



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**MICROBIOTA INTESTINAL Y SU INFLUENCIA EN ENFERMEDADES DE LA
PIEL**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADA EN TECNOLOGÍA
MÉDICA**

**AUTORA: ISIDORA VALENTINA PALMA DÍAZ
PROFESOR GUÍA: TM. Mg. Cs. CLAUDIA MORA PAREJA**

TALCA, CHILE

2020

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

INDICE

| | |
|--|----|
| 1. RESUMEN | 5 |
| 2. INTRODUCCIÓN | 6 |
| 3. OBJETIVOS | 9 |
| Objetivo general..... | 9 |
| Objetivos específicos..... | 9 |
| 4. METODOLOGÍA | 10 |
| 4.1 Diseño de estudio..... | 10 |
| 4.2 Diseño de inclusión..... | 10 |
| 4.3 Aspectos éticos..... | 10 |
| 5. MARCO TEÓRICO | 11 |
| 5.1 Introducción a la microbiota intestinal..... | 11 |
| 5.1.1 Generalidades sobre la microbiota..... | 11 |
| 5.1.2 Desarrollo de la microbiota intestinal en el ser humano..... | 12 |
| 5.1.3 Microbiota intestinal..... | 15 |
| 5.1.4 Estructura y función del epitelio del TGI..... | 17 |
| 5.2 Microbiota Intestinal en Salud..... | 19 |
| 5.2.1 Inmunomodulación..... | 19 |
| 5.2.2 Protección..... | 24 |
| 5.2.3 Nutrición y metabolismo..... | 26 |
| 5.3 Microbiota intestinal en enfermedad..... | 29 |
| 5.3.1 Mecanismo de fino balance..... | 29 |
| 5.3.2 Disbiosis..... | 30 |
| 5.4 La microbiota intestinal como un regulador del eje intestinal-cutáneo..... | 33 |
| 5.4.1 Rol del microbioma intestinal en la homeostasis de la piel..... | 33 |
| 5.4.2 Microbiota intestinal y alostasis de la piel..... | 37 |
| 5.4.3 Disbiosis y dishomeostasis de la piel..... | 38 |
| 5.5 Microbiota intestinal y su influencia en enfermedades de la piel..... | 41 |
| 5.5.1 Acné vulgaris..... | 41 |
| 5.5.2 Dermatitis atópica..... | 43 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 5.5.3 | Psoriasis..... | 46 |
| 5.6 | Impacto del tratamiento probiótico en enfermedades de la piel..... | 51 |
| 5.6.1 | Probióticos y acné vulgaris..... | 53 |
| 5.6.2 | Probióticos y dermatitis atópica..... | 55 |
| 5.6.3 | Probióticos y psoriasis..... | 57 |
| 6. | CONCLUSIÓN..... | 58 |
| 7. | REFERENCIAS..... | 60 |

INDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1: Localización de grupos bacterianos dominantes dentro del intestino..... | 18 |
| Figura 2: Composición celular y estructura del epitelio intestinal..... | 24 |
| Figura 3: Factores que contribuyen a la disbiosis intestinal..... | 33 |
| Figura 4: Componentes del eje del intestino y piel..... | 41 |

INDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1: Comparación de la comunidad microbiana del intestino y piel..... | 36 |
| Tabla 2: Comparación de 3 patologías crónicas de la piel..... | 51 |

1. RESUMEN

En la actualidad se reconoce a la microbiota intestinal como órgano, el cual está íntimamente relacionado e integrado con la fisiología de un individuo, por lo que se entiende que juega un rol clave. El ecosistema bacteriano que allí reside está conformado por microorganismos nativos, que colonizan de manera permanente al tracto gastrointestinal y se adquieren en el nacimiento y los primeros años de vida. A su vez, también están presentes microorganismos que conviven de manera transitoria en el tubo digestivo y que son adquiridos por cambios de dieta mantenidos en el tiempo, por consumo de medicamentos, etc.

Las ciencias y la tecnología empleada a través de los años han logrado estudiar de manera exitosa al microbioma intestinal y a las bacterias contenidas en él y como éstas ayudan a la mantención de la homeostasis en el organismo, y, por el contrario, los mecanismos bacterianos que pueden desencadenar en un proceso de disbiosis en un individuo. Por lo tanto, los estudios también han buscado dilucidar la predisposición a la adquisición de enfermedades a causa de la disbiosis o dishomeostasis del organismo.

La siguiente revisión se enfoca en analizar la estrecha relación que existe entre la microbiota intestinal humana y las enfermedades de la piel, a través del análisis de distintos mecanismos con componentes inmunes que hacen predisponentes a algunos individuos para desarrollar patologías que afectan a la piel, como lo son el acné vulgaris, dermatitis atópica y psoriasis, y como afecta la implementación de tratamiento probiótico sobre éstas.

Palabras claves: Microbiota intestinal, acné vulgaris, dermatitis atópica, psoriasis, probióticos.

2. INTRODUCCIÓN

El intestino humano es el entorno natural de una población dinámica, diversa y abundante de microorganismos, que son principalmente bacterias, las cuales se han adecuado a este ambiente. El ecosistema microbiano de este órgano, llamado “microbiota” o “microflora” está compuesto por especies nativas que colonizan a permanencia el tracto gastrointestinal y otros microorganismos que transitan temporalmente por el tubo digestivo (1).

Las especies nativas se adquieren desde el nacimiento mediante el paso por el canal de parto y por lactancia materna, mientras que las bacterias de paso se ingieren a través de alimentos, lo que lo hace susceptible a modificación por cambios en la dieta mantenidos en el tiempo, o también puede estar dado por otras circunstancias, como estrés, infecciones e ingestión de antibióticos, lo que se traduce en que la “microbiota” puede variar de un individuo a otro e incluso en el mismo individuo (2).

La gran variedad de especies dentro de este ecosistema facilita el desarrollo y la vida de comunidades bacterianas y del ser humano. Esta relación entre microorganismos y humano es de simbiosis, en donde el humano proporciona hábitat y nutrición, y la “microbiota” contribuye a fisiología de éste.

Dentro de las funciones de la “microbiota” se le atribuyen 3 principales, la primera es de nutrición y metabolismo, debido a la actividad bioquímica de las bacterias, las cuales recuperan energía en forma de ácidos grasos de cadena corta (SCFAs, siglas en inglés), también producen vitaminas y por consecuencia se elaboran mecanismos favorables sobre la absorción de calcio y hierro en el colon; la segunda función es de protección, ya que previene la invasión de agentes infecciosos o el sobrecrecimiento de especies residentes con potencial patógeno, y la tercera, se define como una función trófica que participa sobre el epitelio intestinal y el sistema inmune (3).

La asociación entre la alteración de la “microbiota” normal y el desarrollo de enfermedades comenzó a ser investigado con la aparición de diarrea por *Clostridium difficile* asociado al uso indiscriminado de antibióticos intrahospitalarios. Esta asociación fue reforzada cuando se vio que la respuesta al tratamiento con vancomicina mejoraba con la asociación de probióticos (4).

Una disrupción en el “microbioma” intestinal y una respuesta adversa del anfitrión se conoce como disbiosis, que ha sido asociada al desarrollo de ciertas patologías tales como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), cáncer de colon, colon irritable, ulcera gástrica, esteatosis hepática no alcohólica, colelitiasis, obesidad, síndrome metabólico, resistencia a insulina, diabetes mellitus tipo 2, asma, alergias, hipertensión arterial, alteraciones en el comportamiento, entre otras. Esta asociación sugiere que la influencia del “microbioma” intestinal se extiende más allá del propio intestino, y contribuye a la función, y disfunción, de órganos distantes, tales como la piel en patologías como dermatitis atópica, psoriasis y acné (1).

El microbioma intestinal también parece influenciar al microbioma de la piel. Los ácidos grasos de cadena corta resultantes de la fermentación de fibra en el intestino (propionato, acetato, y butirato) se piensa que juegan un rol fundamental determinando la predominancia de ciertos perfiles microbiómicos de la piel que subsecuentemente influyen en los mecanismos de defensa cutáneos.

De esta forma la presente revisión, busca analizar e integrar diversas investigaciones que estudian la posible influencia que puede tener el microbiota intestinal en las enfermedades de la piel.

3. OBJETIVOS

Objetivo General

Conocer los avances científicos e investigaciones relacionadas a la microbiota intestinal y su influencia en enfermedades de la piel.

Objetivos Específicos

1. Comprender el origen, síntesis y desarrollo de la microbiota intestinal.
2. Identificar procesos beneficiosos y perjudiciales por parte de la microbiota intestinal en salud, y en enfermedad.
3. Entender la estrecha relación eje microbiota intestinal-piel.
4. Describir patologías de la piel asociadas a disbiosis intestinal.
5. Conocer tratamientos disponibles para afecciones de la piel relacionadas con disbiosis intestinal.

4. METODOLOGÍA

4.1 Diseño de estudio

Se realizó un estudio tipo revisión bibliográfica, la cual fue desarrollada en base a investigaciones publicadas en la base de datos Pubmed, revistas científicas como Scielo, Science direct y Elsevier. Se utilizaron palabras claves o combinaciones de palabras como: microbiota intestinal, disbiosis, enfermedades de la piel, probióticos.

4.2 Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios desde el año 2011 a la fecha, en los idiomas inglés y español. La última búsqueda fue realizada el 11 de agosto del 2020.

4.3 Aspectos éticos

De acuerdo con la modalidad utilizada de estudio, no se requiere una aprobación de un comité ético, dado que no se hará uso de datos de pacientes ni animales, solo se llevará a cabo análisis de datos bibliográficos.

5. MARCO TEÓRICO

5.1. Introducción a la microbiota intestinal

5.1.1 Generalidades sobre la microbiota

Los humanos convivimos con un amplio número de microorganismos presentes en la piel, la boca, el sistema genitourinario femenino y el tracto gastrointestinal, conocidos con el término “microflora” o “microbiota”. El término microbiota hace referencia a una comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado. Virtualmente la microbiota coloniza todas las superficies del cuerpo humano que están expuestas al ambiente externo, por lo que los microbios pueden establecerse en nuestra piel, boca y en los tractos genitourinario, gastrointestinal y respiratorio. Nuestro nicho ecológico principal es el intestino humano, este ecosistema incluye especies nativas que colonizan permanentemente este órgano, y otras especies que lo hacen solo de manera transitoria. (1)

El ecosistema de la microbiota humana se puede dividir en varios compartimentos, de los cuales la flora intestinal puede afectar fuertemente nuestra salud. El tracto gastrointestinal (TGI) se considera como el principal guardián del sistema inmune debido a que mantiene la homeostasis con los microorganismos comensales al tolerar los antígenos de la flora típica. Cualquier cambio, ya sea cuantitativo o cualitativo en la microbiota intestinal, podría resultar en una respuesta inflamatoria seguida por daño de tejidos o procesos autoinmunes (5). Es por esta razón que la microbiota se considera un “órgano metabólico”, que cumple funciones de nutrición, de regulación de la inmunidad del organismo y procesos inflamatorios sistémicos.

5.1.2 Desarrollo de la microbiota en el ser humano

Los estudios de los últimos años sugieren que la colonización microbiana del intestino humano ocurre en las primeras horas post nacimiento, por lo tanto, el desarrollo de la microbiota intestinal humana comienza cuando, luego de que el feto madure en el ambiente estéril del útero, la microbiota de la madre coloniza al bebé durante el paso por el canal vaginal y a su vez, cuando tiene contacto con la flora fecal materna durante el proceso de parto. Existen variados factores que contribuyen en el proceso inicial de colonización, como lo es la edad gestacional, tipo de parto, nutrición neonatal y factores de índole genético (6).

En los últimos años se ha demostrado la existencia de una microbiota estable, gracias a nuevas técnicas de secuenciación masiva, en líquido amniótico, sangre de cordón umbilical, placenta y útero en mujeres sin episodios de infección o inflamación (7). Esta última afirmación ha estado en debate durante los últimos años debido a que otros estudios, en contraste, argumentan que las bacterias identificadas usando esta técnica provienen de la contaminación de los reactivos (8). Dejando el debate, a través de la utilización de las técnicas de secuenciación metagenómica de escopeta y genómica completa basada en 16S, se han identificado una gran diversidad de comunidades bacterianas en la placenta humana, estas comunidades difieren de acuerdo con los distintos estudios que se han realizado.

En el estudio de Aagaard et al., 2014 se vio que el microbioma de la placenta se asemejaba al microbioma oral (9), mientras Lauder et al., 2016 lo asemejaba al microbioma vaginal. Este último estudio se mantuvo gracias a que se controló el método de parto sugiriendo que el hallazgo no se debió a la contaminación de la placenta por el paso a través del canal vaginal (10). Estos hallazgos demuestran que la colonización microbial podría tener su origen en el

útero; los microbios podrían alcanzar al feto desde la cavidad oral/intestinal a través de la circulación y desde la vagina.

La variabilidad en estos hallazgos podría explicarse por las diferentes secciones de tejido placentario recolectadas en cada experimento, lo que sugiere que las capas de la placenta podrían albergar comunidades microbianas únicas (11). Por otro lado, utilizando la secuenciación de 16S rRNA, los taxones dominantes identificados en muestras endometriales humanas no embarazadas estaban en el filo *Bacteroidetes*, que se encuentra comúnmente en el microbioma intestinal (12). De esta forma, estos hallazgos nos permiten pensar que la colonización microbiana del intestino humano comienza en el útero.

Con respecto al tipo de parto, existen diferencias en cuanto a la composición del microbioma neonatal de los recién nacidos por cesárea versus por parto vaginal en la diversidad o abundancia general de la microbiota. Al observar la infancia, la adolescencia e incluso la edad adulta, se ha observado que las personas nacidas por cesárea tienen un mayor riesgo de susceptibilidad a afecciones relacionadas con el sistema inmune, específicamente asma, diabetes tipo I, rinitis alérgica, alergias alimentarias y enfermedad celíaca. Esto se debe a la menor diversidad microbiana en personas nacidas por cesárea. Principalmente, las bacterias que se encuentran con menos frecuencia en los bebés nacidos por cesárea son *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y *Prevotella*, que son colonizadores vaginales comunes, mientras que en estos bebés se encuentra con mayor frecuencia *Staphylococcus* ya que él bebe es introducido a la flora de la piel (13).

La administración de suplementos de *Lactobacillus* se ha asociado con una disminución del riesgo de afecciones atópicas como eccema y asma, y los estudios funcionales han demostrado que *Lactobacillus* puede prevenir el asma al reducir la hiperreactividad de las

vías respiratorias y la invasión celular inflamatoria del tejido pulmonar. Por otro lado, durante la infancia, *Bifidobacterium* spp. se consideran bacterias beneficiosas con protección reportada contra la enterocolitis necrotizante en parte al influir en la función de barrera intestinal (13).

