

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i1.9475>

## Microbioma, acné y probióticos orales

### *Microbiome, acne and oral probiotics.*

Diana Elizabeth Medina Castillo,<sup>1</sup> José Ángel Pérez López,<sup>2</sup> Diana Alejandra Aguilar Medina,<sup>3</sup> Rodrigo De la Cruz Medina<sup>4</sup>

#### Resumen

La microbiota humana es muy variable, se interrelaciona entre los órganos y sistemas. Éste es el caso del eje intestino-cerebro y piel, cuya disbiosis o desequilibrio en sus filotipos bacterianos pueden ser factores condicionantes de dermatosis como el acné. El acné es la enfermedad más común en los adolescentes; se han investigado múltiples tratamientos antiinflamatorios contra esa parte de su fisiopatología, entre los cuales están las tetraciclinas, a dosis subóptimas, los antioxidantes y los probióticos orales. Con base en la bibliografía actual, hay evidencia que sugiere que los probióticos orales pueden ser efectivos como terapia coadyuvante para controlar el acné. Debido a la agresividad de algunos tratamientos estándar contra el acné, los probióticos deben continuar investigándose como terapia alternativa o coadyuvante, ya que no son inocuos en pacientes inmunosuprimidos. Se necesitan estudios más amplios que analicen la complementación con probióticos junto con medicamentos para comprender las verdaderas ventajas y desventajas de su prescripción.

**PALABRAS CLAVE:** Acné; microbiota intestinal; disbiosis; probióticos; lactobacilos; antioxidantes.

#### Abstract

*The human microbiota is highly variable, it is interrelated between organs and systems. This is the case of the gut-brain and skin axis, whose dysbiosis or imbalance in its bacterial phlotypes can be conditioning factors for dermatoses such as acne. Acne is the most common disease in adolescents, multiple anti-inflammatory treatments have been investigated to treat this part of its pathophysiology, among which are tetracyclines at suboptimal doses, antioxidants and oral probiotics. Based on the current literature, there is evidence to suggest that oral probiotics may be effective as adjunctive therapy to control acne. Given the aggressiveness of some standard acne treatments, probiotics should continue to be investigated as an alternative or adjuvant therapy, as they are not safe in immunosuppressed patients. Larger studies looking at probiotic supplementation along with medications are needed to understand the true advantages and disadvantages of their prescription.*

**KEYWORDS:** Acne; Gut microbiota; Dysbiosis; Probiotics; Lactobacillus; Antioxidants.

<sup>1</sup> Dermatóloga. Profesora de Teoría de Dermatología, CUSXXI, UNAM. Práctica privada.

<sup>2</sup> Internista e infectólogo, Hospital General Regional núm. 220. Profesor de Pregrado de Propedéutica de la clínica y de posgrado de Infectología. Facultad de Medicina, UAEMex, Estado de México, México.

<sup>3</sup> Médico residente de tercer año de Dermatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Médico interno de pregrado, Escuela de Medicina de la Universidad Anáhuac Norte y Facultad de Medicina, UAEMex, Estado de México, México.

**Recibido:** febrero 2023

**Aceptado:** marzo 2023

#### Correspondencia

Diana Elizabeth Medina Castillo  
mecasdiderma@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Medina-Castillo DE, Pérez-López JA, Aguilar-Medina DA, De la Cruz-Medina R. Microbioma, acné y probióticos orales. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (1): 51-63.

## GENERALIDADES

### Microbioma cutáneo

La piel es un complejo ecosistema, tenemos aproximadamente 100 trillones de microorganismos que compiten por la supervivencia individual.

A este conjunto de bacterias, hongos, virus, bacteriófagos, protozoos arqueas y sus genomas que interactúan con el individuo, se le ha llamado microbioma.

Estos microorganismos son saprófitos, es decir, se comportan como comensales y establecen una relación simbiótica con el individuo.

