64. DOI:10.1016/j.jid.2018.05.032.
- Park SY, Kim HS, Lee SH et al, Characterization and analysis of the skin microbiota in acne: impact of systemic antibiotics, *J Clin Med* 2020; 9(1):168. DOI:10.3390/jcm9010168.
- Dréno B, Martin R, Moyal D et al, Skin microbiome and acne vulgaris: *Staphylococcus*, a new actor in acne, *Exp Dermatol* 2017; 26:798-803. DOI.org/10.1111/exd.13296.
- Numata S, Akamatsu H, Akaza N et al, Analysis of facial skin-resident microbiota in Japanese acne patients, *Dermatology* 2014; 228(1):86-92. DOI:10.1159/000356777.

35. Coughlin CC, Swink SM, Horwinski J *et al*, The preadolescent acne microbiome: a prospective, randomized, pilot study investigating characterization and effects of acne therapy, *Pediatr Dermatol* 2017; 34(6):661-4. DOI:org/10.1111/pde.13261.
36. Tan J y Berg M, Rosacea: current state of epidemiology, *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(6 Suppl 1):S27-S35. DOI:10.1016/j.jaad.2013.04.043.
37. Two AM, Wu W, Gallo RL y Hata TR, Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors, *J Am Acad Dermatol* 2015; 72(5):749-60. DOI:10.1016/j.jaad.2014.08.028.
38. O'Reilly N, Menezes N y Kavanagh K, Positive correlation between serum immunoreactivity to Demodex-associated bacillus proteins and erythematotelangiectatic rosacea, *Br J Dermatol* 2012; 167(5):1032-36. DOI:10.1111/j.1365-2133.2012.11114.x.
39. Jarmuda S, McMahon F, Zaba R *et al*, Correlation between serum reactivity to Demodex-associated *Bacillus oleronius* proteins, and altered sebum levels and Demodex populations in erythematotelangiectatic rosacea patients, *Js Med Microbiol* 2014; 63(Pt 2):258-62. DOI:10.1099/jmm.0.065136-0.
40. McMahon F, Banville N, Bergin DA *et al*, Activation of neutrophils via IP3 pathway following exposure to Demodex-associated bacterial proteins, *Inflammation* 2016; 39(1):425-33. DOI:10.1007/s10753-015-0264-4.
41. Maher A, Staunton K y Kavanagh K, Analysis of the effect of temperature on protein abundance in Demodex-associated *Bacillus oleronius*, *Pathog Dis* 2018; 76(4):10. DOI:10.1093/femspd/fty032.
42. Nam JH, Yun Y, Kim HS *et al*, Rosacea and its association with enteral microbiota in Korean females, *Exp Dermatol* 2018; 27(1):37-42. DOI:10.1111/exd.13398.
43. Chen YJ, Lee WH, Ho HJ, Tseng CH y Wu CY, An altered fecal microbial profiling in rosacea patients compared to matched controls, *J Formos Med Assoc* 2020; S0929-6646(20)30172-8. DOI:10.1016/j.jfma.2020.04.034.
44. Ellis SR, Nguyen M, Vaughn AR *et al*, The skin and gut microbiome and its role in common dermatologic conditions, *Microorganisms* 2019; 7(11):550. DOI:10.3390/microorganisms7110550.
45. Bhattarai S, Agrawal A, Rijal A, Majhi S, Pradhan B y Dhakal SS, The study of prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with acne rosacea, *Kathmandu Univ Med J* 2012; 10(40):49-52. DOI:10.3126/kumj.v10i4.10995.
46. Thompson KG, Rainer BM, Antonescu C *et al*, Comparison of the skin microbiota in acne and rosacea, *Exp Dermatol* 2020; 00:1-6. DOI:org/10.1111/exd.14098.
47. Hugh JM y Weinberg JM, Update on the pathophysiology of psoriasis, *Cutis* 2018; 102(5S):6-12.
48. Ellis SR, Nguyen M, Vaughn AR *et al*, The skin and gut microbiome and its role in common dermatologic conditions, *Microorganisms* 2019; 7(11):550. DOI:10.3390/microorganisms7110550.
49. Alekseyenko AV, Perez-Perez GI, De Souza A *et al*, Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis, *Microbiome* 2013; 1(1):31. DOI:10.1186/2049-2618-1-31.