Siguiendo con el desarrollo de la población microbiana del tubo digestivo humano, ya en un recién nacido también participan varias fuentes, como lo son la piel de la madre y el medio ambiente que rodea a este recién nacido. En las primeras 24 a 72 horas después del parto el lumen del colon contiene una cierta cantidad de oxígeno y es colonizado por enterobacterias Gramnegativo provenientes de la microbiota fecal materna. Estas bacterias consumen el oxígeno y generan un ambiente anaerobio favorable para el desarrollo de los anaerobios que pasan a constituir la microbiota dominante de los niños alimentados en forma exclusiva con leche materna, con predominio de los lactobacilos y bifidobacterias y recuentos bajos de Bacteroides y Enterobacteriaceas (14).

En las primeras deposiciones del recién nacido, el meconio, se pueden detectar bacterias, aunque en muy baja concentración. En las deposiciones posteriores es donde se observa un aumento en la biodiversidad y en la cantidad de microorganismos. Tras la introducción de la alimentación sólida a la edad de 2-3 años, la microbiota intestinal alcanza su estado de madurez, y su composición puede permanecer estable durante toda la vida adulta, aunque hay numerosos factores que pueden alterarla, siendo los más importantes la dieta y la ingesta de antibióticos (7).

5.1.3 Microbiota intestinal

Se estima que la microbiota humana contiene 10 veces más células bacterianas que el número total de células humanas en el cuerpo, lo que lo hace una comunidad densamente poblada (1). Por lejos, el órgano más fuertemente colonizado es el tracto gastrointestinal (TGI); en solo el colon se estima que hay sobre el 70% del total de todos los microbios del cuerpo humano. Esto es, debido a que el intestino humano se estima que tiene un área de 200 m² y como es un órgano tan extenso, representa una mayor superficie para la colonización microbiana (15). Adicionalmente, el TGI es rico en moléculas que pueden ser usadas como nutrientes por los microbios, haciendo de este sitio, su sitio preferido de colonización.

En los últimos años, gracias a avances en las técnicas de detección de material genético bacteriano, se ha logrado caracterizar y conocer más profundamente la composición de la microbiota intestinal. Existe una progresión en el número y diversidad de microorganismos conforme se avanza de proximal a distal en el TGI, de manera que el número de bacterias por gramo va aumentando a medida que se avanza por el estómago y duodeno, al yeyuno e íleon, y hasta el colon encontrando de 10¹¹ hasta 10¹² bacterias por gramo (4).

La mayoría de los microorganismos son del tipo anaerobio estricto, donde dominan *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, mientras que *Proteobacterias*, *Verrucomicrobias*, *Actinobacterias*, *Fusobacterias* y *Cianobacterias* se encuentran en menores proporciones. Mantener las proporciones de estas bacterias es importante, *Firmicutes/Bacteroidetes* se ha establecido como un parámetro para establecer el equilibrio y funcionalidad de la microbiota intestinal (7). Por ejemplo, en los obesos esta proporción se encuentra alterada por el aumento de *Firmicutes*, así como también en ancianos de forma fisiológica como consecuencia de la edad.

La composición bacteriana varía de acuerdo con el sitio del TGI, se ha reportado que diferentes grupos de bacterias se enriquecen en diferentes sitios al comparar muestras de biopsias del intestino delgado y colon de individuos sanos. Se encontró que las muestras del intestino delgado estaban enriquecidas por la clase *Bacilli* de *Firmicutes* y *Actinobacterias*, mientras que *Bacteroidetes* y la familia *Lachnospiraceae* de las *Firmicutes* fueron más prevalentes en las muestras colónicas (16).

Entonces, un factor crítico que define la composición y distribución de la microbiota es el requerimiento de nutrientes de los comensales individuales (Figura 1) (17). En ratones neonatales, la composición bacteriana dentro de la cavidad oral y el tracto intestinal es similar y simplemente estructurada; sin embargo, después del destete a medida que la dieta cambia de leche materna a alimentos ricos en fibra, la composición bacteriana cambia drásticamente (18).

El intestino delgado es rico en mono y disacáridos, así como en aminoácidos, que apoyan el crecimiento de ciertas bacterias, particularmente las Proteobacterias y Lactobacilares. Más allá de la válvula ileocecal, la gran mayoría de los carbohidratos disponibles son carbohidratos complejos (polisacáridos) de la dieta (es decir, alimentos vegetales) o derivados del huésped (p. Ej., Mucina, restos celulares, etc.), que no son digeribles por el huésped.

Por ejemplo, las Proteobacterias, tal como *Escherichia coli*, son incapaces de digerir polisacáridos. Por otro lado, Bacteroides y Clostridiales albergan enzimas que pueden descomponer los polisacáridos no digeribles en el huésped, incluidas las fibras y la mucina, y usarlas como fuente de energía (19). Consecuentemente la abundancia de Proteobacterias

es mucho más baja en el colon, mientras que Bacteroides y Clostridiales son poblaciones dominantes dentro del intestino grueso.

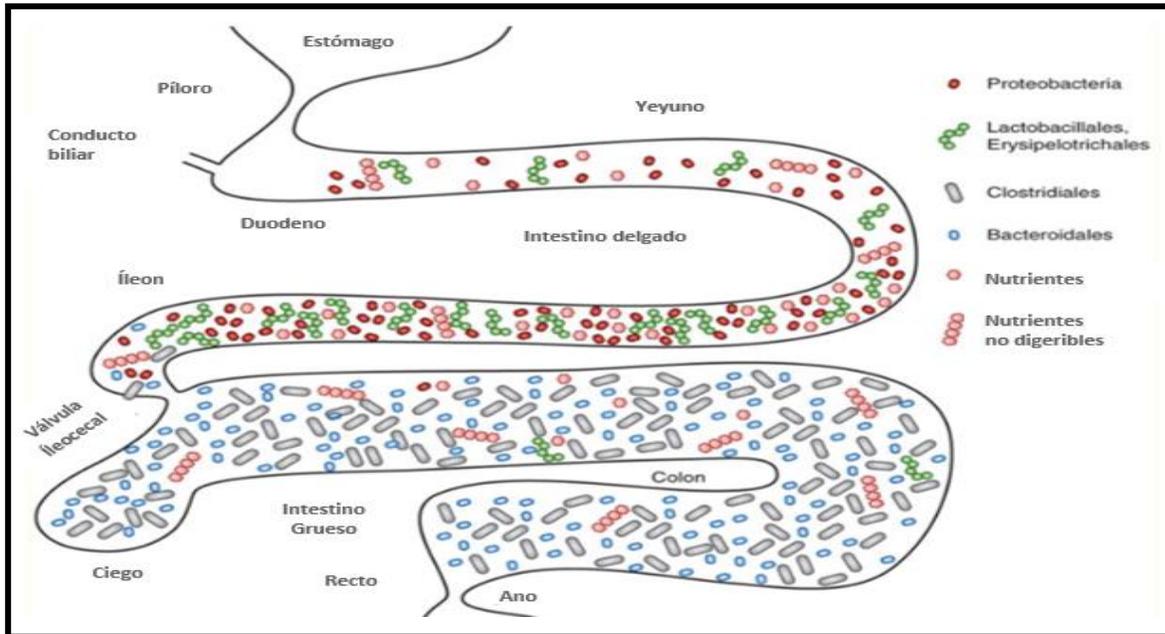


Figura 1: Localización de grupos bacterianos dominantes dentro del intestino (tomado y adaptado de Kamada, N., Chen, G. Y., Inohara, N., & Núñez, G., 2013).

5.1.4 Estructura y función del epitelio del TGI

La barrera intestinal está conformada por células epiteliales a lo largo de toda la superficie luminal, y las membranas que contienen a estas células no permiten el paso libre de moléculas hidrofílicas, pero tampoco sellan el espacio entre ellas. Estas uniones intercelulares estrechas no forman un sello 100% impermeable, sino que permiten que solutos se transporten por estos espacios para celulares (20).

Más detalladamente, el epitelio intestinal consiste en moléculas altamente específicas sobre la superficie de los enterocitos, estas permiten el control y la toma de sustratos para ser absorbidos, además de mantener una barrera intacta frente a los impactos antigénicos (21).

Para que pueda existir una simbiosis homeostática entre la microbiota intestinal y el hospedero, es necesario tener intacta la barrera que proporciona el epitelio intestinal, ésta a su vez está cubierta y protegida por una mucosa de glicoproteínas de mucina, defensinas, entre otros. Entre su contenido, la mucosa alberga concentraciones de inmunoglobulina A (IgA) que regula la interacción intestinal con la microbiota (22).

La superficie de la mucosa del tracto digestivo es un área dotada de estructuras que se relacionan entre el individuo y el medio externo, esta comunicación incluye el reconocimiento inmunológico de las sustancias del exterior que transitan por el tubo digestivo. Para que haya una perfecta homeostasis, nuestro sistema debe distinguir claramente entre microorganismos potencialmente patógenos y microorganismos comensales en simbiosis con el anfitrión. En el primer caso, el organismo debe dotarse de elementos de defensa adecuados, mientras que en el segundo caso el huésped debe saber tolerar para obtener el beneficio de la simbiosis (23).

5.2. Microbiota intestinal en salud

5.2.1 Inmunomodulación y rol de la microbiota en el sistema inmune

Bajo condiciones normales, el tracto gastrointestinal fetal se cree que es estéril, con la primera exposición del sistema inmune a comensales ocurriendo durante el paso a través del canal de parto, aunque como se mencionó anteriormente, existe evidencia de que esta exposición también sucede intrauterino. Sin discutir más, estas interacciones tempranas se consideran que establecen el tono de la mucosa y del sistema inmune a largo plazo. El mecanismo por el cual los tejidos neonatos se adaptan al desafío formidable de la colonización microbiana permanece incompleto, pero se cree que los factores contenidos en la leche materna definen algunas de estas respuestas tempranas a los comensales (24).

El calostro y la leche materna contienen microbios vivos, metabolitos, IgA y células inmunes, así como citoquinas. Estos factores actúan de forma sinérgica para dar forma a la microbiota del lactante y la respuesta del huésped a estos microbios. Por ejemplo, la IgA materna restringe la activación inmune y la unión microbiana mediante la unión de antígenos nutricionales y microbianos, y la presencia de metabolitos, incluidos los oligosacáridos en la leche materna, promueve la expansión de constituyentes definidos de la microbiota como *Bifidobacterium* (25).

Estos comensales que recibimos en nuestro desarrollo temprano contribuyen al desarrollo del sistema inmune, que, a su vez, contribuye a la contención de estos, es decir, de la microbiota. La importancia de la microbiota intestinal en el desarrollo tanto de la mucosa

intestinal como del sistema inmunitario sistémico se puede apreciar fácilmente en los estudios realizados en animales criados en ausencia de microbios vivos denominados libres de gérmenes (GF, del inglés “Germ Free”), los cuales revelaron que la microbiota desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la estructura linfoide secundaria (26).

Esto es particularmente evidente en el tracto gastrointestinal, donde los ratones libres de gérmenes se caracterizan por tener parches de Peyer con tamaño más pequeño y un número reducido de células T CD4 + y células plasmáticas productoras de IgA (25). En el intestino, las estructuras linfoides terciarias como el folículo linfoide aislado o los criptoparches se inducen después del nacimiento como resultado de la exposición comensal (27).

El número de las células plasmáticas productoras de IgA en animales GF se reduce, al igual que los niveles de inmunoglobulinas secretadas (tanto IgA como IgG) (28). También exhiben irregularidades en los niveles y perfiles de citoquinas (29) y están alterados en la generación de tolerancia oral (30). Además, los comensales también pueden contribuir al fortalecimiento de la barrera intestinal por diversos mecanismos, incluida la promoción de la maduración de las células epiteliales y la angiogénesis (31).

Entonces, cuando funciona correctamente, el tono altamente regulatorio del sistema inmune del recién nacido y la acción de los comensales en el desarrollo y entrenamiento de este sistema conducen al establecimiento de una relación anfitrión/comensal duradera y homeostática. Estos encuentros primarios entre el sistema inmunitario del huésped y la microbiota tienen implicaciones profundas y a largo plazo para la salud humana. De hecho, las observaciones epidemiológicas revelaron que la alteración de la microbiota en las madres o en los recién nacidos puede predisponer a enfermedades asociadas con respuestas de barrera desreguladas, como el asma (32).

Ya en la etapa adulta, siendo nuestro intestino densamente poblado por estas bacterias comensales, el TGI necesita coexistir con la densa alfombra de bacterias que lo recubre sin inducir una activación inmune perjudicial excesiva tanto local como sistémicamente. La prevención de la respuesta inmune excesiva a la miríada de bacterias de la microbiota intestinal puede lograrse mediante la separación física de las bacterias y las células del huésped, modificaciones de los restos antigénicos de la microbiota para hacerlas menos inmunogénicas o la modulación de la respuesta inmune del huésped localizada hacia la tolerancia (15).

Las células inmunes residentes del TGI a menudo tienen un fenotipo diferente de las células del mismo linaje que se encuentran sistémicamente. Por ejemplo, las células dendríticas que se encuentran en la mucosa intestinal inducen preferentemente la diferenciación de células T residentes en subconjuntos Th2 y Treg, que en consecuencia promueve un estado más tolerogénico en el TGI (33).

Otra estrategia efectiva del TGI para evitar una activación inmune excesiva en la mucosa intestinal, es la separación física de la microbiota del sistema inmunitario de la mucosa del huésped. Se ha demostrado que la capa de moco que recubre la mucosa del colon se divide efectivamente en dos niveles, con el nivel inferior desprovisto de bacterias, y el nivel superior más dinámico permeado por los miembros de la microbiota intestinal (34).

Pero también se debe prevenir el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino, si bien una microbiota intestinal sana es esencial para promover la salud y bienestar del anfitrión, condiciones perjudiciales podrían provocar un sobrecrecimiento de la población bacteriana y diferentes estrategias son empleadas por el anfitrión para prevenir este resultado. Por ejemplo, las células plasmáticas que residen en la mucosa intestinal producen IgA secretora

(sIgA) que recubre la microbiota intestinal y permite el control local de sus números (35), así como también la translocación microbiana a través de la barrera epitelial.

Los tejidos linfoides asociados al intestino (GALT, siglas en inglés) son los sitios principales de inducción de IgA. Estos incluyen Placas de Peyer (PP), ganglios linfáticos mesentéricos (mLN), folículos linfoides aislados (ILF) y el parche cecal (36). Las inmunoglobulinas A secretoras (sIgA) producidas por las células plasmáticas de las Placas de Peyer, tienen como función regular y mantener las bacterias comensales, así como también la neutralización de patógenos invasores.