La colonización inicia desde el nacimiento para generar la inmunotolerancia y mantener la homeostasia; al desequilibrio o alteración de la microbiota se le denomina disbiosis, misma que contribuye a la aparición de diversas enfermedades.<sup>1</sup>

El total de la superficie cutánea se ha estimado en 2 m<sup>2</sup> y junto con los apéndices cutáneos, pelo, glándulas sudoríparas y sebáceas suman 25-30 m<sup>2</sup>; esta superficie alberga tres tipos de microambientes ecológicos: graso, húmedo y seco. La piel grasa se encuentra en la cabeza, la cara, la piel cabelluda, cara anterior y posterior del tórax en su región superior y está compuesta por muchas especies de *Cutibacterium* (antes *Propionibacterium*), *Staphylococcus* y *Malassezia*; este microbioma se incrementa en la pubertad por el aumento en la producción de sebo (microorganismos lipofílicos).<sup>2</sup>

En la piel seca que se localiza en las extremidades superiores e inferiores dominan las especies como *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus* spp y una porción significativa de *Streptococcus alfa* y *Proteobacterium*. En sitios húmedos como las palmas, las plantas, las axilas, los huecos ante-

cubitales, la región inguinal, la fosa poplíteas, el perineo y la región submamaria prevalecen *Corynebacterium* y *Staphylococcus* spp. Las invaginaciones cutáneas que corresponden a folículos del pelo, glándulas sebáceas y sudoríparas crean discretos microambientes y gradientes de concentración de oxígeno, que promueve el crecimiento de diferentes microorganismos, por ejemplo *Cutibacterium acnes*, que es microaerófilico u oxigenotolerante, pero crece más rápido en ambientes anaerobios y *Staphylococcus* es anaerobio facultativo y crece rápidamente en ambientes oxigenados.<sup>3</sup>

El microbioma de la piel es importante en la homeostasia; por ejemplo, algunas cepas de *Staphylococcus epidermidis* se han descrito como protectores de la barrera de inmunidad innata, ya que activan interleucina 17 (IL-17) y linfocitos T CD8, mismos que nos protegen contra las infecciones.<sup>4</sup>

### Microbioma intestinal

Por otra parte, el tubo gastrointestinal humano también es hogar de muchos ecosistemas microbianos. Está influenciado por las características genéticas, dietéticas y otros factores ambientales. Aproximadamente hay 10 millones de genes identificados en el microbioma intestinal, lo que mantiene un adecuado funcionamiento del mismo porque estos microorganismos son los encargados de producir vitaminas, regulan al sistema inmunitario dando protección contra bacterias patógenas, modulan las características de los lípidos séricos y también asumen un papel en el metabolismo de los xenobióticos y componentes de los alimentos, intervienen en el catabolismo y los productos finales de la fermentación de carbohidratos complejos y otros componentes no digeribles dentro del organismo, como los ácidos grasos de cadena corta; por tanto, cualquier cambio en la microbiota intestinal resulta en la alteración en las concentraciones de ácidos grasos.<sup>5</sup>

El microbioma humano cambia considerablemente desde el nacimiento hasta los 3 años por factores ambientales, como la alimentación al seno y la administración de antibióticos. En los adultos se aceptan como filos predominantes los *Bacteroidetes* y *Firmicutes* y, en proporción menor, *Actinobacteriaceas* y *Firmicutes*. El desequilibrio en la microbiota puede iniciar la activación del sistema inmunitario y daño de la función protectora del epitelio de barrera resultando en el establecimiento de una comunidad microbiana proinflamatoria y la consecuente inflamación crónica. La evidencia científica ha comprobado numerosos beneficios en la salud que producen las bacterias de nuestra microbiota. Contribuyen a la degradación del complejo no digerible de polisacáridos y un papel esencial en la producción de vitamina K. Las bacterias intervienen no sólo en el sistema inmunitario innato, sino en el adaptativo induciendo el paso de la inmunoglobulina A secretoria (IgA) de la barrera intestinal, la cual es un anticuerpo especializado en la protección de la mucosa intestinal del ataque bacteriano.<sup>6</sup>

Por otra parte, los ácidos grasos de cadena corta provenientes de la fermentación de la fibra dietética por las bacterias en el tubo gastrointestinal juegan un papel protector contra ciertas enfermedades, como artritis, alergias y colitis. Muchos estudios documentan el efecto que tiene la microbiota intestinal en otros órganos del cuerpo incluida la piel a través de mecanismos de acción de las bacterias comensales y sus metabolitos.<sup>7</sup>

