

Medicina Cutánea®

Ibero-Latino-Americana

www.medcutan-ila.org

Argentina · Bolivia · Brasil · Chile · Colombia · Costa Rica · Cuba · Ecuador · El Salvador · España · Guatemala · Honduras · México · Nicaragua · Panamá · Paraguay · Perú · Portugal · Puerto Rico · República Dominicana · Uruguay · USA · Venezuela



Simposio Satélite INNEOV

Un probiótico que abre nuevas expectativas para abordar la *Pitiriasis Capitis*

Colegio Ibero-Latino-Americano de Dermatología

XXII Reunión del Grupo Español de Dermatología
Cosmética y Terapéutica (GEDCT). Granada, 29-30 de octubre de 2010

Med Cutan Iber Lat Am 2011;39(3):137-155

SEPARATA

Dermatitis seborreica: introducción



Salvo Serrano

Cátedra de Dermatología. Universidad de Granada

La Dermatitis Seborreica (DS) del adulto es una enfermedad inflamatoria, eritematoescamosa, crónica y recidivante, muy frecuente. Sus manifestaciones clínicas aparecen siempre en el cuero cabelludo, casi siempre en la cara, y a veces en el tronco (Fig. 1). Otras localizaciones son excepcionales.

En el cuero cabelludo se produce una pitiriasis esteatoidea con una caspa adherente que puede condensarse formando placas de aspecto amiantáceo que aglutina el cabello ("falsa tiña amiantácea de Alibert"). En la cara se afectan especialmente los surcos nasolabiales, la línea de implantación del cabello ("corona seborreica") y las cejas y cuando se afecta el tronco se localiza en zona mediotorácica y con menor frecuencia la interescapular. Los síntomas dominantes son el eritema y la descamación que se acompañan de un prurito soportable.

La paraqueratosis y el infiltrado linfocitario en la histología, son los signos principales para diferenciarlo de otras enfermedades como psoriasis o eczema.

En su etiología coexisten tres factores, la producción de sebo, una levadura (*Malassezia o Pitrosporum ovale*) y una susceptibilidad con alteración de la función barrera y todo ello influenciado por el estrés, la fatiga y alteraciones inmunológicas.

La *Malassezia* normalmente es saprofita y se encuentra en la mayoría de individuos adultos

aunque no presenten DS, por una serie de circunstancias que no conocemos bien se hace patógena y por la acción de una lipasa se producen cambios en los ácidos grasos del manto hidrolipídico que se modifica, y por tanto se altera la función barrera normal, con inflamación y alteración de la queratinización (Fig. 2).

Con los tratamientos de que disponemos en la actualidad pretendemos eliminar la inflamación (casi siempre con un corticoide suave) y eliminar o disminuir la población de la levadura para modificar la composición del sebo (normalmente con un preparado con acción antifúngica).

¿Pero qué pasa con el factor individual? Simplemente no se modifica en absoluto por lo que las recidivas son la regla y, en el mejor de los casos el paciente se ve obligado a mantener un tratamiento de mantenimiento.

En el día de hoy se nos presenta un nuevo tratamiento que pretende modular la susceptibilidad individual mediante un suplemento alimenticio. Este suplemento alimenticio actúa como un complemento del tratamiento local, no lo sustituye y sólo es un adyuvante. Se trata de un probiótico fruto de la investigación de L'Oréal y Nestlé que se administra por vía oral y que se denomina **ST11**.

La FAO define los probióticos como "Microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas promueven beneficios en la salud del organismo huésped". Se



Figura 1.

«La FAO define los probióticos como “Microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas promueven beneficios en la salud del organismo huésped”»

distinguen dos tipos los *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Dependiendo de la cepa, el probiótico puede tener características antiinflamatorias, antiinfecciosas o estimuladora de otras funciones. El ST11 o *Lactobacillus paracasei* cepa NCC 2461, tiene unas características que se han demostrado en varios ensayos clínicos de las que destacamos que es capaz de sobre-

vivir en las condiciones del tracto gastrointestinal y de mantenerse adheriéndose a la mucosa gastrointestinal y a las células epiteliales humanas, y estimula la síntesis de mediadores antiinflamatorios.

Todo ello nos hace abrigar esperanzas suficientes para empezar a emplear este producto en nuestros pacientes.

«El ST11 es capaz de sobrevivir en las condiciones del tracto gastrointestinal y de mantenerse adheriéndose a la mucosa gastrointestinal y a las células epiteliales humanas»



Figura 2.

Factores que determinan los estados descamativos severos y la dermatitis seborreica



Isabelle Castiel-Higounenc
L'Oreal Recherche.
París. Francia

La fisiopatología de la dermatitis seborreica descamativa es compleja y multifactorial, de hecho, la etiología de la dermatitis seborreica parece depender de 3 factores: la secreción sebácea, el metabolismo de la microflora y la susceptibilidad individual/factores de respuesta de cada individuo (Fig. 1).

A pesar de su nombre, la dermatitis seborreica habitualmente no se asocia a secreción sebácea excesiva ("seborrea") ni involucra de forma primaria la glándula sebácea. De todas formas, la presencia de glándulas sebáceas funcionantes puede ser un factor facilitador, ya que la dermatitis seborreica ocurre con mayor frecuencia en áreas de la piel con mayor producción sebácea, y durante periodos durante los que ésta se acentúa (p.e. estrés emocional).

Las levaduras del género *Malassezia*, residentes de forma ubicua en la piel y que dependen de la presencia de lípidos para sobrevivir, se consideran potencialmente patógenas, ya que están presentes en la piel afecta y los fármacos antifúngicos son útiles en su tratamiento. En condiciones normales, *Malassezia* se encuentra en la piel de hasta el 90% de los adultos sanos, preferentemente en el cuero

cabelludo, el conducto auditivo externo, la cara y las áreas próximas a la línea media de pecho y espalda. Su carácter lipófilo explica que se localice en zonas ricas en glándulas sebáceas. En la dermatitis seborreica, *Malassezia* juega un papel causal a través de mecanismos inmunológicos y pro-inflamatorios. El proceso inflamatorio mediante el que respondería un huésped susceptible sería mediado por metabolitos fúngicos, básicamente ácidos grasos libres liberados a partir de triglicéridos producidos en las glándulas sebáceas. La capa lipídica de *Malassezia* también es capaz de modular la producción de citocinas pro-inflamatorias por parte de los queratinocitos.

- Se sabe que la dermatitis seborreica puede ser desencadenada por el estrés.
- Recientemente, se ha visto que los pacientes inmunodeprimidos sufren estados descamativos con mayor frecuencia.
- Otros factores que pueden favorecer la aparición de dermatitis seborreica son climáticos (ambiente frío y seco), neurológicos y farmacológicos.

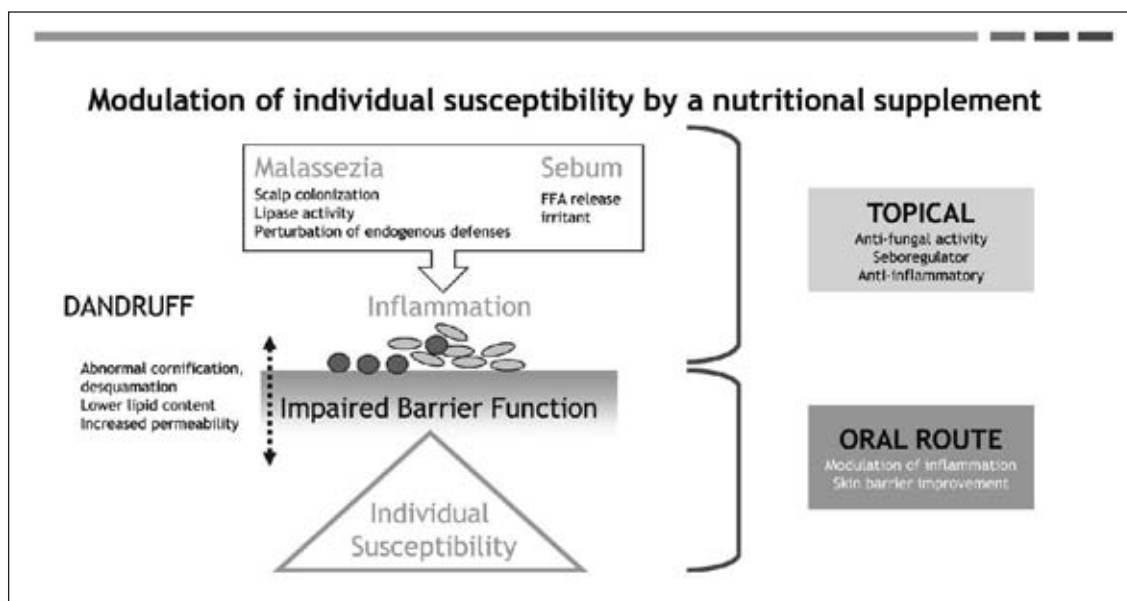


Figura 1. Una nueva aproximación al manejo de la pitiriasis seca de cuero cabelludo.