Esta función la realiza mediante diversos mecanismos, como el bloqueo de epítomos bacterianos, o limitando el movimiento de bacterias uniéndose a las flagelinas. Estas acciones de las sIgA, las realizan sin activar el sistema de complemento, lo que impide el daño e inflamación en la barrera epitelial. Además, presenta selectivamente los componentes bacterianos a células dendríticas como CD11b, CD11c, CD8, induciendo la producción de interleuquinas como la IL-10 que cambia la inmunoglobulina IGA-S a la IgGA que induce tolerancia hacia la microbiota intestinal normal (37).

Entonces, las células plasmáticas de las Placas de Peyer, que corresponden a las células B, son las encargadas de la producción de las IgA, de las cuales el subconjunto de células plasmáticas IgA, en la lámina propia del intestino expresan el factor antimicrobiano óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), además del factor de necrosis tumoral (TNF- α). La producción del iNOS como la del TNF- α son dependientes de la colonización microbiana, de esta manera ayuda a mantener la homeostasis intestinal y la respuesta específica de la microbiota intestinal, mediante la limitación de la absorción de antígenos (38).

Por otro lado, las células dendríticas juegan un papel importante en el intestino (Figura 2) (39), estas migran desde la lámina propia de los órganos linfoides secundarios para regular la inmunidad intestinal, siendo importantes para el mantenimiento de las IgA luminales para generar el desarrollo de las células T reguladoras (40). Otra función de las células dendríticas es presentar constantemente antígenos de la microbiota intestinal para mantener el equilibrio y la tolerancia inmunológica durante la respuesta inmune frente a patógenos.

La importancia de las sIgA radica en que éstas forman complejos con bacterias comensales que están en el lumen intestinal, y vuelven a la zona subepitelial mediante un receptor especializado en las células M; de esta forma presenta selectivamente los componentes bacterianos a las células dendríticas tolerogénicas (35). Es así como entonces la sIgA generan esta especie de monitoreo o muestreo de bacterias comensales a las células dendríticas que a su vez pueden inducir el cambio de clase de la IgA.

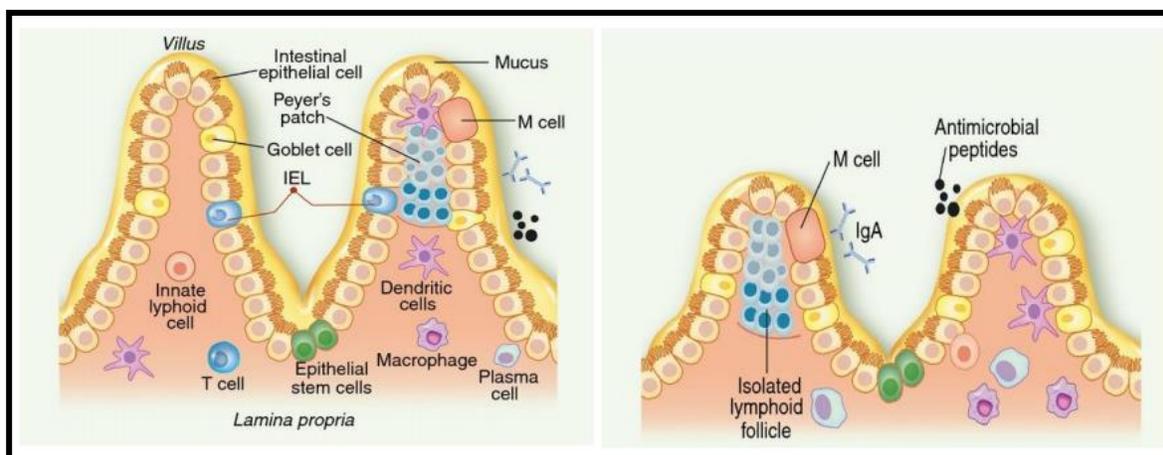


Figura 2: Composición celular y estructura del epitelio intestinal. Conceptos: Linfocitos intraepiteliales (IEL), las células caliciformes (Goblet cells, en inglés) son las responsables de secretar mucus, las células M (M cells, en inglés) transportan antígenos desde la luz del intestino a las células del sistema inmune, iniciando así una respuesta inmune o tolerancia. La imagen de la izquierda corresponde al intestino delgado, mientras que la de la derecha al intestino grueso (tomado de McDermott, A. J., & Huffnagle, G. B. 2014).

Pero las sIgA no son el único factor que previene este sobrecrecimiento bacteriano, también existen las moléculas efectoras antibióticas innatas epiteliales, denominadas péptidos antimicrobianos (AMP) (Figura 2), estas pueden defenderse de los patógenos ingeridos, pero también dan forma y controlan la composición de los habitantes comensales (41).

5.2.2 Protección

La función defensiva de la microbiota intestinal es que provee una barrera física al huésped, contra patógenos, por medio de una exclusión competitiva, impidiendo la colonización de bacterias extrañas a ese ecosistema, esto se debe a la capacidad de producción de sustancias con actividad antimicrobiana por parte de ciertos microorganismos.

Estas sustancias antimicrobianas, son bacteriocinas capaces de inhibir la proliferación de otras bacterias y la disputa por recursos del sistema. Además, la misma microbiota impide el sobrecrecimiento de bacterias con carácter oportunista que están presentes en el tubo digestivo, pero con una proliferación limitada. El equilibrio entre diversas especies bacterianas confiere estabilidad al total de la población de microorganismos (1).

Tanto los patógenos como las bacterias comensales requieren nichos ecológicos similares para colonizar y proliferar en el intestino, y los mecanismos para competir entre sí han evolucionado. Las bacterias comensales producen bacteriocinas y toxinas proteicas que inhiben específicamente los miembros de la misma especie bacteriana o similar (42).

En este contexto, la función fisiológica principal de la microbiota residente es actuar como una barrera microbiana contra los patógenos microbianos. Existen muchos mecanismos de respuesta inmune de la microbiota intestinal, como la regulación de las interleucinas, la producción de IL-12, la determinación de las respuestas Th1 y Th2 y la producción de sustancias antibacterianas por la microbiota residente, como los AMP (péptidos antimicrobiales) (43).

La composición de una microbiota saludable, parece ser un requisito previo para la producción de AMPs. Se ha demostrado que *B. thetaiotaomicron* induce la expresión de la matriz metaloproteínasa matrilisina de las células de Paneth, que posteriormente escinde la pro-defensina (uno de los principales grupos de AMPs son las defensinas) para formar una defensa activa (44). Siendo una de las principales funciones de los AMP, la regulación del número y la composición de la microbiota intestinal.

La acción de los AMP sobre los microbios invasores ocurre debido a su capacidad de interacción con la membrana o su capacidad para alterar o inhibir objetivos intracelulares. La actividad de los AMP sobre la membrana de las bacterias patógenas consiste en la permeabilización de ésta, y éste, es el principal mecanismo antimicrobiano realizado por los AMP (45). La actividad no membranolítica se produce debido a la modificación de la topología de la membrana por parte de algunos AMP que alcanzan objetivos intracelulares utilizando "defectos" o poros transitorios.

Por otro lado, los SCFA (ácidos grasos de cadena corta) producidos por las bacterias del colon, también juegan un papel en la regulación del sistema inmune y la respuesta inflamatoria. Estos influyen en la producción de citocinas, por ejemplo, estimulando la

producción de IL-18, una interleucina involucrada en el mantenimiento y reparación de la integridad epitelial (46).

El butirato (uno de los principales SCFAs) es conocido por sus actividades antiinflamatorias y anticancerígenas, así como también puede atenuar la translocación bacteriana y mejorar la función de barrera intestinal al afectar el ensamblaje de unión estrecha y la síntesis de mucina (47).

Además, se sugiere que un gradiente decreciente de butirato de la luz a la cripta controla el recambio epitelial intestinal y la homeostasis al promover la proliferación de colonocitos en el fondo de las criptas, mientras que aumenta la apoptosis y la exfoliación de las células más cercanas a la luz intestinal (48).

5.2.3 Nutrición y metabolismo

La dieta es un importante elemento que afecta nuestra microbiota intestinal. Las variaciones naturales en la ingesta de alimentos causan cambios transitorios en la composición microbiana, aunque los componentes predominantes como la carne, el pescado y las fibras tienen efectos duraderos en la microbiota y dejan firmas típicas caracterizadas por cambios en grupos bacterianos específicos (49). Los cambios en la composición de los alimentos, así como la escasez o el exceso de alimentos, afectan la microbiota intestinal.

En el caso de ausencia de nutrientes en el intestino, que ocurre en la alimentación parenteral, aumenta los niveles de Proteobacterias, que promueven la inflamación en la pared de la mucosa y eventualmente causan una ruptura de la barrera epitelial (50).

Por otro lado, el suministro excesivo de nutrientes conduce a la obesidad, que se asocia con disbiosis, trastornos metabólicos inflamatorios y, además, se sabe que la obesidad se caracteriza por una disminución de la diversidad microbiana y sobrerrepresentación de *Firmicutes* como se observa en humanos obesos (51).

La flora del tracto gastrointestinal también cumple un rol importante en nuestro metabolismo, ya que ésta metaboliza sustratos o residuos de la dieta que no son digeribles. Esta gran diversidad de microorganismos en nuestro intestino proporciona una variedad de enzimas y metabolización diferentes a los recursos propios del humano (52).

Por ejemplo, el proceso de fermentación de los carbohidratos no digeribles tiene lugar principalmente en el ciego y colon derecho, es un proceso que constituye una fuente importante de energía para la proliferación bacteriana, además de producirse ácidos grasos de cadena corta absorbibles por el huésped. Todo esto en conjunto, se traduce en una efectiva recuperación de energía de la dieta y absorción de algunos iones, como lo son el calcio, magnesio y hierro (52).

El metabolismo anaerobio tanto de las proteínas y péptidos, se produce en porciones distales del colon, a su vez este metabolismo anaeróbico es también una fuente rica de ácidos grasos de cadena corta, y al mismo tiempo, fuente de sustancias como amoniaco, aminos, tioles, indoles y fenoles (53, 54).

Las bacterias del colon expresan enzimas carbohidrato-activas, estas enzimas confieren la capacidad de fermentar carbohidratos complejos en estas bacterias, que generan metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) (55).

Estos SCFA son rápidamente absorbidos por las células epiteliales en el tracto gastrointestinal, donde participan en la regulación de procesos celulares como la expresión génica, la quimiotaxis, la diferenciación, la proliferación y la apoptosis (46). Los principales SCFA, propionato, butirato y acetato, se encuentran típicamente en una proporción de 1: 1: 3 en el tracto gastrointestinal. El butirato es una fuente de energía particularmente importante para los colonocitos.

Es así como entonces la microbiota gastrointestinal es crucial para la síntesis de metabolitos que ayudan al organismo a mantener su homeostasis. Además, la microbiota intestinal, tiene un rol fundamental en la síntesis de novo de vitaminas esenciales que el huésped es incapaz de producir. Por ejemplo, las bacterias ácido-lácticas son organismos clave en la producción de vitamina B12, que no pueden ser sintetizados por animales, plantas u hongos (56). *Bifidobacteria* también son los principales productores de ácido fólico, una vitamina involucrada en procesos metabólicos vitales del huésped, incluida la síntesis y reparación de ADN.

Entonces, dentro de las funciones metabólicas, se incluye la producción de vitaminas (como la vitamina K, B12, biotina y ácido fólico) y la formación de aminoácidos a partir del amoniaco, o en su defecto, de la urea (57). Todos estos factores van a influenciar en la salud del hospedero.

5.3 Microbiota intestinal en enfermedad

5.3.1 Mecanismo de fino balance

Una vez que se establece un entorno adecuadamente tolerante, el mantenimiento de una comunicación saludable entre el huésped y los microbios es primordial para el huésped, ya que la disbiosis pone en peligro las funciones microbianas protectoras. Cuando se genera una desregulación en la homeostasis intestinal, se gatillan una serie de complicaciones sistémicas, como enfermedades intestinales inflamatorias.

Un artículo reciente de Zelante et al, establece un papel para el catabolismo microbiano en el equilibrio de la activación de células T del sistema inmune de la mucosa intestinal. Cuando se convierte de azúcar a triptófano como fuente de energía primaria, la población de lactobacilos se expande y aumenta la producción de indol-3-aldehído. Este metabolito induce la expresión de interleucina-22 a través de la activación de los receptores de hidrocarburos de arilo, lo que confiere tolerancia a la microbiota sana y resistencia al patógeno fúngico oportunista *Candida albicans* (58).

Además de la regulación del sistema inmunitario del huésped, la microbiota influye en muchas otras funciones normales de un tracto intestinal sano. Por ejemplo, la microbiota convierte los ácidos biliares en formas secundarias en el lumen del intestino por deshidroxilación, deshidrogenación y desconjugación (59).

La expresión de la fosfatasa alcalina intestinal, una enzima unida al epitelio que desintoxica el lipopolisacárido luminal para aliviar la inflamación y promover la tolerancia, se ve afectada por la dieta y los antibióticos (60). Por lo tanto, mantener la simbiosis con nuestras bacterias es clave para preservar la salud intestinal y así consecuentemente la salud sistémica.

5.3.2 Disbiosis

La anatomía del intestino determina en gran parte el hábitat de los organismos bacterianos, y a su vez, la estructuración de la microbiota, modula la actividad de las bacterias en cuanto a su fisiología, cantidad, tipo y alimentación. Todos los factores anteriormente nombrados se alteran cuando existen procesos infecciosos o inflamatorios en el intestino, o sometimiento a estrés y uso prolongado de antibióticos (61).

Estos procesos, que son perjudiciales para la microbiota intestinal, pueden llevar a que los patobiontes, que son los microbios endógenos benignos, tengan la capacidad, en condiciones de un ecosistema alterado (disbiosis), de provocar determinadas patologías. La disbiosis o

desbalance del equilibrio microbiano, se produce con mayor frecuencia en piel y aparato digestivo, y en menor porcentaje puede presentarse también en vagina, pulmones, nariz y orejas (62).

Si bien la microbiota intestinal tiene una resistencia intrínseca y una capacidad para adaptarse a las variaciones en la disponibilidad de nutrientes y las condiciones ambientales cambiantes, necesita de la acción de más de un factor para inducir la disbiosis. Los principales factores que influyen en la composición de la microbiota intestinal son la dieta, medicamentos (como antibióticos), la mucosa intestinal, el sistema inmunitario y la propia microbiota (63).

Cualquier cambio moderado en la composición microbiana puede proveer una oportunidad para que otros factores agravantes puedan amplificar los cambios en grupos bacterianos específicos, hasta el punto del desequilibrio de nuestra microbiota. El estrés oxidativo, los bacteriófagos y las bacteriocinas son factores típicos que exacerbaban los cambios de la microbiota hasta el punto de la disbiosis (Figura 3) (63).