En la disbiosis intestinal hay pérdida del equilibrio en la composición bacteriana; la barrera intestinal incrementa su permeabilidad hacia las bacterias y sus metabolitos; ambos translocan al torrente sanguíneo. Los ácidos grasos de cadena corta propionato, acetato y butirato provienen de la fermentación intestinal bacteriana y de la fibra dietética y son decisivos en la aparición de la translocación bacteriana,

es decir, si disminuyen condicionan que los metabolitos bacterianos y su ácido desoxirribonucleico (ADN) del intestino por medio de la vía sanguínea interactúen sobre queratinocitos y células T cutáneas, por tanto, esta activación provoca una respuesta metabólica e inmunológica en la piel. La importancia de la diversidad del microbioma se ha resaltado en múltiples investigaciones que relacionan el microbioma cutáneo con el intestinal en enfermedades como dermatitis atópica, psoriasis, acné, rosácea, vitíligo, dermatitis seborreica, hidradenitis supurativa y úlceras cutáneas.<sup>8</sup>

### ACNÉ VULGAR

El acné es una enfermedad inflamatoria del folículo piloso provocada por varios factores que incluyen aumento en la producción de andrógenos, exceso en la producción de sebo, queratinización folicular y desequilibrio en la microbiota que incitan la respuesta inflamatoria. En la superficie cutánea, la comunidad microbiana está constituida por grupos bacterianos como las corinebacterias, propionibacterias y estafilococos y su interacción es fundamental para el mantenimiento de la piel sana. *Staphylococcus epidermidis* se encuentra en un 27% en la piel y *Cutibacterium acnes*, que es una bacteria grampositiva anaerobia (es más ubicua, ya que puede estar en la mucosa oral, gástrica, intestinal, conjuntival, en las vías urinarias y en la próstata), sólo constituye un 2% de la población cutánea. Esta bacteria degrada triglicéridos en ácidos grasos de cadena corta, produce ácido propiónico y butírico para mantener el pH ácido; se considera microbiota normal en las glándulas sebáceas y previene la colonización fúngica, actúa como un oportunista en la fisiopatología del acné; sin embargo, no es la proliferación de éste la que lo desencadena, sino el desequilibrio de los filotipos.<sup>9</sup>

*C. acnes* tiene tres filotipos o divisiones de importancia cutánea:

1. *C. acnes*, variedad *acnes*, subdivisión IA1 e IA2.
2. *C. acnes*, variedad *defendes*.
3. *C. acnes*, variedad *elongatum*.

Existen 82 cepas conocidas de *C. acnes*. La variedad más frecuente y virulenta es la tipo *C. acnes* IA1; está demostrado que el tipo IA2, aunque es de baja virulencia, tiene un gen llamado CRISPR/cas, que lo hace muy resistente a clindamicina.

### INMUNOPATOLOGÍA DEL ACNÉ

*C. acnes* es capaz de desencadenar la respuesta inmunológica innata y adaptativa tanto celular como humoral: libera péptidos antimicrobianos, factores proinflamatorios como las proteasas, lipasas, hialuronidasas y quimiocinas que atraen inicialmente linfocitos tipo CD4 y posteriormente, polimorfonucleares y macrófagos. Por medio de su proteína transmembrana se une a la porción intracelular de los TLR2/6 (*toll like receptor*) y activan la cascada de señalización que incluye las siguientes citocinas con su función respectiva:

1. IL-1 (interleucina 1) que incrementa la hiperqueratinización folicular.
2. TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa) como mediador de respuesta inflamatoria.
3. INF- $\gamma$  (interferón gamma) también mediador de respuesta inflamatoria.
4. IL-8 (interleucina 8), que es un quimioatrayente de neutrófilos.
5. IL-10 (interleucina 10) que funciona como antiinflamatorio e inmunosupresor.
6. IL-12 (interleucina 12) que tiene un efecto sinérgico con el TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ .
7. IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1) que también estimula la hiperproliferación del queratinocito.<sup>10</sup>

Las proteasas de *C. acnes* inducen la activación de metaloproteinasas MMP 1, 2, 3, 9 que, además de ayudar a la diferenciación del queratinocito, producen alteraciones en la queratinización y cicatrización. Los neutrófilos liberan enzimas lisosómicas y especies reactivas de oxígeno que dañan el folículo produciendo inflamación. Por otra parte, en la etiopatogenia del acné se ha demostrado que también en la superficie cutánea se activan o se inhiben los PPAR (receptores activadores de proliferación de peroxisomas) que modifican la producción de lípidos, activan la apoptosis de sebocitos, intensifican la inflamación y promueven la diferenciación celular.<sup>11</sup>