¿CUÁL ES LA RELACIÓN ENTRE LA FUNCIÓN BARRERA Y LOS ESTADOS DESCAMATIVOS?

Existen datos que apuntan a que una alteración de la función barrera podría estar relacionada con los estados descamativos:

- Se ha observado que sujetos con estados descamativos tienen una permeabilidad cutánea aumentada.
- Se ha observado que sujetos con estados descamativos tienen un menor contenido lipídico en la piel.
- La inducción de una alteración en la función barrera de la piel puede conducir a la aparición de un estado descamativo.

La alteración de la función barrera cutánea juega un papel clave en el estado descamativo mediante:

- Aumento de la colonización/adhesión de *Malassezia* (descamación —exceso de células escamosas—).
- Aumento de la respuesta inflamatoria (mejor accesibilidad de irritantes (p.e. ácidos grasos libres) debido a una alteración de la función barrera).
- Defectos en la diferenciación epidérmica (queratinización, descamación).

- Modificación de los mecanismos de defensa endógenos debido a defectos en la diferenciación epidérmica.

El origen de los estados descamativos es una convergencia de tres factores: la presencia de levaduras de *Malassezia*, las secreciones sebáceas, que constituyen el sustrato para el crecimiento de *Malassezia*, y la susceptibilidad individual, que se debe a un defecto en la función barrera cutánea. La susceptibilidad individual constituye, por lo tanto, la piedra angular de los estados descamativos.

LEVADURAS MALASSEZIA E INFLAMACIÓN

Las especies de *Malassezia* que se relacionan con los estados descamativos son *Malassezia globosa* y *Malassezia restricta*. El metabolismo de las secreciones sebáceas por parte de *Malassezia* provoca la liberación de ácidos grasos insaturados irritantes que la levadura necesita para poder proliferar. Esto explica que la composición de dichas secreciones sebáceas en el cuero cabelludo de pacientes con estados descamativos sea distinta a la de los pacientes sin esta patología. Los ácidos grasos liberados a partir de las secreciones sebáceas por la actividad de las lipasas producidas por *Malassezia*, como

el ácido oleico, juegan un papel clave en el inicio del proceso inflamatorio. Estos ácidos grasos libres altamente irritantes son capaces de inducir, en individuos susceptibles, un proceso inflamatorio en la piel subyacente, con estimulación de la proliferación epidérmica.

LA SUSCEPTIBILIDAD INDIVIDUAL Y LOS DEFECTOS EN LA FUNCIÓN BARRERA

Existen diferencias interindividuales que predisponen a algunas personas a padecer estados descamativos o dermatitis seborreica. Los factores que determinan la susceptibilidad individual a desarrollar un estado descamativo son poco conocidos (12), aunque estudios recientes indican que la función barrera epidérmica podría estar alterada en pacientes afectos con dicha patología.

1. *Predisposición innata a desarrollar un proceso inflamatorio en respuesta a metabolitos de Malassezia*: Un defecto de permeabilidad en la función barrera epidérmica en los pacientes con estados descamativos del cuero cabelludo los haría más susceptibles a la irritación por ácidos grasos. La administración tópica de ácido oleico en el cuero cabelludo sólo induce la producción de caspa en pacientes predispuestos a sufrir estados descamativos.
2. *Defectos en el contenido lipídico del estrato corneo*: Los pacientes afectos de estados descamativos del cuero cabelludo presentan una importante depleción del contenido lipídico intercelular en el estrato córneo, con niveles muy reducidos de ácidos grasos libres, colesterol y ceramidas, todos ellos componentes básicos para una correcta función barrera.
3. *La disregulación del sistema inmunitario puede afectar la función barrera cutánea*:
 - a) La disrupción de la función barrera conlleva alteraciones en la respuesta inmunitaria cutánea.
 - b) Las citocinas modulan el proceso de proliferación y diferenciación epidérmica, además de regular la función barrera y el sistema inmunitario. El TGF- β ha demostrado jugar un papel

importante en la homeostasis de la epidermis, incrementando el recambio y la diferenciación de los queratinocitos, además de regular las reacciones inflamatorias, promover la síntesis de colágeno y favorecer la cicatrización de heridas.

- c) La recuperación de la función barrera es el resultado de la inducción de distintos procesos homeostáticos derivados de la cascada de las citocinas.
- d) El estrés psicológico aumenta los niveles plasmáticos de cortisol, hecho que condiciona el correcto mantenimiento de la función barrera y puede precipitar procesos inflamatorios.

Una estrategia innovadora para luchar contra los estados descamativos es actuar directamente "desde dentro" en los individuos susceptibles, rompiendo el círculo vicioso de dicha patología. *Lactobacillus paracasei* ST11 NCC 2461 es un probiótico específico que, administrado por vía oral, puede ser eficiente en la mejoría de la función barrera cutánea.

El término "probiótico" fue introducido por primera vez en 1953, para denominar un grupo de factores derivados de microbios que estimulan el crecimiento de otros microorganismos. Actualmente, se definen como *microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas resultan beneficiosas para la salud del huésped*. En los últimos 10 años las investigaciones científicas entorno a la microbiología probiótica han progresado de forma considerable.

CARACTERÍSTICAS DE UN PROBIÓTICO

Se han utilizado distintos tipos de microorganismos para fermentar leche, abono, carne y otros productos. Dos de los más conocidos y utilizados son *Lactobacillus delbreuckii* subsp. *bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*. Hace tiempo que se sabe que influyen positivamente la flora propia del tracto gastrointestinal, disminuyendo el potencial tóxico de algunos de sus metabolitos. Ha habido importantes progresos desde entonces en el campo de la fermentación de productos lácteos, lo que explica que la mayoría de probióticos actuales pertenezcan a

la categoría de bacterias productoras de ácido láctico, entre las que se encuentran *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Aunque lo más frecuente es que sean incorporados en yogures y otros derivados lácteos, cada vez están presentes en más tipos de alimentos, e incluso pueden adquirirse en forma de comprimidos, capsulas o en polvo.

Como característica común, los probióticos sobreviven a su paso por el estómago y el intestino delgado y pasan a formar parte, de forma transitoria, de la flora microbiana del colon, donde ejercen sus efectos biológicos.

Factores como el estrés, los cambios dietéticos, la utilización de antibióticos o las infecciones gastrointestinales pueden alterar el equilibrio natural de la flora intestinal, por lo que la utilización de probióticos también resultaría beneficiosa en estos casos. Más allá de su capacidad para mantener el equilibrio de la flora intestinal, distintos estudios sugieren que algunos probióticos serían capaces de modular el sistema inmunitario tanto a nivel local como sistémico, mejorando los mecanismos de defensa del organismo huésped y/o disminuyendo las alteraciones que conducen al desarrollo de alergias o inflamaciones de la mucosa intestinal.

PROBIÓTICOS Y LA PIEL

Más allá del propio intestino, los probióticos también pueden ejercer sus efectos beneficiosos sobre la piel. Se sabe que algunas cepas específicas de probióticos, vivas o en forma de extracto, son capaces de modular el sistema inmunitario a nivel cutáneo, dando lugar a beneficios específicos (Fig. 2).

Los mecanismos mediante los cuales los probióticos son capaces de modular la fisiología cutánea no son del todo conocidos. Se especula que, como sucede con otras bacterias comensales, los probióticos interaccionarían directamente con las células dendríticas de la mucosa intestinal, penetrando el epitelio monoestratificado. Ésta interacción, en la que también intervendrían los linfocitos B y T, provocaría la activación de dichas células y la liberación de mediadores inmunitarios, incluyendo distintas citocinas. Éste proceso recibe el nombre de bio-inducción. Las citocinas producidas, junto con las células inmunes activadas y algunos fragmentos del probiótico, llegan al torrente sanguíneo, desde donde son transportadas a otros órganos, entre ellos la piel, pudiendo ejercer allí funciones inmunomoduladoras, entre otras.