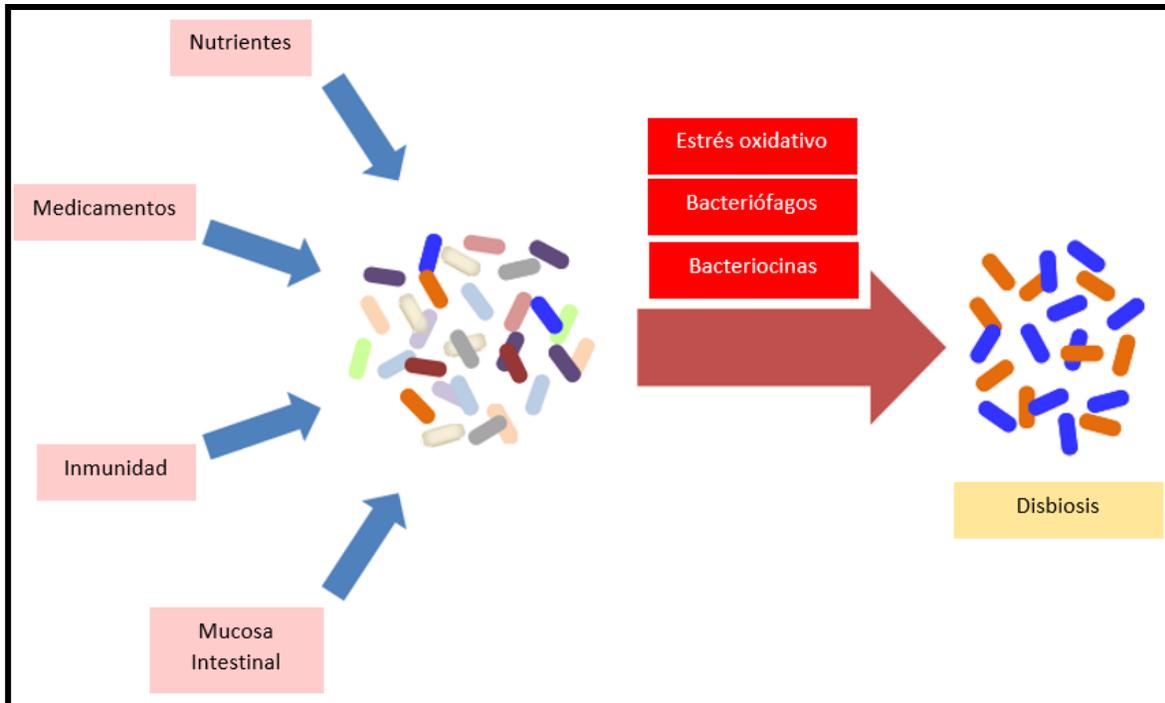


Figura 3: Factores que contribuyen a la disbiosis intestinal. La microbiota intestinal está sujeta a variaciones naturales inducidas por el cambio en el suministro de nutrientes, medicamentos, el sistema inmunitario y la mucosa intestinal. La acción de los factores de estrés como el estrés oxidativo, la inducción de bacteriófagos y la secreción de bacteriocinas amplifica los cambios en la composición microbiana, lo que conduce a una disminución de la diversidad y el crecimiento de taxones bacterianos específicos (*tomado y adaptado de Weiss, G. A., & Hennet, T., 2017*).

5.4 La microbiota intestinal como un regulador del eje intestinal-cutáneo

5.4.1 Rol del microbioma intestinal en la homeostasis de la piel

La piel cuando mantiene una buena homeostasis es capaz de realizar sus funciones de protección (como barrera física), de regulación de temperatura, y muchas más, de manera muy eficaz. Es un órgano que mantiene una constante renovación, lo cual también contribuye a la mantención del estado de equilibrio (3).

Las células de la piel provienen de células madre de capas basales de la epidermis, y según Baba et al. se dividen en tres tipos de célula: células basales, células espinosas y células granulares, antes de que sufran el cambio a corneocitos, que forman parte de la capa más externa de la epidermis, el estrato córneo. (64)

Los corneocitos se asemejan a “ladrillos” y las ceramidas, colesteroles, ácidos grasos y esteroides de colesterol, mantienen compactos a estos ladrillos. Cuando existe un correcto recambio celular, se genera una barrera cutánea efectiva contra organismos y sustancias desconocidas (65).

Los mecanismos que relacionan a la microbiota intestinal con la piel, parecen estar enlazados con el efecto de modulación de microorganismos comensales del intestino sobre la inmunidad del organismo (66). La microbiota comensal de la piel se establece tanto en la vida temprana como en la pubertad (Tabla 1), y así como la microbiota intestinal, tiene efectos sobre el sistema inmune (67).

La flora comensal de la piel, como *Staphylococcus epidermidis* produce sustancias antimicrobianas que combaten los patógenos, mientras que *Cutibacterium acnes* utiliza los lípidos de la piel para producir ácidos grasos de cadena corta que amortiguan las amenazas microbianas (68).

Tabla 1. Comparación de la comunidad microbiana del intestino y piel.

| | Intestino | Piel |
|------------------------------------|---|--|
| Densidad | 10 ¹² /g de materia intestinal | 10 ⁶ /cm ² |
| Diversidad | Bacterias dominantes 7—8 filos de bacterias ~100 especies/individuos Fungi y virus (no fagos) raro | Bacterias dominantes 7—8 filos de bacterias ~40 especies/individuos Hasta un 10% fungi y 40% colonización viral/fagos |
| Nicho | Mucus Superficies epiteliales Criptas | Estrato corneo (superficie) Apéndices (glándulas sebáceas, folículos pilosos, glándulas sudoríparas) |
| Establecimiento comunitario | Vida temprana | Vida temprana Pubertad |
| Nutrientes | Rico Dieta (azúcares, proteínas, lípidos) Productos metabólicos bacterianos Mucus | Pobre Sudor Sebo Estrato corneo (péptidos, lípidos) |
| Efecto en el sistema inmune | Desarrollo de estructuras linfoides secundarias Efecto adyuvante (activación de inmunidad innata) Regulación Ajuste funcional Resistencia a la colonización | Ajuste funcional Resistencia a la colonización |
| Rango del efecto | Local Sistémico | Local Sistémico (posiblemente) |

Fuente: *Belkaid & Segre, 2014.*

Otro dato importante es que la microbiota intestinal también le daría la “forma” a la flora de la piel. Lo que ocurre es que los SCFA tales como el propionato, acetato y butirato, que son los productos finales de la fermentación de fibra dietética en el intestino, se conocen por tener un papel importante en la determinación de la composición microbiana de la piel, la cual está estrechamente vinculada con los mecanismos de defensa inmune cutáneos (69).

Cutibacterium, produce acetato y ácido propiónico en el intestino, que son SCFA. El ácido propiónico y sus derivados esterificados suprimen el crecimiento de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina USA300 (estudio in vitro) (70). Estos datos podrían sugerir que existe una mutua interacción entre el intestino y la piel.

Los SCFA resultantes de la fermentación de fibra en el intestino (propionato, acetato y butirato) particularmente el butirato, suprimen las respuestas inmunitarias al inhibir la proliferación, migración, adhesión y producción de citocinas de las células inflamatorias. Además, a través de la inhibición de la histona desacetilasa, se promueve la proliferación de células reguladoras involucradas en diversas funciones fisiológicas cutáneas, incluida la regulación de la diferenciación de células madre del folículo piloso y la curación de heridas (71).

También existe nueva evidencia de que el microbioma intestinal podría afectar la fisiología cutánea, la patología y la respuesta inmune más directamente, mediante la metástasis de la microbiota intestinal y sus metabolitos, en la piel. Por ejemplo, en los casos de barreras intestinales alteradas, se ha informado que las bacterias intestinales y los metabolitos de la microbiota intestinal tienen acceso al torrente sanguíneo, se acumulan en la piel y alteran la homeostasis de la piel (66).

5.4.2 Microbiota intestinal y alostasis de la piel

El microbioma intestinal contribuye a la alostasis de la piel, ya que puede estimular el restablecimiento de la homeostasis después de un trastorno o evento estresante, a través de su influencia sobre la inmunidad innata y adaptativa. Diversos estudios avalan que, bacterias intestinales tienen impacto sobre la respuesta frente a una alteración de la barrera cutánea (72).

Por ejemplo, estudios publicados por Baba et al. 2010, demuestran que al administrar *Lactobacillus helveticus*, disminuye sintomatología de dermatitis. Otro estudio, demostró avances positivos de recuperación de la barrera cutánea y disminución de inflamación de la piel, la desgranulación de mastocitos y liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) administrando *Lactobacillus paracasei* (73).

También se ha demostrado que el microbioma intestinal favorece el restablecimiento de la homeostasis cutánea post exposición a radiación ultravioleta (UV). Esto se demostró en otra investigación, en donde se suministró oralmente *Lactobacillus johnsonii* a ratones sin pelo durante 10 días, y los resultados observados, fueron que los ratones se protegieron contra la hipersensibilidad de contacto inducida por rayos UV (74).

Por otro lado, la flora comensal del intestino puede fomentar la alostasis cutánea al contribuir en la diferenciación de células T al momento de producirse un estímulo inmune. En torno a esto, se ha demostrado que al administrar *Lactobacillus casei* DN-114 001 vía

oral, se altera la diferenciación de células T CD8+ en células efectoras de hipersensibilidad cutánea (75).

Se cree que las células Th17 (abundantes en piel e intestino) y sus citoquinas proinflamatorias, participan directamente en la patogénesis de diversas dermatosis inflamatorias de carácter crónico, como la psoriasis o la hipersensibilidad por contacto (76, 77).

5.4.3 Disbiosis y dishomeostasis de la piel

La disbiosis intestinal puede influir de manera negativa sobre la función de la piel. La microbiota intestinal tiene una gran capacidad para sintetizar moléculas, con efectos beneficiosos o negativos, que luego podrían acceder a la circulación y afectar sitios distantes como la piel. Productos metabólicos de aminoácidos aromáticos, como el fenol libre y el p-cresol, son considerados biomarcadores de un intestino alterado, ya que su producción está inducida por bacterias patógenas, como *Clostridium difficile* (66).

De hecho, se comprobó que los niveles séricos elevados de p-cresol, se relacionan con una escasa hidratación de la piel, y el proceso de queratinización también se ve afectada. El problema que genera la acumulación de estos metabolitos es que pueden pasar a circulación, se aglomeran en la piel y como consecuencia, hay afectación de la barrera cutánea (78).

La disbiosis del intestino estimula un aumento de la permeabilidad del epitelio, que concluye en una activación de células T efectoras. Además, las citoquinas proinflamatorias también contribuyen a este aumento de la permeabilidad epitelial y se instaura un proceso inflamatorio crónico (79).

En este contexto, además de los metabolitos, las mismas bacterias intestinales podrían ingresar a la circulación, a través de una barrera intestinal alterada (más permeable), y de esta manera viajar a la piel. Las células fagocíticas de Kupffer en el hígado normalmente capturan las bacterias intestinales comensales y los productos/componentes bacterianos, evitando así la inflamación sistémica. Sin embargo, una carga excesiva de productos/componentes bacterianos genera daño al cortafuegos hepático, provocando un procesamiento ineficiente de estos componentes que se traduce en la producción de citoquinas proinflamatorias llevando tanto consecuencias para la piel como sistémicas (80) (Figura 4).

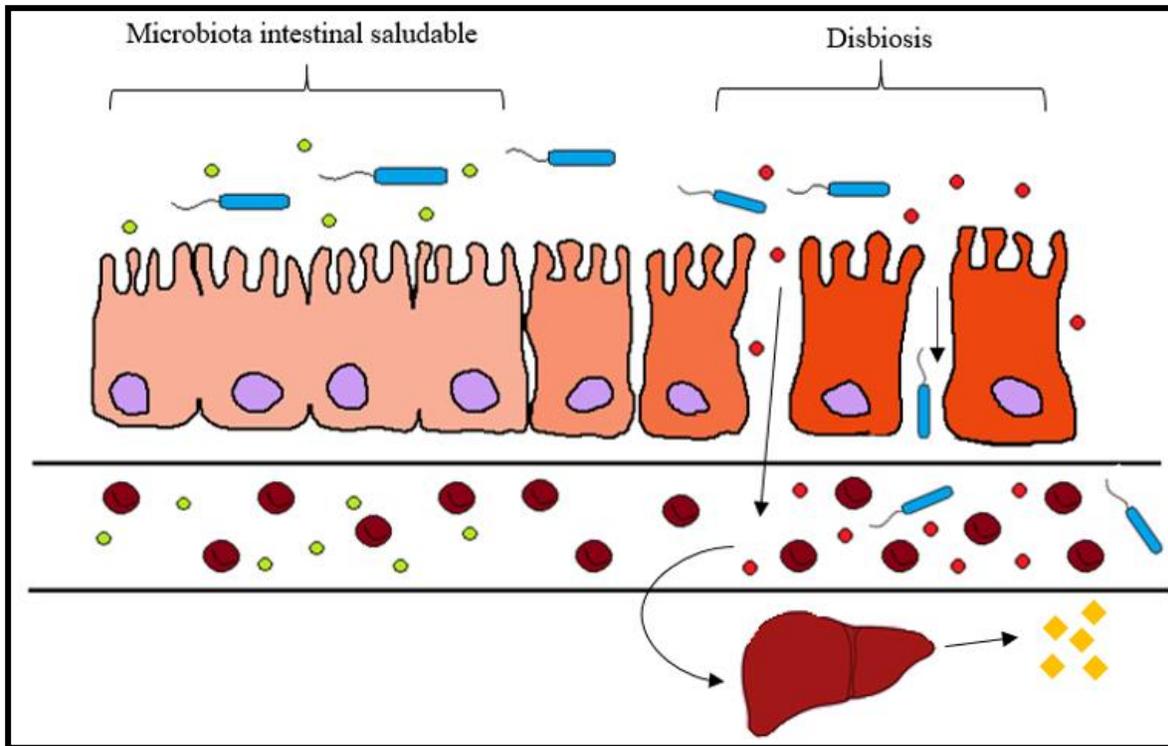


Figura 4: Componentes del eje del intestino y piel. En un estado normal, el intestino y la microbiota producen metabolitos (●) que pueden pasar a la circulación normalmente, y traer beneficios para la piel como para todo el organismo. En un estado de enfermedad, la disbiosis lleva a la producción de toxinas (●) que pueden pasar a circulación junto con bacterias (—) a través del intestino permeable. Finalmente, el procesamiento ineficiente en el hígado libera citoquinas proinflamatorias (◆) creando así un entorno proinflamatorio con consecuencias para la piel. Fuente: Creación propia (Basado en el artículo de O'Neill, C. A., Monteleone, G., McLaughlin, J. T., & Paus, R., 2016).