Los estudios para el tratamiento del acné se han centrado en modular esta respuesta en el blanco de los componentes de esta cascada de factores, se han realizado muchas propuestas de tratamiento antiinflamatorio en el acné; se han prescrito los antibióticos a dosis subóptimas y recientemente se ha alcanzado mayor comprensión de la sebogénesis, la cual sería modulada por andrógenos, el sistema endocannabinoide y múltiples mediadores proinflamatorios, como la histamina y los leucotrienos, lo que ha abierto nuevas líneas de investigación terapéutica. Los probióticos son un área emergente de investigación, ya que en el acné se reconoce un estado crónico de inflamación y en esta dermatosis detendrían la aparición de lesiones pápulo-pustulosas.<sup>12</sup>

Una de las pruebas más sólidas que respaldan la teoría de la inflamación inicial en pacientes con acné es la mayor presencia de interleucina 1-alfa (IL-1); en respuesta a la lesión endotelial, la IL-1 es la primera citocina que se produce, atrayendo linfocitos al área para producir un estado hiperproliferativo; se propone, además, que como resultado aumenta la expresión de K6 y K16, TNF-alfa y factores de crecimiento endotelial. Existe la teoría de que la inflamación precede a la sobreproducción de sebo, el estado

hiperproliferativo y otras manifestaciones físicas de las lesiones acneiformes. Teniendo en cuenta el subtipo de activación de células T observado, la inflamación es de naturaleza específica y antigénica en lugar de una respuesta innata; por tanto, las acciones antiinflamatorias de los probióticos (entendiendo por probiótico a los microorganismos vivos que cuando se administran en cantidad adecuada ejercen un efecto benéfico en la salud del huésped) pueden ser benéficas en el tratamiento del acné, aunque el mecanismo exacto sigue sin estar claro; existe bibliografía que demuestra que los lactobacilos modulan la actividad Th1/Th2, disminuyen las concentraciones de *C. acnes* en la flora de la piel, así como también la producción de sebo, por tanto, disminuye el proceso inflamatorio debido a la regulación de las citocinas inflamatorias y al reclutamiento de células T citotóxicas. Los antibióticos se prescriben comúnmente en el tratamiento del acné vulgaris; sin embargo, como los antibióticos sistémicos eliminan los microorganismos intestinales benéficos, los probióticos pueden administrarse para reponer estas bacterias.<sup>13,14</sup>

### PROBIÓTICOS EN ACNÉ

En 1930 Stokes y Pillsbury estudiaron y correlacionaron a los estados emocionales con trastornos gastrointestinales que, a su vez, estaban ligados por varios mecanismos, incluida la dieta y respuestas neuronales; reportaron casos de pacientes con colitis que también padecieron urticaria y dermatografismo, por lo que propusieron la hipótesis de que la microbiota incrementa la permeabilidad intestinal. Tuvieron evidencia clínica de proporcionar a un paciente *Lactobacillus acidophilus* aceite de hígado de bacalao (que contiene ácidos grasos omega 3) para restaurar la homeostasia en el intestino.<sup>15</sup>

Por otra parte, el acné produce baja autoestima que repercute en la calidad de vida; se ha demostrado que los pacientes con acné tienen depresión y un buen número de pacientes pa-

decen trastornos gastrointestinales comparados con la población sin acné.<sup>16</sup>

En 2008 Zhang y su grupo estudiaron a pacientes con hipocloridria y el sobrecrecimiento de pequeñas bacterias intestinales (SIBO, *small intestinal bacterial overgrowth*) como trastornos relacionados con dermatosis y enfermedades mentales.

Mientras más incremento haya en el SIBO más ansiedad y depresión, mismas que se encontraron asociadas hasta en un 50% en pacientes con rosácea. Estos pacientes fueron tratados con rifaximina y mostraron alivio significativo de la dermatosis.<sup>17,18</sup>

El microbioma intestinal es dinámico, sufre cambios en relación con el estrés, el medio ambiente y reacciona retroalimentando a otros sistemas; los cambios en el microbioma pueden influir en los niveles de inflamación sistémica. El acné es un ejemplo de enfermedad inflamatoria, demostrando una respuesta de inflamación sistémica y estrés oxidativo.<sup>19</sup>