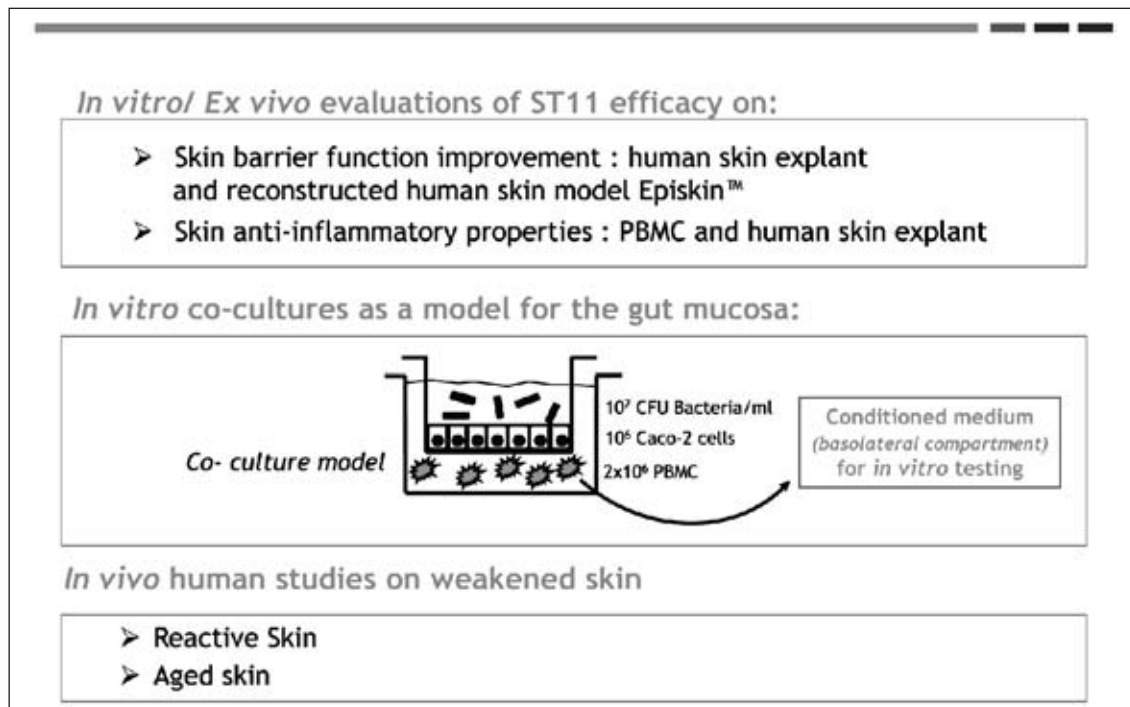


Figura 2. Actividad del probiótico ST11 a distintos niveles cutáneos.

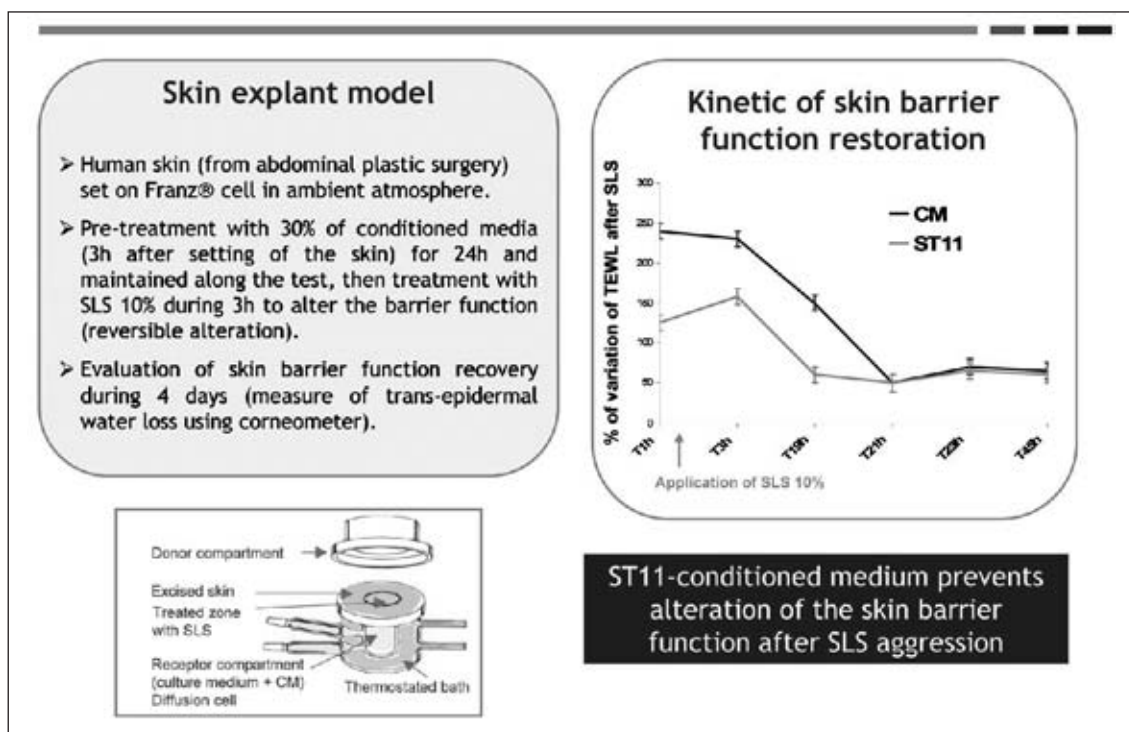


Figura 3. Mejoría de la función barrera ex vivo mediante la acción del probiótico ST11

La cepa probiótica ST11 NC 2461, también conocida como *Lactobacillus paracasei*, identificada y caracterizada por Nestlé Research, se aisló de la flora intestinal humana. Es una bacteria grampositiva inmóvil, productora de ácido láctico y no formadora de esporas.

ST11 ha demostrado:

- Sobrevivir al medio gastrointestinal *in vitro*.
- Persistir de forma transitoria en el tracto gastrointestinal.
- Ser capaz de adherirse a las células epiteliales de la mucosa intestinal en humanos.
- Mostrar efectos beneficiosos en el huésped (mejora el confort gastrointestinal, disminuye la diarrea, mejora el estado inmunitario y la resistencia a las enfermedades infecciosas).
- Estimular la síntesis de mediadores antiinflamatorios.

En un primer estudio, decidimos evaluar el efecto de ST11 sobre la función barrera cutánea utilizando un modelo ex-vivo de explante cutáneo. Se obtuvieron muestras de piel humana procedentes de intervenciones de cirugía plástica. Las muestras de piel fueron pre-tratadas con un

medio control, o bien con el mismo medio condicionado con cepas de ST11. Transcurridas 24 horas, se aplicó lauril sulfato sódico (LSS) al 10% sobre la superficie de las muestras para inducir una alteración reversible en la función barrera cutánea. El grado de lesión producida y su recuperación se midieron en términos de cantidad de pérdida de agua transepidérmica.

La cepa ST11 no sólo fue capaz de disminuir el daño producido por la aplicación de LSS, sino que también aceleró la recuperación posterior de la función barrera cutánea, por lo que podemos concluir que ST11 fue capaz de prevenir la alteración de la función barrera cutánea después de la agresión con LSS (Fig. 3).

Para confirmar estos primeros resultados obtenidos *ex vivo*, se realizó un segundo estudio complementario *in vitro* sobre epidermis reconstruida. Utilizando el modelo Episkin, las muestras de epidermis fueron incubadas 16 horas con un medio control, o bien con el mismo medio condicionado con ST11. El estado de la función barrera cutánea fue evaluado midiendo la capacidad de penetración de un compuesto específico. El modelo epidérmico incubado con ST11 mostró una función barrera significativamente mejor que la muestra incubada con medio control. La incubación con

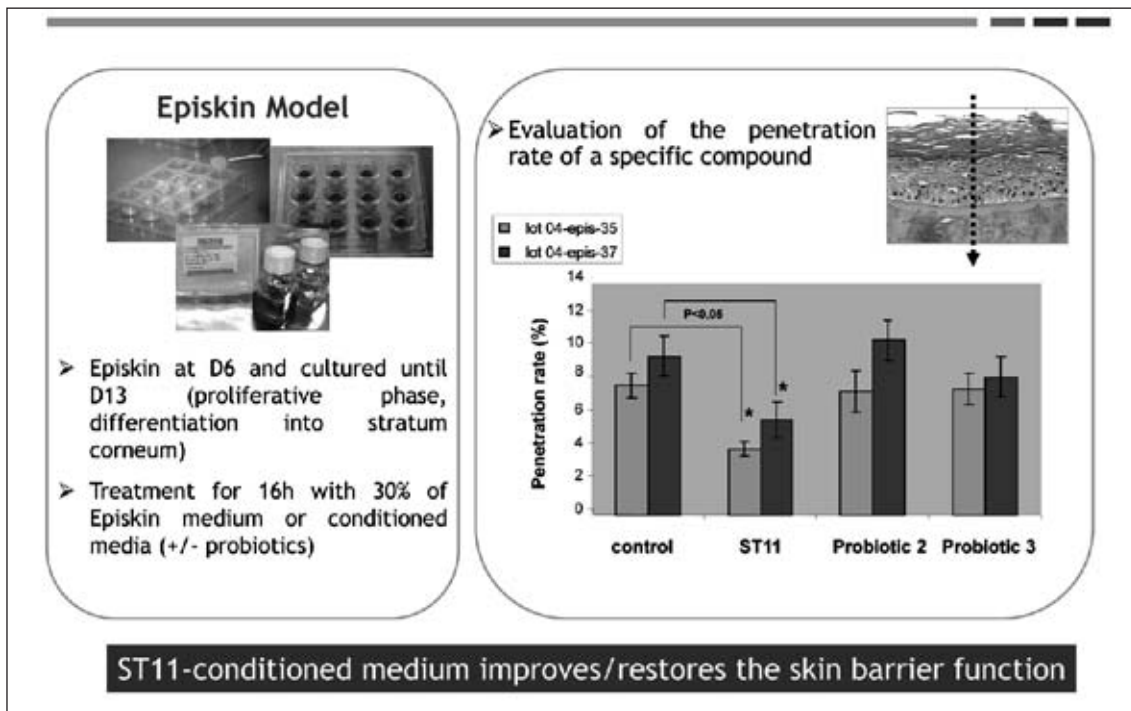


Figura 4. Mejoría de la función barrera *in vitro* mediante la acción de varios probióticos.

un medio control rico en otras 2 cepas de probióticos no mostró diferencias significativas, demostrando la utilidad de la cepa ST11, la única capaz de mejorar la función barrera (Fig. 4).