5.5 Microbiota intestinal y su influencia en enfermedades de la piel

5.5.1 Acné vulgaris

El acné vulgaris es una afección cutánea y crónica caracterizada por la formación de comedones, pápulas, pústulas, nódulos y/o quistes, como consecuencia de una inflamación o en su defecto, una obstrucción de las unidades pilosebáceas (81).

Dentro de los factores que están involucrados en la fisiopatología de esta enfermedad, se encuentran: descamación anormal de queratinocitos que conduce a obstrucción ductal, sobre secreción de sebo o inflamación superpuesta mediada por *Propionibacterium acnes*. El 85% de la población afectada son adolescentes y adultos jóvenes, de un rango de edad entre los 12 y 25 años (82; 83; 84). Es particularmente frecuente en los países occidentales debido a la abundancia de carbohidratos en la dieta occidental típica.

El consumo excesivo de energía puede conducir a una sobre activación de la señalización de mTORC1, lo que resulta en trastornos homeostáticos y trastornos metabólicos. Lo anterior se cree que ocurre por un aumento en la expresión citoplasmática del factor de transcripción metabólico forkhead box (FoxO1), el cual es un sensor del estado de nutrición celular. Este factor de transcripción metabólico FoxO1 activaría entonces el objetivo mamífero del complejo 1 de rapamicina (mTORC1), que es un regulador del metabolismo y la proliferación celular, y de esta forma se mediaría la hiperproliferación de las glándulas sebáceas, la lipogénesis y la hiperplasia de los queratinocitos acroinfundibulares, contribuyendo así al desarrollo del acné (85).

De acuerdo a lo anterior, la microbiota del intestino influiría en el desarrollo de la patogenia del acné a través de la interacción entre bacterias intestinales y la vía mTOR. Este mecanismo radica en los metabolitos que son producidos por la microbiota intestinal, los cuales se ha demostrado que regulan la proliferación celular, el metabolismo lipídico, y otras funciones metabólicas que son mediadas por la vía mTOR. La actividad de la vía mTOR a su vez puede alterar la composición de la microbiota intestinal. Lo que ocurre es que la sobre activación de la vía mTOR va a generar una supresión de la diferenciación de las células goblet y paneth, lo cual a su vez provocaría una reducción en la producción de mucus y péptidos antimicrobiales llevando a la disbiosis de la microbiota intestinal (86). Esta interacción entre la vía mTOR y la microbiota intestinal podría indicar un mecanismo por el cual el microbioma intestinal puede influir en la fisiopatología del acné.

Por otro lado, existe la hipótesis de una relación entre el intestino, cerebro y piel. Esta relación se basa en la frecuente asociación entre ansiedad y depresión junto con malestar gastrointestinal y el acné. Se piensa que debido a estresores psicológicos, se genera que la microbiota intestinal produzca diferentes neurotransmisores tales como serotonina, norepinefrina y acetilcolina, o que gatillan que las células enteroendocrinas cercanas liberen neuropéptidos. Estos neurotransmisores son los que llevan a una inflamación tanto intestinal como sistémica, además, debido a que la barrera intestinal se encuentra comprometida obtienen acceso directo a la circulación provocando efectos sistémicos (87).

En otros estudios se analizó la relación entre una regulación positiva de sustancia P, la disbiosis intestinal y el acné vulgaris. Esta relación consiste en la capacidad de la sustancia P para desencadenar señales inflamatorias que resultan en el aumento de mediadores proinflamatorios implicados en la patogénesis del acné, tales como IL-1, IL-6, TNF- α , PPAR- γ (88).

Además, la dieta puede influir en la inflamación de la piel a través de la señalización de nutrientes y la liberación de ácidos grasos de cadena larga, lo que lleva a una estimulación excesiva de la proteína 1 de unión a elementos reguladores de esteroides y una mayor síntesis de ácidos grasos y triglicéridos que promueven el crecimiento excesivo de *Propionibacterium acnes* (87).

De acuerdo con esto, la disfunción del intestino y su microbiota pueden resultar en trastornos cutáneos y psicológicos. Los bajos niveles de acidez permiten la migración de bacterias colónicas a partes distales del intestino delgado, creando un estado de disbiosis intestinal y sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO), esto resulta en una mayor cantidad de bacterias que compiten por la absorción de nutrientes generando una malabsorción de éstos por parte del hospedero, influyendo también el estado psicológico que junto con el estado de estrés oxidativo ha sido implicado en la fisiopatología del acné vulgaris (89).

5.5.2 Dermatitis atópica

La dermatitis atópica (AD, siglas en inglés) es un trastorno cutáneo inflamatorio crónico multifactorial, cursa una patogenia compleja que se ve influenciada por susceptibilidad genética, disfunción de la barrera inmunitaria y epidérmica, y factores ambientales. Se caracteriza por producir un prurito intenso, eritema o enrojecimiento, exudación, descamación y lesiones de rascado desencadenando una liquenificación (90).

La AD comienza en la infancia temprana y usualmente la primera manifestación de esta marcha atópica es la prominente picazón, progresando a asma, rinitis alérgica, y conjuntivitis alérgica. La fisiopatología de la AD incluye una respuesta sesgada frente a la inmunidad Th2 y defectos en el sistema inmune innato (91). La prevalencia de AD va en aumento (92), y a pesar de que sea una afección hereditaria, es imposible explicar solo con la genética este aumento de su prevalencia.

De acuerdo a diversos estudios, la microbiota intestinal tendría una estrecha relación con la patogenia de la dermatitis atópica. Esta relación puede explicarse mediante la hipótesis de higiene (93), la cual sugiere que en las condiciones de vida sanitizadas modernas, hay una exposición microbiana reducida al principio de la vida, lo que resultaría en un desarrollo inmunitario inadecuado. Como se ha hablado anteriormente, la colonización bacteriana de los intestinos y el establecimiento de la flora intestinal en la infancia está estrechamente relacionado con el desarrollo del sistema inmunitario (94).

De acuerdo a numerosos estudios de cohorte, se sugiere que una microbiota intestinal aberrante precede el desarrollo de una enfermedad atópica. Diversos estudios encontraron que lactantes con AD tienen una falta de diversidad bacteriana en adición a bajas cantidades de *Bifidobacterium* y *Bacteroides*, y altos niveles de *Enterobacteriaceae* (95, 96, 97).

Como se mencionó anteriormente, la microbiota intestinal establecida durante la infancia, es crítica para el desarrollo del sistema inmune. La transformación de células T vírgenes en diferentes tipos de células Th tales como Th1, Th2 y Th17 o células T reguladoras (Treg) y Forkhead box P3 (Foxp3)+, depende en gran medida de la microbiota intestinal (23). Las células Treg previenen la diferenciación de las células T vírgenes a células Th y controlan la

inflamación regulando negativamente las actividades celulares de mastocitos, eosinófilos y basófilos (98).

Cada tipo de células T helper (células Th) cumple su rol en la respuesta inmune y generan citoquinas para bloquear la actividad de otras células Th. Las células Th17 secretan IL-17, IL-17F y IL-22 con el objetivo de mantener la función de barrera del tracto gastrointestinal, y contribuir con el despeje de patógenos que podrían encontrarse en la superficie mucosa. Por otro lado, la interacción mutua entre las células Th1 y Th2 es importante para la homeostasis, esto es porque si se produjera un sesgo ya sea de células Th1 o Th2 se generaría una respuesta inmune que pasaría a provocar inflamación crónica y autoinmune o condiciones alérgicas (99).

Otros estudios han reportado que la microbiota intestinal y el factor de simbiosis de *Bacteroides fragilis* (polisacárido A) promueven la generación de células pTreg. Lo que sucede es que las células Treg se desarrollan en el timo (tTreg) pero también las células T vírgenes pueden transformarse en células Treg en la periferia (pTreg) a partir de la acción del polisacárido A, por medio de un mecanismo dependiente del TLR-2 (Toll like receptor tipo 2) que induce la conversión de las células T CD4+ en células Treg funcionales con actividad supresora aumentada. De esta forma las células pTreg controlan la inflamación de la mucosa mediada por células Th2 (100).

Además, es de conocimiento que *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Bacteroides*, y *Streptococcus*, y sus productos metabólicos tales como el ácido butírico y ácido propiónico, tienen la capacidad de inducir células Treg (101). Esta puede ser una de las influencias que la microbiota intestinal ejerce sobre el sistema inmune y los procesos inflamatorios que se relacionan a la patogénesis de la AD.

En dos estudios metagenómicos, se observó una significativa disbiosis de la especie *F. prausnitzii* en muestras fecales de pacientes con AD (102, 103), además de una disminución concurrente de SCFA, los cuales como hemos mencionado cumplen su parte en mantener la integridad de la barrera epitelial y sus efectos antiinflamatorios.

Los pacientes con AD presentan un intestino muy sujeto a filtraciones, o en inglés “leaky gut”. El hecho de que se presente “leaky gut” en pacientes con AD induce la inflamación de la piel al permitir la penetración de toxinas, comida digerida pobremente, y microbios, en la circulación sistémica. Al momento en que estos alcanzan la piel, se inicia una fuerte respuesta por parte de las células Th2, causando un daño importante de tejido (104).

5.5.3 Psoriasis

La psoriasis es una dermatosis inflamatoria crónica auto inmune, la cual es desencadenada por una serie de factores tanto ambientales como endógenos, en personas con susceptibilidad genética (105). La clínica de esta patología cursa con la aparición de placas eritematosas escamosas con un límite delimitado, de manera recurrente, y en casos más particulares puede manifestarse como eritrodermia generalizada, que puede poner en peligro la integridad del individuo (106).

En cuanto a las características histológicas que se presentan, se encuentra la acantosis, que evidencia un estado de hiperproliferación de queratinocitos y paraqueratosis, que es indicativo de una desregulación en el proceso de diferenciación de los queratinocitos (106).

Además de esto, se desencadena un aumento de la vascularización, que contribuye a que se acumulen neutrófilos, células dendríticas y linfocitos T (107).

Se han desarrollado una amplia variedad de tratamientos, a medida que se va entendiendo la fisiopatología de la psoriasis. Antes, éstos se enfocaban en que fueran con acción antiproliferativa, ya que se consideraba un desorden hiperproliferativo de la piel. Y recientemente, luego de haber descubierto que en las lesiones psoriásicas existían niveles elevados de IL-17, la terapia se enfocó sobre las células Th17. Estas células liberan citocinas como la IL-20 e IL-22, las cuales estimulan la hiperproliferación de los queratinocitos. Por lo tanto, se sabe que la psoriasis podría ser promovida por el eje IL-23 / IL-17 /Th17 (108, 109, 110).

A la psoriasis se le asocia comúnmente con inflamación en otros órganos. Por ejemplo, en pacientes que padecen enfermedad inflamatoria intestinal (EII), un determinado porcentaje de éstos son diagnosticados con psoriasis, lo que deja ver una importante asociación con procesos inflamatorios gastrointestinales. Por lo que existen factores genéticos, ambientales y vías inmunes participando en la patogenia de ambas enfermedades (111).

El microbioma intestinal produce metabolitos con acción inmunomodificadora y altera la homeostasis entre la tolerancia inmune y la inflamación. Uno de los mecanismos que se desarrolla en conjunto con la acción de estos metabolitos, es la diferenciación de las células T vírgenes en linajes reguladores (Treg) o Th17 (112).

Las células Th17 están asociadas a efectos proinflamatorios debido a su función orientada a protección frente a bacterias extracelulares mediante la liberación de citoquinas IL-17 e IL-22 que por su parte promueve el estado inflamatorio en la fisiopatología de psoriasis, mientras que las células Treg confieren inmunotolerancia frente a las bacterias comensales del TGI. Estas células tienen distintas demandas metabólicas, por un lado, las células Th17 son más dependientes de glicolisis como principal fuente de adenosin trifosfato (ATP) mientras que las células Treg son menos dependientes de glicolisis y usan principalmente el metabolismo mitocondrial y fosforilación oxidativa a partir de aminoácidos y ácidos grasos para la producción de energía (112).

Los principales factores de transcripción de las vías lipogénica y glucolítica son la cinasa activada por monofosfato de adenosina y la rapamicina, respectivamente. Ambos sirven como sensores de energía y están regulados por la disponibilidad de nutrientes en la luz intestinal, que puede ser modulada por la microbiota residente (112). Esto quiere decir que la microbiota intestinal puede influenciar en la acción tanto de células Treg como de células Th17 a partir de los metabolitos que produce.

El patrón de disbiosis que se presenta en pacientes con EII, se ha descrito también en pacientes con psoriasis, independiente de la aparición de EII en estos mismos individuos. Dicho patrón se caracteriza por el enflaquecimiento de las bacterias simbiotes, incluidas *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* Además de la colonización por parte de *Escherichia coli*, *Salmonella sp.*, *Helicobacter sp.*, *Campylobacter sp.*, *Mycobacterium sp.* y *Alcaligenes sp* (113).

Faecalibacterium prausnitzii, es un habitante del intestino grueso que proporciona diversos beneficios al huésped. Proporciona una importante fuente de butirato, el cual proporciona energía para los colonocitos, disminuye el estrés oxidativo y ejerce un efecto antiinflamatorio al provocar que se activen células Treg, lo que confiere una tolerancia inmune. Esta especie es mucho menos abundante en el ambiente intestinal de pacientes con psoriasis, que en individuos sanos (114).

En la disbiosis intestinal, se generan superantígenos de endotoxina-peptidoglicano que estimulan afecciones de tipo autoinmune e inflamatorias, relacionadas con la psoriasis. Se origina una reacción inmune en respuesta a las toxinas que son producidas por microorganismos intestinales, lo que se traduce en pruebas cutáneas positivas para antígenos bacterianos del intestino en pacientes psoriásicos (115,116).

En otro estudio, se ha propuesto que los efectos de la disbiosis intestinal a largo plazo provienen de la propagación de microorganismos intestinales y sus metabolitos, a través de lugares de la barrera intestinal alterados. Esta alteración, les facilitaría incorporarse a la circulación sistémica y llegar a diferentes órganos, como lo es la piel. Con esto, se explica que el ADN microbiano del intestino se ha logrado aislar desde la sangre de pacientes con psoriasis (117).