50. Chang HW, Yan D, Singh R *et al*, Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization, *Microbiome* 2018; 6(1):154. DOI:10.1186/s40168-018-0533-1.
51. Assarsson M, Duvetorp A, Dienus O, Söderman J y Seifert O, Significant changes in the skin microbiome in patients with chronic plaque psoriasis after treatment with narrowband ultraviolet B, *Acta Derm Venereol* 2018; 98(4):428-36. DOI:10.2340/00015555-2859.
52. Myers B, Brownstone N, Reddy V *et al*, The gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2019; 33(6):101494. DOI:10.1016/j.berh.2020.101494.
53. Chen YJ, Ho HJ, Tseng CH, Lai ZL, Shieh JJ y Wu CY, Intestinal microbiota profiling and predicted metabolic dysregulation in psoriasis patients, *Exp Dermatol* 2018; 27(12):1336-43. DOI:10.1111/exd.13786.
54. Alesa DI, Alshamrani HM, Alzahrani YA, Alamssi DN, Alzahrani NS y Almohammadi ME, The role of gut microbiome in the pathogenesis of psoriasis and the therapeutic effects of probiotics, *J Family Med Prim Care* 2019; 8(11):3496-503. DOI:10.4103/jfmpc.jfmpc\_709\_19.
55. Komine M, Recent advances in psoriasis research; the clue to mysterious relation to gut microbiome, *Int J Mol Sci* 2020; 21(7):2582. DOI:10.3390/ijms21072582.
56. Pratt CH, King LE Jr, Messenger AG, Christiano AM y Sundberg JP, Alopecia areata, *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17011. DOI:10.1038/nrdp.2017.11.
57. Moreno-Arrones OM, Serrano-Villar S, Pérez-Brocal V *et al*, Analysis of the gut microbiota in alopecia areata: identification of bacterial biomarkers, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(2):400-5. DOI:10.1111/jdv.15885.
58. Xie WR, Yang XY, Xia HH, Wu LH y He XX, Hair regrowth following fecal microbiota transplantation in an elderly patient with alopecia areata: a case report and review of the literature, *World J Clin Cases* 2019; 7(19):3074-81. DOI:10.12998/wjcc.v7.i19.307.
59. Rebello D, Wang E, Yen E, Lio PA y Kelly CR, Hair growth in two alopecia patients after fecal microbiota transplant, *ACG Case Rep J* 2017; 4:e107. DOI:10.14309/crj.2017.107.
60. Wikramanayake TC, Borda LJ, Miteva M y Paus R, Seborrheic dermatitis-looking beyond *Malassezia*, *Exp Dermatol* 2019; 28(9):991-1001. DOI:10.1111/exd.14006.
61. Lin Q, Panchamukhi A, Li P *et al*, *Malassezia* and *Staphylococcus* dominate scalp microbiome for seborrheic dermatitis, *Bioprocess Biosyst Eng* 2020. DOI:10.1007/s00449-020-02333-5.
62. Ring HC, Thorsen J, Saunte DM *et al*, The follicular skin microbiome in patients with hidradenitis suppurativa and healthy controls, *JAMA Dermatol* 2017; 153(9):897-905. DOI:10.1001/jamadermatol.2017.0904.
63. Ring HC, Sigsgaard V, Thorsen J *et al*, The microbiome of tunnels in hidradenitis suppurativa patients, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33(9):1775-80. DOI:10.1111/jdv.15597.
64. Ganju P, Nagpal S, Mohammed MH *et al*, Microbial community profiling shows dysbiosis in the lesional skin of vitiligo subjects, *Sci Rep* 2016; 6:18761. DOI:10.1038/srep18761.
65. Johnson TR, Gómez BI, McIntyre MK *et al*, The cutaneous microbiome and wounds: new molecular targets to promote wound healing, *Int J Mol Sci* 2018; 19(9):2699. DOI:10.3390/ijms19092699.
66. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L *et al*, Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients, *Science* 2018; 359(6371):97-103. DOI:10.1126/science.aan4236.
67. Markowiak P y Śliżewska K, Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health, *Nutrients* 2017; 9(9):1021. DOI:10.3390/n9091021.