A la luz de los resultados obtenidos en estos estudios *ex vivo* e *in vitro*, se pasó a estudiar el efecto de la cepa ST11 sobre la función barrera cutánea *in vivo* después de su ingesta por vía oral. Se diseñó un primer ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, con sujetos con piel reactiva, pues se sabe que en ellos la función barrera cutánea está debilitada. Así, 66 mujeres con dicha patología recibieron suplementación oral de ST11 durante 2 meses, mientras otras recibieron placebo durante el mismo período. Posteriormente, la función barrera cutánea fue deteriorada mediante la utilización de cinta adhesiva, que despegada repetidamente provoca despegamiento del estrato córneo. La recuperación de la función barrera a partir de éste punto fue evaluada midiendo la pérdida de agua transepidérmica. En los sujetos suplementados con ST11 se observó una mejoría significativamente más rápida de la función barrera cutánea, comparado con los que recibieron placebo. Estos resultados confirman *in vivo* que ST11 ayuda a restablecer la función barrera cutánea en humanos cuando ésta se encuentra deteriorada.

Un segundo ensayo clínico de similar diseño (doble ciego, controlado con placebo) fue realizado en pacientes de edad avanzada, dado que el envejecimiento también se relaciona con un empeoramiento de la función barrera cutánea. Así, 66 hombres mayores de 60 años recibieron suplemento oral con el probiótico ST11 durante 2 meses, mientras el grupo control recibía placebo. En esta ocasión, la utilización de cinta adhesiva y el estudio de la posterior recuperación de la función barrera se realizaron transcurridos 1 y 2 meses del inicio de la suplementación oral con ST11. En ambos casos, los sujetos tratados con ST11 mostraban mejorías significativamente más rápidas en la función barrera cutánea respecto a los tratados con placebo. Estos hallazgos consolidan los anteriormente descritos.

Conociendo la capacidad que los procesos inflamatorios tienen para alterar la función barrera cutánea, se propuso evaluar el potencial antiinflamatorio de la cepa ST11. En primer lugar, utilizando muestras de piel humanas *ex vivo*, y mediante el test de inflamación neurógena, se constató que ST11 era capaz de disminuir el edema y la vasodilatación de capilares dérmicos mediados por la sustancia P. Los efectos proinflamatorios mediados por la sustancia P eran significativamente menores en las muestras

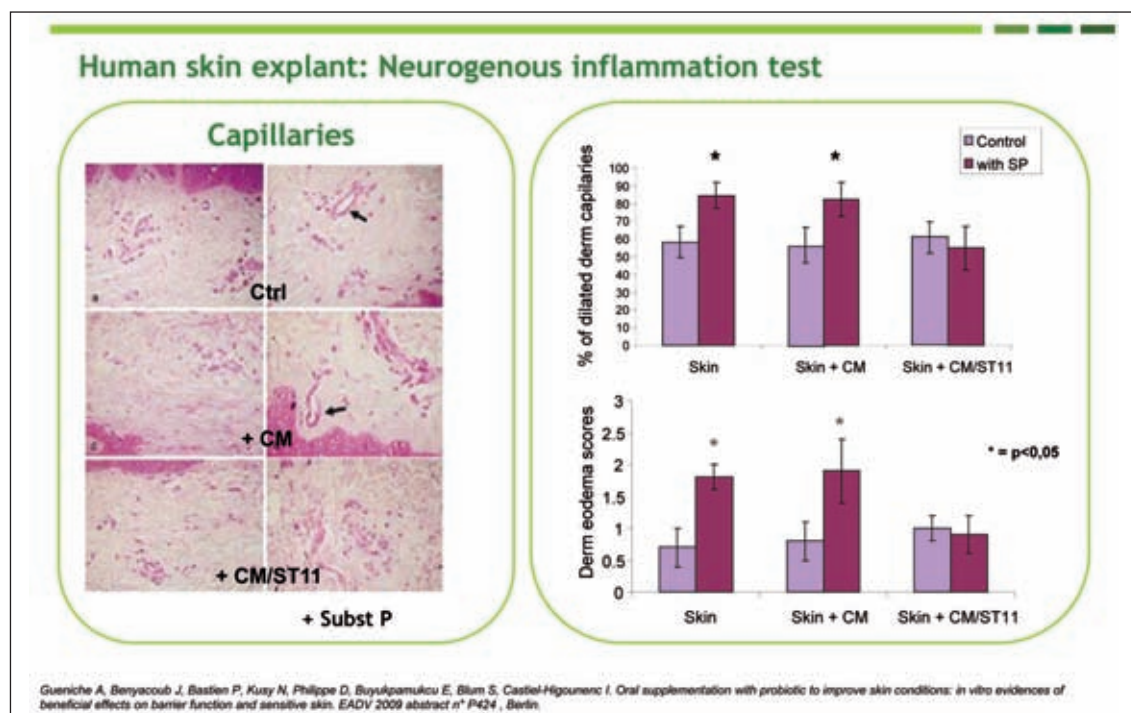


Figura 5. ST11 muestra propiedades antiinflamatorias ex vivo.

que habían sido incubadas en un medio rico con el probiótico ST11 (Fig. 5).

En el mismo modelo experimental, la cepa ST11 demostró ser capaz de inhibir la degranulación de mastocitos mediada por la sustancia P

y la posterior liberación de citocinas. La liberación de TNF-alfa a partir de la presencia de sustancia P también se vio reducida significativamente en las muestras incubadas en un medio rico en ST11 (Fig. 6).

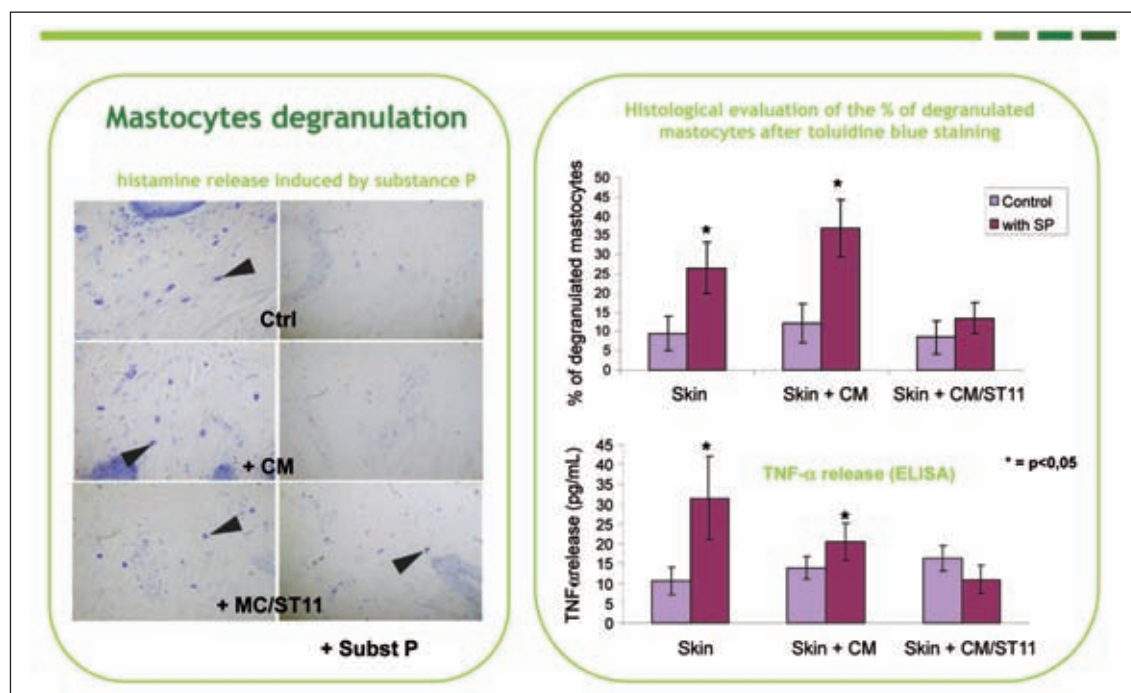
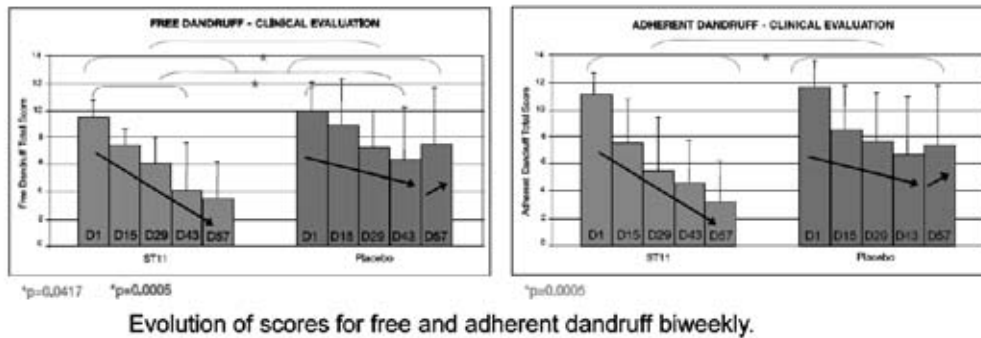


Figura 6. Mejoría de la actividad antiinflamatoria y de la reactividad cutánea ex vivo.