Otro estudio realizado en Rusia<sup>20</sup> demostró que no sólo el microbioma intestinal alterado tiene relación con el acné, sino que el tratamiento de las alteraciones del intestino reduce la duración del tratamiento antiacné. Las bacterias intestinales, incluidas varias cepas de probióticos, han mostrado modificación en el antígeno mayor de histocompatibilidad al interactuar en las células dendríticas, macrófagos y células de Langerhans.<sup>21,22</sup>

En otros estudios de investigación básica se administraron *Lactobacillus paracasei* NCC2461 a ratones y se demostró que indujo la producción de células T reguladoras e inhibieron linfocitos T CD4, además de incrementar la secreción de citocinas antiinflamatorias interleucina 2, 10 y el factor de crecimiento transformador beta (TGF beta). En un segundo estudio realizado en

ratones se administraron *Lactobacillus casei* y se demostró que hubo reclutamiento de células T reguladoras hacia la piel inflamada que indujeron altas concentraciones de interleucina 10 que es antiinflamatoria. Las citocinas antiinflamatorias afectan la diferenciación de queratinocitos mientras el TGF beta es relevante en la mejoría de la barrera cutánea.<sup>23,24</sup>

La composición del microbioma intestinal puede inhibir o promover la sustancia P en la piel y el intestino. Si hay inhibición de esta sustancia en el acné hay mejoría con el tratamiento con probióticos, ya que se han encontrado incrementadas sus concentraciones en esta enfermedad.<sup>25</sup>

Por otro lado, el estrés oxidativo es otro factor de inflamación en el acné y se sabe que el escualeno es un componente esencial en la formación de comedones que se vuelven sensibles a las especies reactivas de oxígeno, lo cual crea un ambiente más adecuado para la supervivencia de *Cutibacterium acnes*; se han medido las concentraciones de superoxidodismutasa y glutatión-peroxidasa (enzimas antioxidantes) en leucocitos y éstas se encuentran bajas en pacientes con acné, lo que continúa perpetuando el ambiente de oxidación propio para esta bacteria.<sup>26</sup> Por tanto, la respuesta oxidativa, observada en los pacientes con acné, provee otra razón para incluir a los probióticos en su tratamiento, ya que tienen un mecanismo antioxidante para evitar el desarrollo o colonización de especies de *C. acnes*, como pudo observarse en un estudio en el que reclutaron 40 pacientes a los que se agregó al tratamiento convencional *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum* 250 mg (desecados y congelados) y este grupo de pacientes mostró mejoría mayor a la del grupo control.<sup>27</sup>

En otro estudio realizado en 2016 Manzhali administró además de retinoides y tetraciclina, *Escherichia coli* Nissle 1917 cápsulas de 2.5-25 x 10<sup>9</sup> unidades formadoras de colonias (UFC),

2 cápsulas al día, en 82 pacientes con enfermedades intestinales y acné, obteniendo un 89% de mejoría en los pacientes tratados con el probiótico.<sup>28</sup>

También se han prescrito probióticos tópicos. Di Marzio y colaboradores administraron probióticos tópicos y estudiaron sus efectos en la producción de ceramidas en la piel; estas ceramidas son moléculas que forman el 50% de la matriz lipídica de los espacios intercelulares y el estrato córneo que, junto con el colesterol y los ácidos grasos de cadena larga, mantienen la permeabilidad del agua de la barrera cutánea. Las ceramidas se encuentran en concentraciones bajas en la piel del anciano, dermatitis atópica, xerosis, psoriasis y acné. En este estudio realizado *in vitro*, en el que se agregó *Streptococcus thermophilus* a los queratinocitos humanos, se encontró incremento en la producción de ceramidas, ya que este microorganismo tiene una esfingomielinasa que hidroliza la esfingomielina a ceramida y también se ha encontrado esta enzima en otras bacterias, como *Listeria*, *Staphylococcus*, *Mycobacterium*, *Chlamydia*, *Pseudomonas*, *Leptospiras* y algunos *Helicobacter*. Esta enzima es un factor de virulencia para la bacteria; sin embargo, al incrementar la producción de ceramidas proveen un beneficio en el tratamiento de las enfermedades cutáneas.<sup>29</sup>