Tabla 2: Comparación entre 3 patologías inflamatorias crónicas de la piel.

| | Acné vulgaris | Dermatitis atópica | Psoriasis |
|---------------------------------|--|---|--|
| Tipo de enfermedad | Enfermedad inflamatoria crónica | Enfermedad inflamatoria crónica recidivante | Enfermedad inflamatoria crónica de origen autoinmune |
| Manifestaciones cutáneas | Formación de comedones, pápulas, pústulas, nódulos y/o quistes. Se produce obstrucción de las unidades pilosebáceas | Prurito intenso, eritema o enrojecimiento, exudación, descamación y lesiones de rascado y liquenificación | Aparición de placas eritematosas escamosas con límite delimitado. Eritrodermia generalizada |
| Etiología | Descamación anormal de queratinocitos que conduce a una obstrucción ductal, sobre secreción de sebo e hiperplasia de glándulas sebáceas. Inflamación | No se conoce su causa exacta, pero se sabe que es susceptible a factores genéticos, disfunción del sistema inmune, factores ambientales y alteraciones en la permeabilidad de la piel | Susceptible a predisposición genética y factores ambientales. Además, se produce una hiperplasia epidérmica por infiltrado inflamatorio de la dermis y aumento de la vascularización que provoca acumulación de neutrófilos, células dendríticas y linfocitos T. |
| Población afectada | Adolescentes y adultos jóvenes, individuos entre 12-25 años | Niños y adolescentes | Puede aparecer a cualquier edad. Incidencia entre individuos de 20 a 55 años |
| Patrón de disbiosis | Superpoblación de la bacteria <i>Propionibacterium acnes</i> | Bajas cantidades de <i>Bifidobacterium</i> y <i>Bacteroides</i> ; y altos niveles de Enterobacteriaceae | Enflaquecimiento de bacterias simbiotes, incluidas <i>Lactobacillus spp</i> y <i>Bifidobacterium spp</i> |

Fuente: creación propia.

5.6 Impacto del tratamiento probiótico en enfermedades de la piel

El microbioma intestinal se ve altamente influenciado por la dieta, y los hábitos alimenticios a largo plazo que posea un individuo, darán forma a la composición bacteriana presente en su intestino. Sin embargo, un cambio brusco y repentino de la dieta en un plazo corto, también puede generar alteraciones. Es por esto, que la influencia de la microbiota intestinal en enfermedades inflamatorias, da el paso para que ésta se pueda modificar de manera intencional, con fines terapéuticos (118).

Por su parte, los probióticos son microorganismos que actúan a través de una variedad de mecanismos que influyen en la modulación de la función inmunológica, la producción de ácidos orgánicos y compuestos antimicrobianos, la interacción con la microbiota residente, la interacción con el huésped, la mejora de la integridad de la barrera intestinal y la formación de enzimas. A diferencia de los probióticos, los prebióticos corresponden a sustratos que los microorganismos hospedadores utilizan de forma selectiva y les confieren un beneficio para la salud. Los efectos prebióticos incluyen defensa contra patógenos, modulación inmunológica, absorción de minerales, función intestinal, efectos metabólicos y saciedad (119).

Es así como la administración de prebióticos y la suplementación de bacterias intestinales beneficiosas vivas, juega un papel preventivo y prometen un manejo de las afecciones de la piel. En conjunto, tanto los prebióticos como los probióticos prometen beneficios para la salud (120, 121).

Diversas investigaciones han tratado de demostrar como la modulación del microbioma intestinal puede contrarrestar el daño de la radiación UV sobre la piel, mediante su influencia sobre las vías de señalización inmune. Como consecuencia, aumenta la laxitud, sequedad y pigmentación de la piel (122).

La piel se expone a un entorno oxidativo, incluida la radiación ultravioleta (UV). La exposición aguda puede provocar quemaduras solares, deterioro y lesión del ADN y supresión inmune. Por otro lado, cuando se produce una exposición crónica o prolongada a la radiación UV, se altera la estructura de la piel, que conduce a problemas como el envejecimiento prematuro de la piel (123, 124).

El fotoenvejecimiento es causado por un desequilibrio entre la acumulación y degradación de componentes de la matriz extracelular que proporcionan soporte tanto estructural como funcional a la piel. La exposición al sol que se acumula da como resultado una degeneración continua del colágeno y la elastina, y un descenso de la tasa de renovación del colágeno. El colágeno tipo I, es el subtipo más abundante en el tejido conectivo de la piel, seguido del colágeno tipo III (124).

La radiación UV incrementa la expresión de metaloproteinasas de matriz (MMP) en la piel. Las MMP, son endopeptidasas zinc dependientes encargadas de escindir componentes de matriz extracelular (MEC), como lo es el colágeno, la fibronectina, la elastina y los proteoglicanos. Éstas pueden clasificarse según su especificidad de sustrato y organización estructural. La MMP-1 es una colagenasa que degrada el colágeno fibrilar. La MMP-2 y MMP-9 son gelatinasas, que pueden digerir colágeno tipo I y IV (124).

En un estudio, se demostró que la administración de *Lactobacillus plantarum* HY7714 vía oral a ratas, tiene efecto preventivo para el fotoenvejecimiento inducido por radiación UV, mediante la inhibición de la expresión de MMP-1 en fibroblastos de la dermis. Este efecto con potencial antienvjecimiento se reprodujo en otro estudio, pero con humanos. Se les administró *L. plantarum* HY7714 vía oral, durante 12 semanas. Los resultados arrojaron una mejor elasticidad de la piel y una mayor hidratación (125, 126). Y un tercer estudio, demostró que *Lactobacillus sakei* es capaz de revertir el envejecimiento de la piel inducido por radiación UV, a través de su capacidad inmunomoduladora sobre los monocitos (127).

5.6.1 Probióticos y acné vulgaris

Dentro del régimen tradicional de tratamiento para acné, se encuentran los antibióticos tópicos y orales. Éstos demuestran efectividad, sin embargo, no dejan de arriesgar una formación de resistencia antibiótica y una disrupción de la microbiota intestinal. Dado el protagonismo de la disbiosis intestinal en afecciones inflamatorias, es que se busca un enfoque alternativo con la suplementación de probióticos para el tratamiento del acné (128).

En un estudio sobre la suplementación de probióticos, cerca de 300 pacientes consumieron tabletas probióticas con *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus bulgaricus*. Cerca de un 80% de los pacientes mostró una mejoría en su acné, sobre todo en los individuos con lesiones inflamatorias (129).

Los probióticos tienen la capacidad de suprimir a *Propionibacterium acnes*, a través de la secreción de proteínas antibacterianas. El valor teórico de los probióticos orales como cuidado anexo en el acné tiene gran importancia, ya que estudios recientes han demostrado que tanto el consumo de prebióticos y probióticos disminuyen marcadores de inflamación y estrés oxidativo. Por lo tanto, la capacidad de los probióticos para regular la liberación de citoquinas inflamatorias y disminuir la interleucina-1 alfa (IL-1- α), podría ser un potencial beneficio para tratar el acné (128).

En otro estudio, a los pacientes se les administró especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* vía oral, junto con antibióticos orales, y experimentaron un importante descenso en las lesiones de acné, comparado a los pacientes que solo recibieron tratamiento antibiótico (130).

Además de los efectos antimicrobianos de los probióticos descritos anteriormente, también pueden alterar la patogénesis del acné, mediante acciones inmunomoduladoras y antiinflamatorias. Los estudios *in vitro* de *Streptococcus salivarius* K12 comensal, evidenciaron que el efecto antiinflamatorio lo logra a través de la inhibición de la secreción de IL-8 y la supresión de la vía NF- κ B. La quimioquina IL-8 es una de las principales mediadoras de respuestas proinflamatorias de varios tipos de células y la vía NF- κ B, conforma un complejo proteico que controla la transcripción del ADN, y está implicada en respuestas celulares frente a estímulos como el estrés, las citoquinas o la radiación ultravioleta (131).

5.6.2 Probióticos y dermatitis atópica

El principal tratamiento combina calmantes tópicos y medicamentos antiinflamatorios, para contrarrestar la función de barrera interrumpida de la piel y la deficiente tolerancia inmune, respectivamente (132).

El papel de la microbiota intestinal juega un rol importante en el desarrollo inmune y la homeostasis, por lo que los probióticos son útiles en la prevención y posible tratamientos para trastornos alérgicos, como la dermatitis atópica (132,133).

Los probióticos tienen la capacidad de modificar la composición microbiana, de evitar la ocupación de patógenos al asociarse competitivamente a células epiteliales, y de esta forma suprimir a los patógenos gracias a la secreción de bacteriocina. También colaboran con la restauración de la función de barrera dañada, al potenciar la expresión de proteínas de unión estrecha, y la producción de ácidos grasos de cadena corta (133).

Los beneficios en el ámbito inmunitario se centran en la inhibición de citoquinas proinflamatorias, como la IL-4, $INF\gamma$ y IL-17, y en la estimulación de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10 y TGF- β . Además, los probióticos pueden elevar el número de células T reguladoras, para anular la expresión cutánea de la linfopoyetina del estroma tímico. Esta linfopoyetina, es una proteína que pertenece a la familia de las citocinas y juega un papel en la maduración de los linfocitos T. Por lo tanto, al anular la expresión de ésta, se evita la diferenciación de células T vírgenes en células Th2 y Th7, y así las células T

reguladoras pueden inhibir las respuestas de estos subtipos Th2 y Th7, para ejercer un rol preventivo y terapéutico (134, 135, 136).

Las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son los probióticos más probados en dermatitis atópica. La administración de *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35 vía oral en un modelo de ratón con dermatitis atópica, resultó en una regulación positiva de las células T reguladoras CD4+, CD25+, Foxp3 y una regulación de carácter negativa para la linfopoyetina del estroma tímico y de IL-4 (137).

En otro estudio, la suplementación oral de *Lactobacillus plantarum* CJLP55, CJLP133 y CJLP136 a un ratón con dermatitis atópica, obtuvo resultados positivos en la inhibición de la dermatitis provocada por ácaros de polvo. Esta inhibición la hizo a través de una mayor producción de IL-10 (138). Y posterior a la suplementación con *Lactobacillus rhamnosus* IDCC 3201, se exhibió una supresión de la inflamación moderada por mastocitos (139).

La utilización de probióticos prenatales y postnatales en humano, ha demostrado su efectividad en el manejo y prevención de incluso de la dermatitis atópica en lactantes con alto riesgo. En un estudio placebo-controlado, se administraron *Bifidobacterium bifidum* BGN4, *Bifidobacterium lactis* AD011 y *Lactobacillus acidophilus* AD03, a mujeres embarazadas que poseían antecedentes de dermatitis atópica entre las 4 y 8 semanas de embarazo, y también a sus bebés durante 2 meses. El resultado de la incidencia de dermatitis atópica fue menor en el grupo tratado con probióticos que en el grupo control (135). En otro estudio, con la suplementación de *Bifidobacterium breve* M-16V y *Bifidobacterium longum* BB536 a madres e hijos, respalda aún más en efecto de los probióticos en la prevención de la dermatitis atópica (137).

5.6.3 Probióticos y psoriasis

Los datos que existen sobre la administración de probióticos en psoriasis son limitados. Sin embargo, un estudio que evaluó el impacto de *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 en un modelo de ratón con psoriasis inducida, resultó en que los ratones tratados con probiótico mostraron un menor porcentaje de eritema, descamación y engrosamiento de la epidermis, en comparación con los ratones de control sin tratamiento (140).

Por otro lado, la administración de *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 pareció abolir la expresión de TNF- α , IL-6 y citoquinas proinflamatorias. El mecanismo como tal no quedó claro. En otro estudio aparte, placebo-controlado de pacientes con psoriasis, se suplementaron con *Bifidobacterium infantis* 35624, y resultó en una importante reducción de los niveles plasmáticos de TNF- α en el grupo tratado con probiótico (141).

En una investigación anexa, de pacientes con psoriasis pustulosa severa, que no responden a los esteroides, dapsona y metrotrexato, se mostró una mejoría en ellos al administrarles *Lactobacillus sporogenes* 3 veces al día por 2 semanas, y una mejoría total a las 4 semanas de tratamiento (142).

6. CONCLUSIÓN

El intestino humano alberga una gran diversidad de microorganismos comensales, y la relación que existe entre especies bacterianas y huésped es de simbiosis, por lo tanto, eso significa que influirá directa y permanentemente en la fisiología del humano.

La microbiota intestinal aloja un número importante de microorganismos, los cuales superan en cantidad al total de células humanas, y sus funciones de nutrición, metabólicas, de protección y tróficas mantienen un equilibrio salud-enfermedad en el humano.

Hay evidencia suficiente y clara, de que la interacción bacteria-huésped a lo largo de la mucosa intestinal, desempeña un importante papel en el desarrollo, regulación y maduración del sistema inmune. Si esta interacción no es adecuada, el equilibrio entre carga bacteriana y respuesta del organismo puede frustrarse.

A través de mecanismos inmunes de alta complejidad, la influencia del microbioma intestinal se extiende para comprometer órganos distantes, incluida la piel.

La disbiosis, se traduce principalmente en un desequilibrio que conlleva a alteraciones y desarrollo de enfermedades en el organismo, patologías como acné vulgaris, dermatitis atópica y psoriasis.

Con la modulación intencional de la microbiota mediante la administración de probióticos, prebióticos y simbióticos, se ha demostrado un importante beneficio para la prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel.

Dentro de este ámbito, investigaciones futuras deberían mejorar la comprensión de complejos mecanismos subyacentes al eje de la piel-intestino, y profundizar el estudio del potencial terapéutico de la intervención premeditada a la microbiota intestinal, a largo plazo.