Clinical evaluation of efficacy by the Dermatologist :



Oral supplementation with ST11 is effective
against free and adherent dandruff.

Querische A, Philippe D, Bastien P, Buyukparmakci E, Remygagne P, Castelnau-Gertsch I. Oral supplementation with probiotic *Lactobacillus paracasei* ST 11 improves dandruff condition. EADV 2009 abstract n° F825, Berlin.
Jardin B. Oral Probiotic Reduces Severe Dandruff in Small Study. Skin & Allergy News, 2009; 40(11):26.

Figura 7. La suplementación oral con el probiótico ST11 mejora la pitiriasis seca de cuero cabelludo.

Finalmente, para completar los estudios sobre los efectos beneficiosos de la cepa ST11, se realizó un último ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, para valorar la capacidad del probiótico de reducir la reactividad cutánea en pacientes afectados de dicha patología. Un total de 60 mujeres recibieron suplementación oral con ST11 durante 2 meses. Posteriormente, la reactividad cutánea fue evaluada mediante el test de capsicina. Los resultados demostraron que en los individuos tratados con ST11, hacían falta concentraciones significativamente mayores de capsicina para obtener un resultado positivo, frente a los tratados con placebo. La suplementación oral con el probiótico ST11 demostró ser capaz de reducir la reactividad cutánea (Fig. 7).

En resumen, la cepa probiótica ST11 ha demostrado ser capaz de acelerar la recuperación de la función barrera cutánea (*versus* placebo) después de una agresión química *ex vivo*, durante el proceso de diferenciación epidérmica *in vivo*, y después de una agresión física repetida mediante *stripping* con cinta adhesiva *in vivo*). Por otra parte, también ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias y reducir la sensibilidad cutánea *ex vivo*, además de disminuir la reactividad cutánea *in vivo*. Tras ser ingerido, el probiótico ST11

sobrevive a la acidez gástrica y prosigue su tránsito digestivo hasta su adhesión a las células de la pared intestinal, donde provocaría la liberación de mediadores químicos al torrente sanguíneo. Estos mediadores serían los responsables reforzar la función barrera cutánea mediante el estímulo de la renovación celular y de la diferenciación epidérmica, además de promover un mejor control de la inflamación y de la reactividad cutáneas.

Teniendo en cuenta éstos hallazgos, y considerando la importancia de la inflamación en los estados descamativos, así como el papel etiológico clave de una función barrera cutánea alte-

«Tras ser ingerido, el probiótico ST11 sobrevive a la acidez gástrica y prosigue su tránsito digestivo hasta su adhesión a las células de la pared intestinal, donde provocaría la liberación de mediadores químicos al torrente sanguíneo»

«La población del estudio estaba constituida por un total de 58 varones sanos divididos en dos grupos»

rada, se propuso evaluar la eficacia clínica de la suplementación oral con la cepa probiótica ST11 como nuevo tratamiento para los estados descamativos.

En este estudio, realizado en colaboración con el Dr. Pascal Reygagne (Centre de Santé Sabouraud-Hospital de Saint Louis, París, Francia), se decidió evaluar la efectividad clínica de la suplementación oral durante 57 días de la nueva cepa probiótica ST11 (109 UFC de *Lactobacillus paracasei*) en pacientes afectados de estados descamativos moderados-severos del cuero cabelludo.

La población del estudio estaba constituida por un total de 58 varones sanos divididos en 2 grupos (uno sometido a tratamiento con el agente probiótico, el otro tratado con placebo), con características basales similares (rango de edad de entre 18-60 años, fototipos del I-IV, raza caucásica), afectados todos ellos de estados descamativos moderados-severos (puntuación de al menos 3 puntos en una escala de gravedad del 0-4) que afectaban inicialmente al menos dos cuadrantes del cuero cabelludo. Durante el desarrollo del estudio, los pacientes debían seguir una dieta establecida (sin yogurts ni otros alimentos producidos a partir de la fermentación de leche), y tenían restringidos los tratamientos tópicos a nivel de cara y cuero cabelludo. Sus hábitos de higiene no fueron alterados.

Los criterios de evaluación fueron:

- Evaluación clínica de la presencia de descamación en cuero cabelludo (*score* clínico: caspa libre/adherente, eritema, seborrea).
- Autoevaluación de la presencia de descamación, prurito, tacto grasiento, irritaciones, rojeces, sensación de tirantez y valoración global subjetiva del estado del cuero cabelludo.
- Evaluación de la eficacia global al terminar el tratamiento.

- Evaluación de los efectos residuales 7 días después de finalizar el tratamiento oral.

EFICACIA DE ST11 EN ESTADOS DESCAMATIVOS

La suplementación oral con el probiótico ST11 se acompañó de una reducción significativa de la descamación tanto libre como adherida del cuero cabelludo en comparación al estado inicial a partir del día 15 de tratamiento, así como de una disminución significativa respecto a placebo a partir del día 43 de tratamiento. Al final del estudio, se observó una reducción del 70% y del 72% en el *score* de descamación libre y adherida respectivamente, en los pacientes tratados con ST11, y una reducción del 23% y del 34% en los pacientes tratados con placebo. Además, los efectos del probiótico sobre la descamación del cuero cabelludo se mantuvieron al cabo de 7 días de haber suspendido el tratamiento.

EFICACIA GLOBAL MEDIANTE EVALUACIÓN CLÍNICA AL FINALIZAR EL ESTUDIO

Las valoraciones “ciegas” de eficacia globales realizadas por investigadores en el día 57 mostraron que la suplementación oral con ST11 se acompañó de una mejoría del estado descamativo inicial en un 89% de casos, comparado con un 67% de los casos que habían recibido placebo. Un 64% de los pacientes tratados con ST11 fueron considerados en “resolución completa” o en “mejoría notable”, comparado con un 27% de los controles.

ANÁLISIS E IDENTIFICACIÓN DE LEVADURAS DE MALASSEZIA

En el grupo de pacientes tratados con el probiótico ST11 se observó un número constante de colonias de *Malassezia* durante el estudio, en concreto de *Malassezia globosa* y de *Malassezia restricta*, las dos especies más relacionadas con la patogenia de los estados descamativos, mientras que en los pacientes que recibieron placebo se objetivó un importante aumento del número de colonias.

EFICACIA DE ST11 SOBRE EL ERITEMA

La suplementación con ST11 se correlacionó con una reducción significativa del eritema respecto al estado basal a partir del día 15 de tratamiento, y con una evolución significativamente mejor respecto a placebo a partir del día 57 de tratamiento. Al finalizar el estudio, el *score* de eritema se había reducido en un 58% en los pacientes tratados con ST11, en comparación con una reducción de un 31% en los tratados con placebo. Además, se constató que la eficacia de ST11 sobre el eritema persistía pasados 7 días de haber finalizado el tratamiento.

EFICACIA DE ST11 SOBRE EL PRURITO

Cabe destacar que los sujetos tratados con ST11 refirieron una disminución de la sensación de prurito desde el primer día de tratamiento hasta la finalización del estudio, mientras que en los tratados con placebo se constató un aumento del prurito a partir del día 43 y hasta el día 57.

CONCLUSIONES DEL ESTUDIO

Los resultados obtenidos en este primer ensayo clínico con pacientes afectados de estados descamativos del cuero cabelludo demuestran que la suplementación oral con ST11 a una dosis de 109 UFC/día tiene un significativo efecto antidescamativo de forma

global, superior a placebo. Desde un punto de vista clínico, la suplementación oral con ST11 es eficaz para reducir el grado de descamación, eritema y prurito.