Las ceramidas no sólo juegan un papel en la permeabilidad cutánea, sino que se consideran antimicrobianas y antiinflamatorias y, aunque no se sabe con exactitud el mecanismo por el que se producen, se tiene la hipótesis de que reducen la adherencia bacteriana de las células epiteliales e inhiben la proteinasa bacteriana, por lo que dañan su pared.<sup>30</sup>

Pavicic y colaboradores también estudiaron a los probióticos tópicos y su evaluación fue *in vivo* e *in vitro*; en esta última fase de experimentación destacaron que la fosfoesfingocina, uno de los 4 tipos de esfingoides de la que están hechas las

ceramidas, inhibe el crecimiento de *Cutibacterium acnes*. En el estudio *in vivo* en pacientes con acné se aplicó la fitoesfingocina al 0.2% más peróxido de benzoilo al 5% en la mitad de la cara y en la contralateral sólo se aplicó el peróxido de benzoilo al 5%, encontrando que en el primer grupo se redujeron los comedones en un 72% y las pápulas y pústulas en un 88%. También estudiaron 10 individuos en quienes se aplicó en la mitad de la cara la fitoesfingomielina y en la otra mitad crema emoliente; a los dos meses se incrementaron los comedones en un 43% en este último grupo y en el grupo de aplicación con fitoesfingomielina sólo el 6% tuvo comedones, por lo que funcionaría como un producto hidratante.<sup>31</sup>

Ya se comentó en párrafos previos que los pacientes con acné tienen recaídas en periodos de estrés en los que se libera sustancia P y los sebocitos, al ser estimulados, incrementan sus concentraciones de interleucina 1, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa; en este tipo de acné pueden administrarse los probióticos tópicos, ya que disminuyen la producción de sustancia P y la cascada de inflamación subsecuente. Otros ensayos han estudiado *in vitro* a las bacterias *Lactobacillus paracasei* y *Bifidobacterium longum* que mejoraron la producción de citocinas estimulada por la sustancia P, lo que podría adicionarse en formulaciones tópicas y ser coadyuvantes en el tratamiento del acné inducido por estrés que no respondan a los tratamientos convencionales.<sup>32</sup>

Otros estudios de investigación han explorado la microbiota del mucus del caracol común, o *Cryptomphalus aspersus*, y han demostrado que puede tener adecuada utilidad en la piel humana. En este estudio se evaluó a *Weissella viridescens* UCO-SMC3 que mostró la capacidad de inhibir *in vitro* el crecimiento de *C. acnes*. Además, la caracterización genómica de las cepas UCO-SMC3 reveló la existencia de varios genes asociados con la capacidad de colonizar

eficientemente el tejido cutáneo, por lo que se considera un probiótico potencial para su aplicación en la piel. La cepa de *W. viridescens* UCO-SMC3 administrada por vía oral modula la respuesta inflamatoria, el equilibrio Th1/Th17 y las concentraciones de IL-10 mejorando la resistencia de los ratones a la infección por *C. acnes*.

Se ha propuesto que los probióticos administrados por vía oral ejercerían sus efectos benéficos en sitios distales del intestino a través de cuatro mecanismos probables:

- La movilización de células inmunitarias del intestino.
- La liberación y absorción de moléculas microbianas que pueden afectar a los receptores inmunitarios en tejidos no intestinales.
- La liberación de citocinas y factores de crecimiento producidos en la mucosa intestinal a la sangre que actúa sistémicamente o en tejidos distales.
- La reprogramación metabólica de las células inmunitarias por metabolitos microbianos que se adsorben en el intestino.<sup>33</sup>

Los probióticos pueden reequilibrar el microbioma aumentando las concentraciones de bacterias benéficas y controlando el crecimiento de *C. acnes*; por ejemplo, mediante la secreción de bacteriocinas. Debido a que los medicamentos tradicionales contra el acné tienen varios efectos secundarios, actualmente también se sugiere el uso de extractos botánicos y metabolitos secundarios de plantas medicinales como tratamiento alternativo. Un estudio informó que el lupeol es un agente útil capaz de atacar la mayor parte de las principales características patogénicas del acné, ya que disminuye las concentraciones de citocinas proinflamatorias y modula la disqueratosis epidérmica, que actúa sobre la IL-1

alfa, el receptor Toll-like 2 TLR2; este último y la queratina 16 disminuyen la producción de sebo y reducen la síntesis de lípidos intracelulares a través de la modulación del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 F(IGF-1R).<sup>34</sup>