68. Szántó M, Dózsa A, Antal D, Szabó K, Kemény L y Bai P, Targeting the gut-skin axis-probiotics as new tools for skin disorder management?, *Exp Dermatol* 2019; 28(11):1210-18. DOI:10.1111/exd.14016.
69. Chang YS, Trivedi MK, Jha A, Lin YF, Dimaano L y García-Romero MT, Synbiotics for prevention and treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials, *JAMA Pediatr* 2016; 170(3):236-42. DOI:10.1001/jamapediatrics.2015.3943.
70. Rusu E, Enache G, Cursaru R *et al*, Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis, *Exp Ther Med* 2019; 18(2):926-31. DOI:10.3892/etm.2019.7678.
71. Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D *et al*, Effect of oral administration of a mixture of probiotic strains on SCORAD Index and use of topical steroids in young patients with moderate atopic dermatitis: a randomized clinical trial, *JAMA Dermatol* 2018; 154(1):37-43. DOI:10.1001/jamadermatol.2017.3647.
72. Huang R, Ning H, Shen M, Li J, Zhang J y Chen X, Probiotics for the treatment of atopic dermatitis in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7:392. DOI:10.3389/fcimb.2017.00392.
73. García-Larsen V, Ierodiakonou D, Jarrold K *et al*, Diet during pregnancy and infancy and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic

- review and meta-analysis, *PLoS Med* 2018; 15(2):e1002507. DOI:10.1371/journal.pmed.1002507.
74. Yu Y, Dunaway S, Champer J, Kim J y Alikhan A, Changing our microbiome: probiotics in dermatology, *Br J Dermatol* 2020; 182(1):39-46. DOI:10.1111/bjd.18088.
  75. Lee GR, Maarouf M, Hendricks AJ, Lee DE y Shi VY, Topical probiotics: the unknowns behind their rising popularity, *Dermatol Online J* 2019; 25(5):13030/qt2v83r5wk.
  76. Wan P y Chen J, A calm, dispassionate look at skin microbiota in atopic dermatitis: an integrative literature review, *Dermatol Ther (Heidelberg)* 2020; 10:53-61.
  77. Myles IA, Earland NJ, Anderson ED *et al*, First-in-human topical microbiome transplantation with *roseomonas mucosa* for atopic dermatitis, *JCI Insight* 2018; 3(9):1-13.
  78. Goodarzi A, Mozafarpour S, Bodaghabadi M *et al*, The potential of probiotics for treating acne vulgaris: a review of literature on acne and microbiota, *Dermatologic Therapy* 2020; 33:e13279. DOI.org/10.1111/dth.13279.
  79. Kim J, Ko Y, Park YK *et al*, Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris, *Nutrition* 2010; 26(9):902-9. DOI:10.1016/j.nut.2010.05.011.
  80. Wang Y, Kuo S, Shu M, *et al*, *Staphylococcus epidermidis* in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of *Propionibacterium acnes*: implications of probiotics in acne vulgaris, *Appl Microbiol Biotechnol* 2014; 98:411-24. DOI.org/10.1007/s00253-013-5394-8.
  81. Yang AJ, Marito S, Yang JJ *et al*, A microtube array membrane (MTAM) encapsulated live fermenting *Staphylococcus epidermidis* as a skin probiotic patch against *Cutibacterium acnes*, *Int J Mol Sci* 2018; 20(1):14. DOI:10.3390/ijms20010014.
  82. Jung GW, Tse JE, Guiha I *et al*, Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne, *J Cutan Med Surg* 2013; 17(2):114-22. DOI:10.2310/7750.2012.12026.
  83. Brown TL, Petrovski S, Dyson ZA *et al*, The formulation of bacteriophage in a semi solid preparation for control of *Propionibacterium acnes* growth, *PLoS One* 2016; 11(3): e0151184. DOI:10.1371/journal.pone.0151184.
  84. Baldwin H, Blanco D, McKeever C *et al*, Results of a phase 2 efficacy and safety study with SB204, an investigational topical nitric oxide-releasing drug for the treatment of acne vulgaris, *J Clin Aesthet Dermatol* 2016; 9(8):12-18.
  85. Perin B, Addetia A y Qin X, Transfer of skin microbiota between two dissimilar autologous microenvironments: a pilot study, *PLoS One* 2019; 14(12):e0226857. DOI:10.1371/journal.pone.0226857.