Este nuevo enfoque terapéutico abre una vía para el desarrollo de nuevos tratamientos por vía oral susceptibles de ser utilizados en asociación o a continuación de los tratamientos dermatológicos clásicos, para acelerar su eficacia, mejorar el confort y prevenir o posponer las posibles recaídas. En este sentido sería interesante, por ejemplo, realizar ensayos clínicos estudiando el resultado de asociar ST11 a ketoconazol en el tratamiento de la dermatitis seborreica.

Agradecimiento

Al Dr. Ignasi Pau-Charles por la revisión de la versión castellana del texto original.

BIBLIOGRAFÍA

- Gueniche A, Benyacoub J, Bastien P, Kusy N, Philippe D, Buyukpamukcu E, Blum S, Castiel-Higounenc I. Oral supplementation with probiotic to improve skin conditions: *in vitro* evidences of beneficial effects on barrier function and sensitive skin. EADV 2009 abstract n° P424, Berlín.
- Gueniche A, Philippe D, Bastien P, Buyukpamukcu E, Reygagne P, Castiel-Higounenc I. Oral supplementation with probiotic *Lactobacillus paracasei* ST 11 improves dandruff condition. EADV 2009 abstract n° P825, Berlín.
- Jancin B. Oral Probiotic Reduces Severe Dandruff in Small Study. *Skin & Allergy News* 2009; 40:26.

«Los resultados obtenidos en este primer ensayo clínico con pacientes afectados de estados descamativos del cuero cabelludo demuestran que la suplementación oral con ST11 a una dosis de 109 UFC/día tiene un significativo efecto antidescamativo de forma global, superior a placebo. Desde un punto de vista clínico, la suplementación oral con ST11 es eficaz para reducir el grado de descamación, eritema y prurito»

Probióticos ST11:

una nueva opción en el manejo de la dermatitis seborreica del cuero cabelludo



Agustín Viera, Salvio Serrano*

Clínica Dermatológica Ivalia Dermis, Las Palmas de Gran Canaria y *Cátedra de Dermatología, Universidad de Granada

La dermatitis seborreica del cuero cabelludo es un proceso de fácil diagnóstico y de problemático tratamiento a largo plazo. Hay pacientes a quienes les afecta su calidad de vida, sufren de frecuentes reagudizaciones o no les satisface cosméticamente los tratamientos utilizados. El abordaje óptimo de esta dermatosis es el abordaje integral de sus causas, basándose en terapias eficaces, ausentes de efectos secundarios y de elevada cosmeticidad.

Se considera que coexisten tres factores, necesarios pero no suficientes de forma aislada, en la etiología de la dermatitis seborreica del cuero cabelludo: producción sebácea, colonias de *Malassezia* y alteración de la función barrera de la piel¹.

«La *Malassezia* se encuentra en el 90% de los adultos, incluidos aquellos que no presentan dermatitis seborreica»

La dermatitis seborreica se observa en áreas corporales ricas en glándulas sebáceas, áreas andrógeno-dependiente, lo que explica su baja incidencia hasta el desarrollo puberal. La cara y el cuero cabelludo presentan la mayor densidad de glándulas sebáceas con una media de 300 a 500 glándulas sebáceas por centímetro cuadrado y un tamaño de cada glándula en torno al milímetro. Al contrario de lo que pudiera pensarse, no se observan diferencias significativas en el ratio de excreción de sebo en personas afectas de dermatitis seborreica y personas no afectas².

La *Malassezia* se encuentra en el 90% de los adultos, incluidos aquellos que no presentan dermatitis seborreica. Son levaduras lípido-dependiente, precisando los lípidos de la glándula sebácea para desarrollarse y presentan actividad lipasa. En pacientes con dermatitis seborreica algunos estudios han demostrado que estas levaduras cuantitativamente aumentan en 1,5 o 2 veces su presencia y que pueden representar hasta el 75% de la flora cutánea. Las especies de *Malassezia* que se correlacionan con la dermatitis seborreica son la *Malassezia Globosa* y la *Malassezia Restricta*³.

La colonización del cuero cabelludo por las colonias de *Malassezia* produce un efecto inflamatorio. Su intensa actividad lipasa hidroliza los triglicéridos del sebo produciendo ácidos grasos libres, como el ácido oleico con elevado potencial irritante y ácidos grasos saturados que la *Malassezia* precisa para proliferar. La irritación genera inflamación cutánea y proliferación de los queratinocitos^{1,3}.

La alteración de la función barrera de la piel se manifiesta con descamación por queratinización anormal, incremento de la permeabilidad y menor contenido lipídico. Por otro lado, la alteración de la diferenciación epidérmica aumenta la adhesión y colonización de *Malassezia* así como la respuesta inflamatoria cutánea y altera la regulación de las defensas endógenas. Existe un evidente efecto de retroalimentación entre los 3 factores etiológicos responsables de la dermatitis seborreica del cuero cabelludo¹.

Se considera que existe una sensibilidad individual en las personas con dermatitis seborreica que se concreta en una personal respuesta inflamatoria a los metabolitos generados por la actividad lipasa de la *Malassezia*, por diferencias individualizadas en el contenido lipídico del estrato córneo y por la respuesta genéticamente condicionada de la inmunidad⁴. La permeabilidad de la función barrera cutánea como resultado de la susceptibilidad individual, siendo un elemento clave, es sobre el que menos se ha investigado⁵.

Actualmente los dermatólogos contamos con un amplio arsenal terapéutico para el tratamiento de la dermatitis seborreica del cuero cabelludo^{6,7}. Champús y lociones antiseborreicas se basan en agentes queratolíticos como el ácido salicílico y sulfuros, reguladores de la queratinización como el zinc o el coaltar o antimicrobianos como el selenio o la piritiona de zinc (8). Los antifúngicos tópicos frenan la proliferación de las levaduras lipofílicas (*Malassezia*) como ketoconazol, bifonazol o ciclopiroxolamina y son para la mayoría de autores el tratamiento de elección de la dermatitis seborreica del cuero cabelludo, permiten una rápida reducción de la colonización de *Malassezia*. Los casos resistentes a los tratamientos previos son susceptibles de tratamiento con corticoides tópicos que actúan de forma rápida frente a la inflamación, eliminando el enrojecimiento, prurito y descamación mientras se utilizan. Como en otros procesos cutáneos su uso continuado no está justificado^{6,7}.

Estos tratamientos tienen como limitante el que su eficacia precisa de regularidad o continuidad de uso, generan irritabilidad en pacientes sensibles, pueden agredir la queratina del tallo piloso y hay pacientes que refieren una seborrea reactiva tras finalizar su aplicación⁹. El conocimiento de la etiopatogenia de la dermatitis seborreica del cuero cabelludo, hace considerar que una estrategia terapéutica innovadora que evitara las limitaciones de los tratamientos previos sería actuar desde nuestro interior directamente sobre la función barrera alterada y sobre la inflamación cutánea.

Los probióticos se definen como microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidades adecuadas generan efectos beneficiosos en el huésped: correcto equilibrio de la microflora intestinal, disminución de toxinas liberadas por la actividad metabólica microbiana, prevención y tratamiento de diarrea etc... Existen dos categorías principales dentro de los probióticos: *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Dependiendo de la cepa, los probióticos han demostrado propiedades anti-inflamatorias, anti-infecciosas o moduladoras del sistema inmune¹⁰⁻¹².

ESTUDIOS PRE-CLÍNICOS

Un estudio reciente ha demostrado que más allá de los efectos sobre la flora intestinal, hay probióticos que generan efectos de inmunomodulación a nivel cutáneo¹³. De forma concreta, el *Lactobacillus paracasei* (ST11) inhibe la inflamación cutánea inducida por la sustancia P y acelera la recuperación de la función barrera cutánea *in vitro* y *ex vivo*. Se postula que tras la interacción del probiótico ST11 con el epitelio intestinal, células del sistema inmune asociadas son activadas y consecuentemente citoquinas

«Actualmente los dermatólogos contamos con un amplio arsenal terapéutico para el tratamiento de la dermatitis seborreica del cuero cabelludo»

«Los test *ex vivo* se realizan sobre tejidos vivos (piel de cirugía plástica abdominal) en un medio artificial fuera del organismo con la mínima alteración de las condiciones naturales (condiciones estériles) y duración menor a 24 h»

específicas liberadas al sistema circulatorio ejerciendo un efecto de inmunomodulación al alcanzar la piel (bioinducción).

El probiótico ST11, *Lactobacillus paracasei* cepa NCC 2461 sobrevive *in vitro* a las condiciones del tracto digestivo, persiste en el tracto gastrointestinal, se adhiere a la mucosa intestinal y a las células epiteliales en humanos, estimula la síntesis de mediadores antiinflamatorios y ofrece una demostrada seguridad de uso en diversos ensayos clínicos. La cepa del probiótico ST11 ha sido identificada y caracterizada por Nestle Research.