7. REFERENCIAS

1. Guarner, F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2007 Mayo [citado 2020 Jun 14]; 22(Suppl 2): 14-19. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000500003&lng=es.
2. Hernandez, A., Coronel, C., Monge, M., Quintana, C. Microbiota, Probioticos, Prebioticos y Simbioticos. SEPEAP [Internet]. 2015 [citado 2020 Jun 14]; *Pediatría Integral* (Vol. XIX): 337-354. Disponible en: <https://repositorio.comillas.edu/rest/bitstreams/27264/retrieve#page=48>
3. Salem, I., Ramser, A., Isham, N., & Ghannoum, M. A. (2018). The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Frontiers in Microbiology*, 9. doi:10.3389/fmicb.2018.01459
4. Masís Borge, A., Ivancovich Escoto, G. (2013). Generalidades de la microbiota intestinal y su role n algunas patologías. *Revista Clínica, UCR-HSJD* [Internet]. [citado 2020 Jun 14]. Vol. 3, NUM 11. doi: [10.15517/RC_UCR-HSJD.V3I12.13558](https://doi.org/10.15517/RC_UCR-HSJD.V3I12.13558)
5. Polkowska-Pruszyńska, B., Gerkowicz, A., & Krasowska, D. (2019). *The gut microbiome alterations in allergic and inflammatory skin diseases – an update. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. doi:10.1111/jdv.15951
6. Alarcón P, González M, Castro É. Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune. *Rev Med Chil*. 2016 Jul;144(7):910–6.
7. Alarcón Cavero T, D’Auria G, Delgado Palacio S, Del Campo Moreno, R, Ferrer Martínez, M. Microbiota. 59. Del Campo Moreno R (coordinadora). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2016.
8. Lauder, A. P., Roche, A. M., Sherrill-Mix, S., Bailey, A., Laughlin, A. L., Bittinger, K., Leite, R., Elovitz, M. A., Parry, S., Bushman, F. D. (2016). *Comparison of placenta samples with contamination controls does not provide evidence for a distinct placenta microbiota. Microbiome*, 4(1). doi:10.1186/s40168-016-0172-3

9. Aagaard, K., Ma, J., Antony, K. M., Ganu, R., Petrosino, J., & Versalovic, J. (2014). The placenta harbors a unique microbiome. *Science translational medicine*, 6(237), 237ra65. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>
10. Doyle, R.M. et al. (2017) Bacterial communities found in placental tissues are associated with severe chorioamnionitis and adverse birth outcomes. *PLoS One* 12, 1–23. doi:10.1371/journal.pone.0180167
11. Chen, H. J., & Gur, T. L. (2019). *Intrauterine Microbiota: Missing, or the Missing Link? Trends in Neurosciences*. doi:10.1016/j.tins.2019.03.008
12. Verstraelen, H., Vilchez-Vargas, R., Desimpel, F., Jauregui, R., Vankeirsbilck, N., Weyers, S., Verhelst, R., De Sutter, P., Pieper, D. H., & Van De Wiele, T. (2016). Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ*, 4, e1602. <https://doi.org/10.7717/peerj.1602>
13. Montoya-Williams, D., Lemas, D. J., Spiryda, L., Patel, K., Carney, O. O., Neu, J., & Carson, T. L. (2018). The Neonatal Microbiome and Its Partial Role in Mediating the Association between Birth by Cesarean Section and Adverse Pediatric Outcomes. *Neonatology*, 114(2), 103–111. doi:10.1159/000487102
14. Brunser T Oscar. Development of the human intestinal microbiota, the concept probiotics and their relationships with human health. *Rev. chil. nutr.* [Internet]. 2013 Sep [citado 2020 Abr 20]; 40 (3): 283-289. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182013000300011&lng=es.
15. Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. M., & Finlay, B. B. (2010). *Gut Microbiota in Health and Disease. Physiological Reviews*, 90(3), 859–904. doi:10.1152/physrev.00045.2009
16. Fukui, H. (2015). *Gut Microbiota and Host Reaction in Liver Diseases. Microorganisms*, 3(4), 759–791. doi:10.3390/microorganisms3040759
17. Kamada, N., Chen, G. Y., Inohara, N., & Núñez, G. (2013). Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nature immunology*, 14(7), 685–690. <https://doi.org/10.1038/ni.2608>

18. Matamoros, S., Gras-Leguen, C., Le Vacon, F., Potel, G., & de La Cochetiere, M.-F. (2013). *Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. Trends in Microbiology*, 21(4), 167–173. doi:10.1016/j.tim.2012.12.001
19. Koropatkin, N. M., Cameron, E. A., & Martens, E. C. (2012). *How glycan metabolism shapes the human gut microbiota. Nature Reviews Microbiology*, 10(5), 323–335. doi:10.1038/nrmicro2746
20. Shen L, Turner JR. Role of Epithelial Cells in Initiation and Propagation of Intestinal Inflammation. Eliminating the static: tight junction dynamics exposed. *Am J Physiol Liver Physiol*. 2006;290(4):G577–82.
21. Akbari, P., Fink-Gremmels, J., Willems, R. H. A. M., Difilippo, E., Schols, H. A., Schoterman, M. H. C., Garssen, J., Braber, S. (2016). *Characterizing microbiota-independent effects of oligosaccharides on intestinal epithelial cells: insight into the role of structure and size. European Journal of Nutrition*, 56(5), 1919–1930. doi:10.1007/s00394-016-1234-9
22. Bunker, J. J., & Bendelac, A. (2018). *IgA Responses to Microbiota. Immunity*, 49(2), 211–224. doi:10.1016/j.immuni.2018.08.011
23. Garrett, W. S., Gordon, J. I., & Glimcher, L. H. (2010). *Homeostasis and Inflammation in the Intestine. Cell*, 140(6), 859–870. doi:10.1016/j.cell.2010.01.023
24. Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). *Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. Cell*, 157(1), 121–141. doi:10.1016/j.cell.2014.03.011
25. Marcobal, A., & Sonnenburg, J. L. (2012). *Human milk oligosaccharide consumption by intestinal microbiota. Clinical Microbiology and Infection*, 18, 12–15. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03863.x
26. Smith, K., McCoy, K. D., & Macpherson, A. J. (2007). *Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. Seminars in Immunology*, 19(2), 59–69. doi:10.1016/j.smim.2006.10.002
27. Bouskra, D., Brézillon, C., Bérard, M., Werts, C., Varona, R., Boneca, I. G., & Eberl, G. (2008). *Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. Nature*, 456(7221), 507–510. doi:10.1038/nature07450

28. Macpherson, A. J., & Harris, N. L. (2004). *Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. Nature Reviews Immunology*, 4(6), 478–485. doi:10.1038/nri1373
29. O’Hara, A. M., & Shanahan, F. (2006). *The gut flora as a forgotten organ. EMBO Reports*, 7(7), 688–693. doi:10.1038/sj.embor.7400731
30. Ishikawa, H., Tanaka, K., Maeda, Y., Aiba, Y., Hata, A., Tsuji, N. M., Koga, Y., Matsumoto, T. (2008). *Effect of intestinal microbiota on the induction of regulatory CD25CD4T cells. Clinical & Experimental Immunology*, 153(1), 127–135. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03668.x
31. Hooper, L. V., & Macpherson, A. J. (2010). *Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. Nature Reviews Immunology*, 10(3), 159–169. doi:10.1038/nri2710
32. Ege, M. J., Mayer, M., Normand, A.-C., Genuneit, J., Cookson, W. O. C. M., Braun-Fahrländer, C., Heederick, D., Piarroux, R., von Mutius, E. (2011). *Exposure to Environmental Microorganisms and Childhood Asthma. New England Journal of Medicine*, 364(8), 701–709. doi:10.1056/nejmoa1007302
33. Stagg, A. J. (2018). *Intestinal Dendritic Cells in Health and Gut Inflammation. Frontiers in Immunology*, 9. doi:10.3389/fimmu.2018.02883
34. Hansson, G. C., & Johansson, M. E. V. (2010). *The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. Gut Microbes*, 1(1), 51–54. doi:10.4161/gmic.1.1.10470
35. Lycke, N. Y., & Bemark, M. (2017). *The regulation of gut mucosal IgA B-cell responses: recent developments. Mucosal Immunology*, 10(6), 1361–1374. doi:10.1038/mi.2017.62
36. Tsuji, M., Suzuki, K., Kitamura, H., Maruya, M., Kinoshita, K., Ivanov, I. I., Littman, D. R., Fagarasan, S. (2008). *Requirement for Lymphoid Tissue-Inducer Cells in Isolated Follicle Formation and T Cell-Independent Immunoglobulin A Generation in the Gut. Immunity*, 29(2), 261–271. doi:10.1016/j.immuni.2008.05.014
37. Iwasaki, A., & Kelsall, B. L. (2001). *Unique Functions of CD11b+, CD8+, and Double-Negative Peyer’s Patch Dendritic Cells. The Journal of Immunology*, 166(8), 4884–4890. doi:10.4049/jimmunol.166.8.4884

38. Strugnell, R. A., & Wijburg, O. L. C. (2010). *The role of secretory antibodies in infection immunity*. *Nature Reviews Microbiology*, 8(9), 656–667. doi:10.1038/nrmicro2384
39. McDermott, A. J., & Huffnagle, G. B. (2014). *The microbiome and regulation of mucosal immunity*. *Immunology*, 142(1), 24–31. doi:10.1111/imm.12231
40. Tezuka, H., Abe, Y., Iwata, M., Takeuchi, H., Ishikawa, H., Matsushita, M., Akira, S., Ohteki, T. (2007). *Regulation of IgA production by naturally occurring TNF/iNOS-producing dendritic cells*. *Nature*, 448(7156), 929–933. doi:10.1038/nature06033
41. Ostaff, M. J., Stange, E. F., & Wehkamp, J. (2013). *Antimicrobial peptides and gut microbiota in homeostasis and pathology*. *EMBO Molecular Medicine*, 5(10), 1465–1483. doi:10.1002/emmm.201201773
42. Hammami, R., Fernandez, B., Lacroix, C., & Fliss, I. (2012). *Anti-infective properties of bacteriocins: an update*. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 70(16), 2947–2967. doi:10.1007/s00018-012-1202-3
43. Lievin-Le Moal, V., & Servin, A. L. (2006). *The Front Line of Enteric Host Defense against Unwelcome Intrusion of Harmful Microorganisms: Mucins, Antimicrobial Peptides, and Microbiota*. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(2), 315–337. doi:10.1128/cmr.19.2.315-337.2006
44. Jandhyala, S. M. (2015). *Role of the normal gut microbiota*. *World Journal of Gastroenterology*, 21(29), 8787. doi:10.3748/wjg.v21.i29.8787
45. Yeaman, M. R. (2003). *Mechanisms of Antimicrobial Peptide Action and Resistance*. *Pharmacological Reviews*, 55(1), 27–55. doi:10.1124/pr.55.1.2
46. Corrêa-Oliveira, R., Fachi, J. L., Vieira, A., Sato, F. T., & Vinolo, M. A. R. (2016). *Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids*. *Clinical & Translational Immunology*, 5(4), e73. doi:10.1038/cti.2016.17
47. Morrison, D. J., & Preston, T. (2016). *Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism*. *Gut Microbes*, 7(3), 189–200. doi:10.1080/19490976.2015.1134082
48. Donohoe, D. R., Collins, L. B., Wali, A., Bigler, R., Sun, W., & Bultman, S. J. (2012). *The Warburg Effect Dictates the Mechanism of Butyrate-Mediated Histone Acetylation and Cell Proliferation*. *Molecular Cell*, 48(4), 612–626. doi:10.1016/j.molcel.2012.08.033

49. Scott, K. P., Gratz, S. W., Sheridan, P. O., Flint, H. J., & Duncan, S. H. (2013). *The influence of diet on the gut microbiota*. *Pharmacological Research*, 69(1), 52–60. doi:10.1016/j.phrs.2012.10.020
50. Demehri, F. R., Barrett, M., & Teitelbaum, D. H. (2015). *Changes to the Intestinal Microbiome With Parenteral Nutrition*. *Nutrition in Clinical Practice*, 30(6), 798–806. doi:10.1177/0884533615609904
51. Kasai, C., Sugimoto, K., Moritani, I., Tanaka, J., Oya, Y., Inoue, H., Takei, Y., Takase, K. (2015). *Comparison of the gut microbiota composition between obese and non-obese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing*. *BMC Gastroenterology*, 15(1). doi:10.1186/s12876-015-0330-2
52. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312:1355-1359
53. Gilbert, M. S., Ijssennagger, N., Kies, A. K., & van Mil, S. W. C. (2018). Protein fermentation in the gut; implications for intestinal dysfunction in humans, pigs, and poultry. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 315(2), G159–G170. doi:10.1152/ajpgi.00319.2017
54. Lin, R., Liu, W., Piao, M., & Zhu, H. (2017). A review of the relationship between the gut microbiota and amino acid metabolism. *Amino Acids*, 49(12), 2083–2090. doi:10.1007/s00726-017-2493-3
55. Musso, G., Gambino, R., & Cassader, M. (2010). *Obesity, Diabetes, and Gut Microbiota: The hygiene hypothesis expanded?* *Diabetes Care*, 33(10), 2277–2284. doi:10.2337/dc10-0556
56. LeBlanc, J. G., Milani, C., de Giori, G. S., Sesma, F., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2013). *Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective*. *Current Opinion in Biotechnology*, 24(2), 160–168. doi:10.1016/j.copbio.2012.08.005
57. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev Nutr* 2002; 22:283-307.
58. Zelante, T., Iannitti, R. G., Cunha, C., De Luca, A., Giovannini, G., Pieraccini, G., Puccetti, P., Romani, L. (2013). *Tryptophan Catabolites from Microbiota Engage Aryl*

- Hydrocarbon Receptor and Balance Mucosal Reactivity via Interleukin-22. Immunity*, 39(2), 372–385. doi:10.1016/j.immuni.2013.08.003
59. Shapiro, H., Thaïss, C. A., Levy, M., & Elinav, E. (2014). *The cross talk between microbiota and the immune system: metabolites take center stage. Current Opinion in Immunology*, 30, 54–62. doi:10.1016/j.coi.2014.07.003
60. Lallès, J.-P. (2013). *Intestinal alkaline phosphatase: novel functions and protective effects. Nutrition Reviews*, 72(2), 82–94. doi:10.1111/nure.12082
61. Ramón J, De Rojas N. Los microbios y el aparato digestivo. *Rev Gastroenterol México* [Internet]. 2011;1(56):61–4. Available from: www.elsevier.es
62. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol México* [Internet]. 2013;78(4):240–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0375090613001468>
63. Weiss, G. A., & Henet, T. (2017). *Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. Cellular and Molecular Life Sciences*, 74(16), 2959–2977. doi:10.1007/s00018-017-2509-x
64. Baba H., Masuyama A., Yoshimura C. (2012). Promoter of differentiation and keratinization of epidermic cell and functional beverage/food for promotion of keratinization of epidermis. U.S. Patent NO CA2614111A1.
65. Weaver C. T., Elson C. O., Fouser L. A., Kolls J. K. (2013). The Th17 pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin. *Annu. Rev. Pathol.* 24 477–512. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130318
66. O'Neill, C. A., Monteleone, G., McLaughlin, J. T., & Paus, R. (2016). *The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. BioEssays*, 38(11), 1167–1176. doi:10.1002/bies.201600008
67. Belkaid, Y., & Segre, J. A. (2014). Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science*, 346(6212), 954–959. doi:10.1126/science.1260144
68. Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. Skin microbiota: a source of disease or defence?. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):442-455. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08437.x
69. Schwarz A, Bruhs A, Schwarz T. The Short-Chain Fatty Acid Sodium Butyrate Functions as a Regulator of the Skin Immune System. *J Invest Dermatol.* 2017;137(4):855-864. doi:10.1016/j.jid.2016.11.014