Otro tratamiento alternativo contra el acné es la equinácea, cuya seguridad y eficacia se han reportado *in vivo* para tratar otras lesiones cutáneas, incluso en la cicatrización de heridas. La actividad antimicrobiana y antiinflamatoria se han atribuido a la equinácea. Un estudio *in vitro* informó que la equinácea pudo inactivar *C. acnes* e inhibir la cascada proinflamatoria derivada. También tiene actividad antioxidante, lo que podría ser útil para reducir la producción de radicales libres en el acné. Así, considerando las actividades *in vitro* e *in vivo* en diferentes mecanismos implicados en el acné informados para probióticos, lupeol y equinácea, se han añadido en una formulación única compuesta por una combinación de éstos,<sup>35</sup> por lo que se comparó la eficacia de un complemento dietético que contenía *B. breve* BR03 DSM 16604, *L. casei* LC03 DSM 27537, *L. salivarius* LS03 DSM 22776, lupeol y extracto de equinácea *versus* placebo durante 8 semanas de tratamiento en pacientes con acné facial leve a moderado. Fue posible observar alivio significativo de los signos inflamatorios y no inflamatorios del acné desde las 4 semanas de tratamiento y este efecto mejoró aún más después de 8 semanas de tratamiento. Los efectos observados pueden deberse, en primer lugar, a los efectos antiinflamatorios y antimicrobianos de los probióticos, especialmente *L. salivarius* LS03 DSM 22776. Se informó mayor alivio general de los síntomas del acné en sujetos que tomaron una dosis oral diaria del complemento dietético completo. Hubo una reducción superior al 56% en el número de lesiones faciales totales, también se informó una reducción significativa en la puntuación de eritema, descamación y producción de sebo. Lo más interesante es que los complementos

dietéticos que contenían probióticos y extractos botánicos actuaron en la disbiosis microbiana al controlar el crecimiento de *C. acnes* y *S. aureus* y estimulando simultáneamente el crecimiento de *S. epidermidis* más benéfica. Las limitaciones del estudio incluyen su corta duración, monocéntrico, la población relativamente pequeña y la posibilidad de que las lesiones no inflamatorias se alivien por sí solas.<sup>36</sup>

De los estudios anteriormente descritos observamos que los probióticos son útiles como coadyuvantes a la terapéutica convencional del acné y no como monoterapia.

## RIESGOS Y SEGURIDAD DE LOS PROBIÓTICOS

Según un informe de 2002 publicado conjuntamente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización para la Agricultura y la Alimentación (FAO) de las Naciones Unidas, los probióticos teóricamente pueden ser responsables de cuatro tipos de efectos secundarios:

1. Infecciones sistémicas.
2. Actividades metabólicas nocivas.
3. Estimulación inmunitaria excesiva en individuos susceptibles.
4. Transferencia de genes.<sup>37</sup>

El evento único informado con mayor frecuencia es la fungemia, con al menos 33 informes de la presencia de *Saccharomyces cerevisiae* o *Saccharomyces boulardii*. Se han notificado al menos 8 casos de bacteriemia asociada con *Lactobacilli*, incluidos *acidophilus*, *casei* y *GG*.<sup>38,39</sup> Se informaron nueve casos de sepsis manifiesta asociados con *S. boulardii*, *cerevisiae*, *Lactobacillus GG*, *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium breve* o probióticos combinados.<sup>40,41</sup> También se han informado eventos de endocarditis debido a los probióticos *Lactobacillus* y *Streptococcus*. En

dos casos se informó un absceso asociado con *Lactobacillus rhamnosus*.<sup>42-45</sup>

En cuanto a las actividades metabólicas mortales, incluyen los efectos del D-lactato producido por las cepas probióticas y la desconjugación de las sales biliares. Hay cinco informes de acidosis D-láctica en la bibliografía, uno en un paciente con síndrome de intestino corto.<sup>46</sup>