Los estudios pre-clínicos se realizaron con un co-cultivo modelo de mucosa intestinal. Se utilizaron células humanas procedentes de cáncer de colon (Caco2 cells) que dan lugar a monocapas celulares, presenta características morfológicas y funcionales similares enterocitos diferenciados, es un buen modelo para estudio de absorción por difusión pasiva y observa una excelente correlación entre coeficiente de permeabilidad y biodisponibilidad oral de fármacos en humanos. El co-cultivo se estimula añadiendo el probiótico a la superficie apical de la monocapa e incubándose. Se obtiene así un medio condicionado formado por células mononucleadas, el medio suplementado y citoquinas, que es utilizado para los test *in vitro* y *ex vivo*. Los test *ex vivo* se realizan sobre tejidos vivos (piel de cirugía plástica abdominal), en un medio artificial fuera del organismo con la mínima alteración de las condiciones naturales (condiciones estériles) y duración menor a 24 h.

A partir de generar estas condiciones se analizan diversas situaciones comparando el efecto sobre la piel *ex vivo* del medio condicionado

(medio estimulado con ST11) comparados con medios de cultivo no estimulado (medio no estimulado con ST11 y por ello carentes de citoquinas específicas). Inicialmente se evalúa la recuperación de la función barrera de la piel durante 4 días midiendo la pérdida trans-epidérmica de agua con corneómetro (TEWL). Sabemos TEWL es el parámetro más importante para evaluar la eficacia de la función barrera de la piel. Se demuestra que el medio condicionado por el probiótico ST11 previene la alteración de la función barrera cutánea tras la agresión con SLS (lauril sulfato sódico). Se demuestra, así mismo, que el ST11 fue capaz de disminuir la vasodilatación, el edema, la degranulación de mastocitos y el aumento del TNF-alfa inducidos por la sustancia P (test de inflamación neurogénica con sustancia P) comparados frente a un grupo control.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Una vez demostrada que el ST11 por vía oral acelera la recuperación de la función barrera cutánea y tiene acción antiinflamatoria (*in vitro* y *ex vivo*) y conociendo la importancia que tiene estas dos cuestiones en la etiopatogenia de la dermatitis seborreica del cuero cabelludo, se plantea desde el Centre de Santé Sabouraud de París el primer estudio clínico con el objetivo de determinar el efecto de la suplementación ST11 en el cuero cabelludo de pacientes con dermatitis seborreica moderada a severa.

El estudio clínico se desarrolla de forma randomizada, a doble ciego y con grupo placebo, en una población de 58 hombres con una edad comprendida entre 18 y 60 años desde septiembre de 2007 hasta junio de 2008. Se administra a cada paciente del grupo de tratamiento 1×10^9 cfu de ST11 por día en forma de polvo para diluir en agua, durante 57 días. Veintiocho pacientes conformaron el grupo placebo. Cuarenta y dos días anteriores al inicio del estudio los pacientes no realizaron ningún tratamiento y durante todo el estudio se aplicaron un champú neutro. Se evaluó por el investigador la descamación libre y adherente, así como el enrojecimiento, siguiendo una escala de 0 a 4 en cada uno de los cuadrantes en que se dividió el cuero cabelludo. El paciente auto-evaluó la intensidad de la descamación y su nivel de prurito. Se cuantifi-

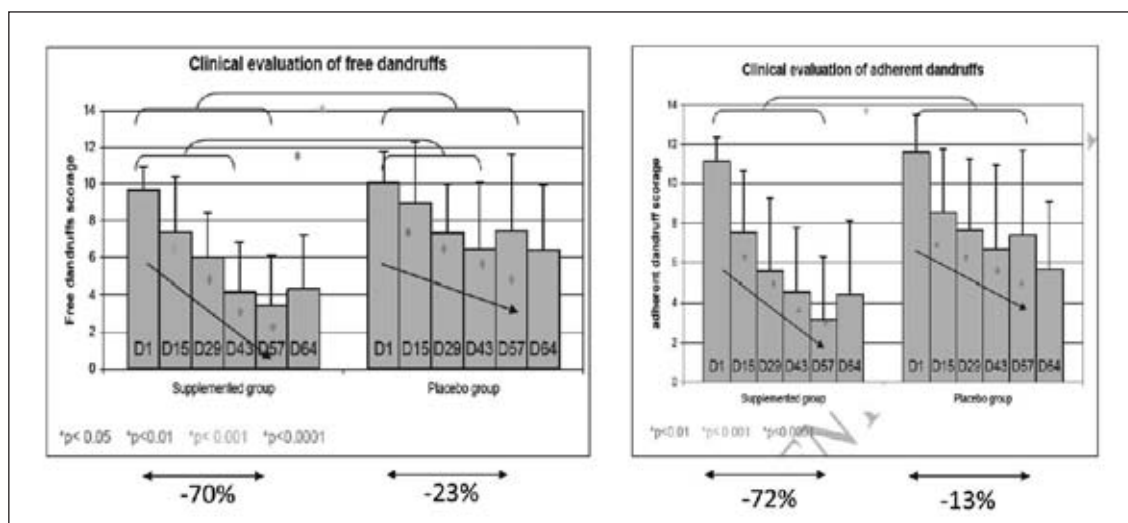


Figura 1. Descenso significativo de descamación libre y adherente vs placebo.

caron los niveles de *Malassezia* en un laboratorio independiente.

Los *resultados* de este estudio mostraron una disminución significativa de la descamación adherente y libre, así como del eritema frente a placebo ($p < 0,001$, a día 64) (Figs. 1 y 2). La disminución desde el inicio del estudio frente al grupo placebo fue de un 70% referente a la descamación libre, un 72% frente a

la descamación adherente y un 58% frente al eritema. Los pacientes refirieron una disminución de la descamación y del prurito estadísticamente significativa frente al grupo placebo ($p < 0,001$, a día 64) (Fig. 3). Se concluye que el probiótico ST11 obtiene, frente a placebo, una reducción estadísticamente significativa de todos los signos de la dermatitis seborreica, y que estos beneficios se mantienen al

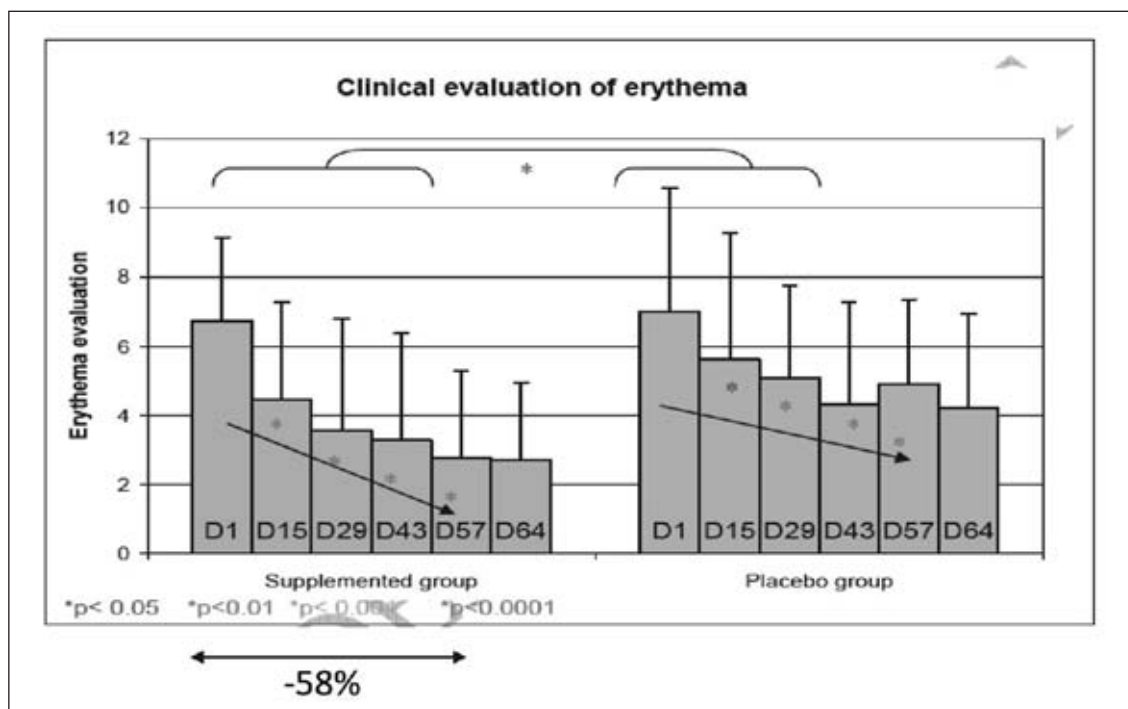


Figura 2. Descenso significativo de eritema vs placebo.