70. Shu M, Wang Y, Yu J, et al. Fermentation of *Propionibacterium acnes*, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS One*. 2013;8(2):e55380. doi:10.1371/journal.pone.0055380
71. Meijer, K., de Vos, P., & Priebe, M. G. (2010). *Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 13(6), 715–721. doi:10.1097/mco.0b013e32833eebe5
72. Benyacoub J., Bosco N., Blanchard C., Demont A., Philippe D., Castiel-Higounenc I., et al. (2014). Immune modulation property of *Lactobacillus paracasei* NCC2461 (ST11) strain and impact on skin defences. *Benef. Microbes* 5 129–136. 10.3920/BM2013.0014
73. Guéniche A. G., Benyacoub J., Philippe D., Bastien P., Kusy N., Breton L., et al. (2010). *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116 (ST11) inhibits substance P-induced skin inflammation and accelerates skin barrier function recovery in vitro. *Eur. J. Dermatol.* 20 731–737. 10.1684/ejd.2010.1108
74. Guéniche A. G., Benyacoub J., Buetler T. M., Smola H., Blum S. (2006). Supplementation with oral probiotic bacteria maintains cutaneous immune homeostasis after UV exposure. *Eur. J. Dermatol.* 16 511–517. 10.1684/ejd.2006.0023
75. Chapat L., Chemin K., Dubois B., Bourdet-Sicard R., Kaiserlian D. (2004). *Lactobacillus casei* reduces CD8 + T cell-mediated skin inflammation. *Eur. J. Immunol.* 34 2520–2528. 10.1002/eji.200425139
76. Esplugues E., Huber S., Gagliani N., Hauser A. E., Town T., Wan Y. Y., et al. (2011). Control of TH17 cells occurs in the small intestine. *Nature* 475 514–518. 10.1038/nature10228
77. Huang B. L., Chandra S., Shih D. Q. (2012). Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Front. Physiol.* 3:13 10.3389/fphys.2012.00013
78. Dawson L. F., Donahue E. H., Cartman S. T., Barton R. H., Bundy J., McNerney R., et al. (2011). The analysis of para-cresol production and tolerance in *Clostridium difficile* 027 and 012 strains. *BMC Microbiol.* 11:86. 10.1186/1471-2180-11-86
79. Kosiewicz M. M., Dryden G. W., Chhabra A., Alard P. (2014). Relationship between gut microbiota and development of T cell associated disease. *FEBS Lett.* 588 4195–4206. 10.1016/j.febslet.2014.03.019

80. Balmer, M. L., Slack, E., de Gottardi, A., Lawson, M. A. E., Hapfelmeier, S., Miele, L., Grieco, A., Van Vlierberghe, H., Fahrner, R., Patuto, N., Bernsmeier, C., Ronchi, F., Wyss, M., Stroka, D., Dickgreber, N., Heim, M. H., McCoy, K. D., Macpherson, A. J. (2014). The Liver May Act as a Firewall Mediating Mutualism Between the Host and Its Gut Commensal Microbiota. *Science Translational Medicine*, 6(237), 237ra66–237ra66. doi:10.1126/scitranslmed.3008618
81. Yentzer B. A., Hick J., Reese E. L., Uhas A., Feldman S. R., Balkrishnan R. (2010). Acne vulgaris in the United States: a descriptive epidemiology. *Cutis* 86 94–99.
82. Dawson A. L., Dellavalle R. P. (2013). Acne vulgaris. *BMJ* 346:f2634. 10.1136/bmj.f2634
83. Agak G. W., Qin M., Nobe J., Kim M., Krutzik S. R., Tristan G. R., et al. (2014). *Propionibacterium acnes* induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D. *J. Invest. Dermatol.* 134 366–373. 10.1038/jid.2013.334
84. Picardo M., Eichenfield L. F., Tan J. (2017). Acne and Rosacea. *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. 7(Suppl. 1), 43–52. 10.1007/s13555-016-0168-8
85. Agamia, N. F., Abdallah, D. M., Sorour, O., Mourad, B., & Younan, D. N. (2016). Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. *British Journal of Dermatology*, 174(6), 1299–1307. doi:10.1111/bjd.14409
86. Noureldein, M. H., & Eid, A. A. (2018). Gut microbiota and mTOR signaling: Insight on a new pathophysiological interaction. *Microbial Pathogenesis*, 118, 98–104. doi:10.1016/j.micpath.2018.03.021
87. Vaughn AR, Notay M, Clark AK, Sivamani RK. Skin-gut axis: The relationship between intestinal bacteria and skin health. *World J Dermatol* 2017; 6(4): 52-58. doi: 10.5314/wjd.v6.i4.52
88. Rokowska-Waluch A, Pawlaczyk M, Cybulski M, et al. Stressful Events and Serum Concentration of Substance P in Acne Patients. *Ann Dermatol.* 2016;28(4):464-469. doi:10.5021/ad.2016.28.4.464

89. Katzman M, Logan AC. Acne vulgaris: nutritional factors may be influencing psychological sequelae. *Med Hypotheses*. 2007;69(5):1080-1084. doi:10.1016/j.mehy.2007.02.037
90. Seite S., Bieber T. (2015). Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 8 479–483. 10.2147/CCID.S91521
91. Leyva Montero Md, Rodríguez Moldón Y, Rodríguez Duque R, Mejia Alcivar SM, Luyo Joza LL. Dermatitis atópica: fisiopatología y sus implicaciones clínicas. *Correo Científico Médico* [revista en Internet]. 2020 [citado 2020 Jun 14];24. Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3464>
92. Guo Y, Li P, Tang J, et al. Prevalence of Atopic Dermatitis in Chinese Children aged 1-7 ys. *Sci Rep*. 2016;6:29751. Published 2016 Jul 19. doi:10.1038/srep29751
93. Flohr C, Pascoe D, Williams HC. Atopic dermatitis and the 'hygiene hypothesis': too clean to be true?. *Br J Dermatol*. 2005;152(2):202-216. doi:10.1111/j.1365-2133.2004.06436.x
94. Gensollen T, Blumberg RS. Correlation between early-life regulation of the immune system by microbiota and allergy development. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1084-1091. doi:10.1016/j.jaci.2017.02.011
95. Lee SY, Lee E, Park YM, Hong SJ. Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(4):354-362. doi:10.4168/aair.2018.10.4.354
96. Lee E, Lee SY, Kang MJ, et al. Clostridia in the gut and onset of atopic dermatitis via eosinophilic inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(1):91-92.e1. doi:10.1016/j.anai.2016.04.019
97. Nylund L, Nermes M, Isolauri E, Salminen S, de Vos WM, Satokari R. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria. *Allergy*. 2015;70(2):241-244. doi:10.1111/all.12549
98. Akdis M. Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more. *Curr Opin Immunol*. 2006;18(6):738-744. doi:10.1016/j.coi.2006.06.003
99. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int*. 2017;66(4):515-522. doi:10.1016/j.alit.2017.07.010

100. Josefowicz SZ, Niec RE, Kim HY, et al. Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal TH2 inflammation. *Nature*. 2012;482(7385):395-399. Published 2012 Feb 8. doi:10.1038/nature10772
101. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells [published correction appears in *Nature*. 2014 Feb 13;506(7487):254]. *Nature*. 2013;504(7480):446-450. doi:10.1038/nature12721
102. Song H, Yoo Y, Hwang J, Na YC, Kim HS. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):852-860. doi:10.1016/j.jaci.2015.08.021
103. Kim HJ, Kim HY, Lee SY, Seo JH, Lee E, Hong SJ. Clinical efficacy and mechanism of probiotics in allergic diseases. *Korean J Pediatr*. 2013;56(9):369-376. doi:10.3345/kjp.2013.56.9.369
104. Johnson CC, Ownby DR. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases. *Transl Res*. 2017;179:60-70. doi:10.1016/j.trsl.2016.06.010
105. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:377-90
106. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133:377-85.
107. Roberson EDO, Bowcock AM. Psoriasis genetics: Breaking the barrier. *Trends Genet*. 2010;26:415-23.
108. Warren R, Menter A, editors. Cham: Springer; 2016. Handbook of Psoriasis and Psoriatic Arthritis.
109. Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz SE, Blauvelt A. Pathophysiology of psoriasis: Recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9:461-7.
110. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: From mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:585-600.
111. Huang BL, Chandra S, Shih DQ. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Front Physiol*. 2012;3:13.

112. Omenetti S, Pizarro TT. The Treg/Th17 axis: A dynamic balance regulated by the gut microbiome. *Front Immunol.* 2015;6:639.
113. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Reddy SM, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol.* 2014;67:128–39.
114. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermudez-Humaran LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:16731–6.
115. Baker BS, Laman JD, Powles A, van der Fits L, Voerman JS, Melief MJ, et al. Peptidoglycan and peptidoglycan-specific Th1 cells in psoriatic skin lesions. *J Pathol.* 2006;209:174–81.
116. Gyurcsovics K, Bertók L. Pathophysiology of psoriasis: Coping endotoxins with bile acid therapy. *Pathophysiology.* 2003;10:57–61.
117. Ramírez-Boscá A, Navarro-López V, Martínez-Andrés A, Such J, Francés R, Horga de la Parte J, et al. Identification of bacterial DNA in the peripheral blood of patients with active psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2015;151:670.
118. Huang Y. J., Marsland B. J., Bunyavanich S., O’Mahoney L., Leung D. Y. M., Muraro A., et al. (2017). The microbiome in allergic disease: current understanding and future opportunities – 2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 139 1099–1110. 10.1016/j.jaci.2017.02.007
119. Sanders, M. E., Merenstein, D. J., Reid, G., Gibson, G. R., & Rastall, R. A. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* doi:10.1038/s41575-019-0173-3
120. Sánchez B., Delgado S., Blanco-Míguez A., Lourenço A., Gueimonde M., Margolles A. (2017). Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Mol. Nutr. Food Res.* 61:1600240. 10.1002/mnfr.201600240

121. Grant M. C., Baker J. S. (2017). An overview of the effect of probiotics and exercise on mood and associated health conditions. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 57 3887–3893. 10.1080/10408398.2016.1189872
122. Wiegand, C., Raschke, C., & Elsner, P. (2016). Skin Aging: A Brief Summary of Characteristic Changes. *Textbook of Aging Skin*, 55–65. doi:10.1007/978-3-662-47398-6_5
123. Cavinato M., Jansen-Dürr P. (2017). Molecular mechanisms of UVB-induced senescence of dermal fibroblasts and its relevance for photoaging of the human skin. *Exp. Gerontol.* 94 78–92. 10.1016/j.exger.2017.01.009
124. Pittayapruerk P., Meephansan J., Prapapan O., Komine M., Ohtsuki M. (2016). Role of matrix metalloproteinases in photoaging and photocarcinogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 17:868. 10.3390/ijms17060868
125. Kim H. M., Lee D. E., Park S. D., Kim Y., Kim Y. J., Jeong J. W., et al. (2014). Oral administration of *Lactobacillus plantarum* HY7714 protects hairless mouse against ultraviolet B-induced photoaging. *J. Microbiol. Biotechnol.* 24 1583–1591. 10.4014/jmb.1406.06038
126. Lee D. E., Huh C., Ra J., Choi I., Jeong J., Kim S., et al. (2015). Clinical evidence of effects of *Lactobacillus plantarum* HY7714 on skin aging: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J. Microbiol. Biotechnol.* 25 2160–2168. 10.4014/jmb.1509.09021
127. You G. E., Jung B. J., Kim H. R., Kim H. G., Kim T. R., Chung D. K. (2013). *Lactobacillus sakei* lipoteichoic acid inhibits MMP-1 induced by UVA in normal dermal fibroblasts of human. *J. Microbiol. Biotechnol.* 23 1357–1364. 10.4014/jmb.1306.06026
128. Bowe W. P., Logan A. C. (2011). Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis-back to the future? *Gut Pathog.* 3:1. 10.1186/1757-4749-3-1
129. Bowe W. P., Patel N., Logan A. C. (2012). Acne vulgaris: the role of oxidative stress and the potential therapeutic value of local and systemic antioxidants. *J. Drugs Dermatol.* 11 742–746.
130. Jung G. W., Tse J. E., Guiha I., Rao J. (2013). 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.* 17 114–122. 10.2310/7750.2012.12026
131. Cosseau C., Devine D. A., Dullaghan E., Gardy J. L., Chikatamarla A., Gellatly S., et al. (2008). The commensal *Streptococcus salivarius* K12 downregulates the innate immune responses of human epithelial cells and promotes host-microbe homeostasis. *Infect. Immun.* 76 4163–4175.
132. Muraro A., Lemanske R. F., Hellings P. W., Akdis C. A., Bieber T., Casale T. B., et al. (2016). Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 137 1347–1358. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.010
133. Kim H., Kim H. Y., Lee S., Seo J., Lee E., Hong S. (2013). Clinical efficacy and mechanism of probiotics in allergic diseases. *Korean J. Pediatr.* 56 369–376. 10.3345/kjp.2013.56.9.369
134. Chang Y., Trivedi M. K., Jha A., Lin Y., Dimaano L., García-Romero M. T. (2016). Synbiotics for prevention and treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Pediatr.* 170 236–242. 10.1001/jamapediatrics.2015.3943
135. Rather I. A., Bajpai V. K., Kumar S., Lim J., Paek W. K., Park Y. (2016). Probiotics and atopic dermatitis: an overview. *Front. Microbiol.* 7:507 10.3389/fmicb.2016.00507
136. Kim J. Y., Kwon J. H., Ahn S. H., Lee S. I., Han Y. S., Choi Y. O., et al. (2010). Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr. Allergy Immunol.* 21 e386–93. 10.1111/j.1399-3038.2009.00958.x
137. Enomoto T., Sowa M., Nishimori K., Shimazu S., Yoshida A., Yamada K., et al. (2014). Effects of bifidobacterial supplementation to pregnant women and infants in the prevention of allergy development in infants and on fecal microbiota. *Allergol. Int.* 63 575–585. 10.2332/allergolint.13-OA-0683

138. Won T. J., Kim B., Lim Y. T., Song D. S., Park S. Y., Park E. S., et al. (2011). Oral administration of *Lactobacillus* strains from Kimchi inhibits atopic dermatitis in NC/Nga mice. *J. Appl. Microbiol.* 110 1195–1202. 10.1111/j.1365-2672.2011.04981.x
139. Lee S., Yoon J., Kim Y., Jeong D., Park S., Kang D. (2016). Therapeutic effect of tyndallized *Lactobacillus rhamnosus* IDCC 3201 on atopic dermatitis mediated by down-regulation of immunoglobulin E in NC/Nga mice. *Microbiol. Immunol.* 60 468–476. 10.1111/1348-0421.12390
140. Chen Y., Wu C., Chao Y., Lin C., Tsai H., Li Y., et al. (2017). *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice. *J. Food Drug Anal.* 25 559–566. 10.1016/j.jfda.2016.06.003
141. Groeger D., O'Mahony L., Murphy E. F., Bourke J. F., Dinan T. G., Kiely B., et al. (2013). *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes* 4 325–339. 10.4161/gmic.25487
142. Vijayashankar M., Raghunath N. (2012). Pustular psoriasis responding to probiotics – A new insight. *Our Dermatol.* 3 326–329. 10.7241/ourd.20124.71