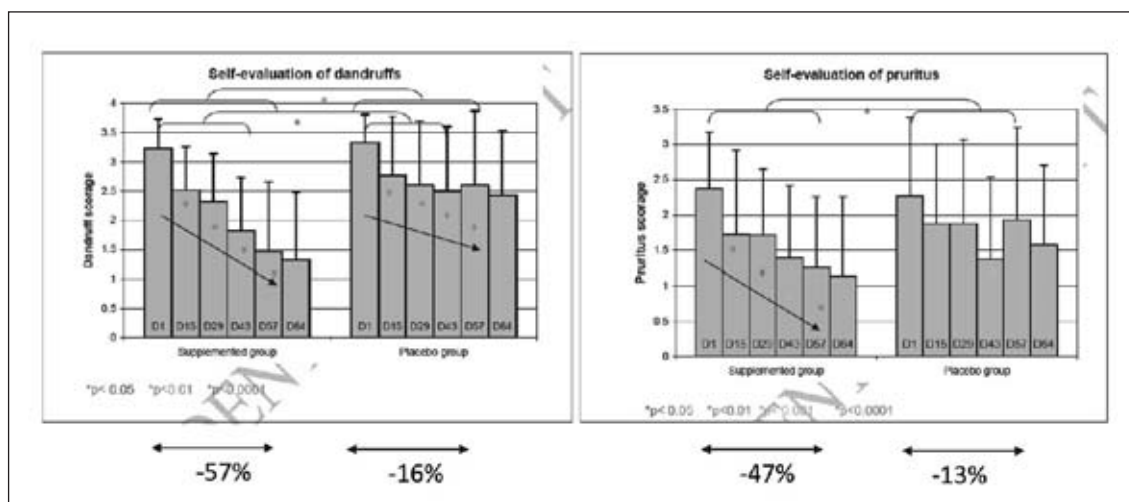


Figura 3. Autoevaluación: descenso significativo de descamación y prurito vs placebo.

menos una semana tras la finalización de la toma oral del probiótico. Así mismo, el probiótico ST11 previene el incremento de *Malassezia restricta* y *M. globosa* vs placebo que se observa en la dermatitis seborreica del cuero cabelludo.

Los resultados obtenidos en este primer estudio sobre eficacia desde el Centre Sabouraud (Paris) animaron a desarrollar nuevos estudios clínicos evaluando las aportaciones que generaría la integración del probiótico ST11 en los esquemas terapéuticos dermatológicos de la dermatitis seborreica del cuero cabelludo.

Con el objetivo principal de determinar el efecto de un suplemento oral con ST11 (10^9 cfu) en combinación con un tratamiento tópico o sólo en el manejo de la dermatitis seborreica de hombres y mujeres se desarrolló durante el año 2010, un estudio clínico abierto, multicéntrico, en donde participaron dermatólogos de cinco países europeos: España, Italia, Polonia, República Checa y Grecia.

El estudio clínico se diseñó reclutando un mínimo de 20 pacientes por país dividiéndose de forma randomizada en dos grupos. Un tercer grupo podía ser creado a partir de la selección de los primeros veinte pacientes. Se determinó un período de lavado a posibles tratamientos anteriores de 15 días previo al inicio del estudio. El grupo 1 recibió tratamiento con un champú de Ketoconazol 1% cada 2 días durante 4 semanas. El grupo 2 recibió tratamiento con champú de ketoconazol 1% cada

2 días junto a la toma oral del probiótico ST11 durante 8 semanas. El grupo 3 utilizaba un champú neutro junto a la toma oral del probiótico ST11 durante 8 semanas.

Los criterios de inclusión eran ser hombre o mujer de edad superior a 18 años con dermatitis seborreica de cuero cabelludo, familiarizados con los síntomas de su proceso, capaces de identificar la aparición de una agudización del mismo, que precisen aproximadamente 6 tratamientos locales cada año y con un período entre crisis conocido y "estable". Se consideraron como criterios de exclusión pacientes en tratamiento oral en los últimos 2 meses, bajo tratamiento corticoideo o con enfermedades como acné, psoriasis u otras dermatosis distintas a la dermatitis seborreica, así como pacientes con afecciones del tracto gastrointestinal.

Los métodos de evaluación desarrollados en 5 visitas clínicas durante 14 semanas fueron para los grupos 1 y 2, el tiempo de recaída después de finalizar el tratamiento tópico (evaluado por el paciente y confirmado por el dermatólogo), la evaluación de los síntomas de la dermatitis seborreica (evaluación clínica y autoevaluación) y la evolución en la calidad de vida (mediante el cuestionario Scalpdex)¹⁴. En el grupo 3 se evaluaron la evolución de los síntomas y de la calidad de vida.

Los resultados preliminares del estudio multinacional (que se encuentra actualmente en fase de análisis de resultados) demostró diferencias estadísticamente significativas en el

tiempo de aparición de recaída o nuevo brote de dermatitis seborreica de cuero cabelludo ($p = 0,0066$ test chi-cuadrado). El grupo 1 constituido por pacientes que sólo recibieron tratamiento de champú de ketoconazol tuvo un 30% de re-agudizaciones antes de la semana 12 del estudio. El grupo 2 que asoció a lo anterior el probiótico ST11 durante 8 semanas, tan sólo evidenció un 7% de recaídas antes de la semana 12.

CONCLUSIONES

- El probiótico ST11 genera una recuperación más rápida de la función barrera cutánea tras una agresión (demostrado *in vitro*, *ex-vivo* e *in-vivo*).
- El probiótico ST11 demuestra actividad antiinflamatoria y mejora la sensibilidad cutánea (*ex-vivo*).
- El probiótico ST11 disminuye la sensibilidad cutánea *in vivo*.
- El probiótico ST11 ha demostrado, de forma estadísticamente significativa, eficacia en controlar los signos y síntomas de la dermatitis seborreica del cuero cabelludo frente a placebo.
- La toma oral del probiótico ST11 ofrece una excelente tolerancia y ausencia de efectos secundarios.
- La toma oral del probiótico ST11 reduce las recaídas de dermatitis seborreica del cuero cabelludo, aumentando el período libre de sintomatología.
- Los estudios clínicos realizados con el probiótico ST11 demuestra que la inmunonutrición dermatológica (tratar procesos dermatológicos modulando la actividad del sistema inmune mediante probióticos y nutrientes específicos) es una opción a incorporar a nuestra práctica clínica.
- Los resultados obtenidos con el probiótico ST11 debe animar a desarrollar nuevos estudios clínicos con el objetivo de comprender completamente su mecanismo de acción y comparar su eficacia frente a otras opciones terapéuticas de la dermatitis seborreica del cuero cabelludo.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Angelis YM, Gemmer CM, Kaczvinsky JR, Kenneally DC, Schwartz JR, Dawson TL Jr. Three etiologic facets of dandruff and seborrheic dermatitis: *Malassezia* fungi, sebaceous lipids, and individual sensitivity. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2005; 10: 295-7.
2. Piérard-Franchimont C, Xhauflaire-Uhoda E, Piérard E. Revisiting dandruff. *Int J Cosmet Sci* 2006; 28: 311-8.
3. De Angelis YM, Saunders CW, Johnstone KR, Reeder NL, Coleman CG, Kaczvinsky JR Jr et al. Isolation and Expression of a *Malassezia globosa* Lipase Gene, LIP1. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2138-46.
4. Harding CR, Moore AE, Rogers JS, Meldrum H, Scott AE, McGlone FP. Dandruff: a condition characterized by decreased levels of intercellular lipids in scalp stratum corneum and impaired barrier function. *Arch Dermatol Res* 2002; 294: 221-30.
5. Schaub J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 261-6.
6. Elewski BE. Safe and Effective Treatment of Seborrheic Dermatitis. *Cutis* 2009; 83: 333-8.
7. Schwartz JR. Treatment of seborrheic dermatitis of the scalp. *J Cosmet Dermatol* 2007; 6 (Suppl. 1): 18-22.
8. Waldroup W, Scheinfeld N. Medicated shampoos for the treatment of seborrheic dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 699-703.
9. Seité S, Paries J, Reygagne P, Hamidou Z, Jouanique C, Perez-Pala G, Rougier A. A lipohydroxyacid-containing shampoo improves scalp condition and quality of life in patients with seborrheic dermatitis and light-to-moderate scalp psoriasis. *J Cosmet Dermatol* 2009; 8: 108-13.
10. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989; 66: 365-78.
11. Gueniche A, Benyacoub J, Blum S, Breton L, Castiel I. Probiotics for Skin Benefits. Nutritional Cosmetics: Beauty from Within (2009 Edition). Eds A Tabor and RM Blair. William Andrew Inc, 2009. 421-39.
12. Uhlig HH, Powrie F. Dendritic cells and the intestinal bacterial flora: a role for localized mucosal immune responses. *J Clin Invest* 2003; 112: 648-51.
13. Gueniche A, Benyacoub J, Philippe D, Bastien P, Kusi N, Breton L et al. *Lactobacillus paracasei* CNMC I-2116 (ST11) inhibits substance P-induced skin inflammation and accelerates skin barrier function recovery *in vitro*. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 731-7.
14. Chen SC, Yeung J, Chren MM. Scalpdx: a quality of life instrument for scalp dermatitis. *Arch Dermatol* 2002; 138: 803-7.