Debido a que se ha demostrado que los probióticos afectan el sistema inmunitario innato y el adaptativo, incluidos los efectos en la secreción de citocinas y la función de las células dendríticas, ha surgido preocupación sobre la posibilidad de estimular en exceso la respuesta inmunitaria en algunas personas, posiblemente conduciendo a fenómenos autoinmunitarios o inflamación. Sin embargo, en la bibliografía médica aún no hay informes de casos que se relacionen con estos fenómenos, sólo es una preocupación teórica y lo que se encuentra en la búsqueda son reportes de casos aislados. Los estudios han informado que los probióticos pueden tener efectos colaterales, como síntomas gastrointestinales menores, dolor abdominal, náuseas, heces blandas, flatulencia y sabor metálico. La FDA sugirió evitarlos en personas con inmunodepresión, como postransplantados, pacientes en quimio o radioterapia, pacientes con valvulopatía cardíaca o con antecedentes de haber padecido endocarditis, enfermos de abdomen agudo, colitis activa, niños prematuros y pacientes embarazadas.<sup>47,48</sup>

## COMENTARIOS

En conjunto, los hallazgos sugieren que la microbiota juega un papel importante en la patogénesis del acné y puede modularse para lograr mejoría clínica, pero deben hacerse esfuerzos para identificar los mecanismos exactos y los efectos terapéuticos de los probióticos orales y tópicos en el acné.

Desafortunadamente, la mayor parte de los estudios que analizan la complementación con probióticos encuentran problemas con respecto a la heterogeneidad de la cepa, la dosificación, momento de la terapia y tiempo de administración.

Con base en la bibliografía actual, hay evidencia que sugiere que los probióticos orales pueden ser efectivos como terapia coadyuvante para controlar el acné relacionado con el estrés, en los pacientes que han sido tratados con antimicrobianos por mucho tiempo y no han logrado mejoría y concomitante a los antibióticos para evitar desequilibrio bacteriano intestinal.

Los probióticos tópicos y orales han demostrado el beneficio antiinflamatorio y propiedades antimicrobianas en el tratamiento del acné y, al asociarse con antioxidantes, pueden tener mejor efecto; sin embargo, se requiere más investigación acerca de cuáles cepas de probióticos, la cantidad de colonias y con qué antioxidantes son compatibles.

En general, los probióticos modulan el desarrollo del sistema inmunitario, a menudo desplazando la respuesta inmunitaria hacia condiciones reguladoras y antiinflamatorias. Esta capacidad de los probióticos para modificar estados inflamatorios crónicos sugiere que pueden tener un papel en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal hasta la enfermedad reactiva de las vías respiratorias, el acné, la rosácea, la dermatitis atópica y el fotoenvejecimiento.

Debido a la agresividad de algunos tratamientos estándar contra el acné, los probióticos deben continuar investigándose como terapia alternativa o coadyuvante, ya que no son inocuos en pacientes inmunosuprimidos.

## REFERENCIAS

1. Morales MM, Rivas CMK, Garcia RTM. La revolución del microbioma y las enfermedades cutáneas. Artículo de revisión. *Dermatología CMQ* 2021; 19 (1): 52-63.

2. Swaney MH, Kalan LR. Living in your skin: Microbes, molecules, and mechanisms. *Infect Immun* 2021; 89: 1-18. doi: 10.1128/IAI.00695-20.
3. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2018; 16: 143-155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.
4. Callewaert C, Ravard HK, Lebaron P. Skin microbome and its interplay with the environment. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21 (Suppl. 1): S4-S11. doi: 10.1007/s40257-020-00551-x.
5. Ellis SR, Nguyen M, Vaughn AR, Notay M, Boney WA, Shandhu S, Sivamani R. The skin and gut microbioma and its role in common dermatologic conditions. *Microorganisms* 2019; 7: 550. doi: 10.3390/microorganisms7110550.
6. Mayer EA, Nance K, Chen S. The gut-brain axis. *Ann Rev Med* 2022; 73: 439-453. doi: 10.1146/annurev-med-042320-014032.
7. Sánchez-Pellicer P, Navarro-Moratalla L, Núñez-Delegido E, Ruzafa-Costas B, Agüera-Santos J, Navarro López V. Acne, microbiome and probiotics: The gut skin axis. *Microorganisms* 2022; 13(3): 2-23. doi: 10.3390/microorganisms10071303.
8. De Pessemer B, Grine L, Debaere M, Maes A, Paetzold B, Callewaert C. Gut-skin axis: Current knowledge of the interrelationship between microbial dysbiosis and skin conditions. *Microorganisms* 2021; 9: 353. doi: 10.3390/microorganisms9020353.
9. Medina CDE, Aguilar MDA, Atala FA, Piquero MJ, Poletti VED. Novedades en acné. *Med Cut Ibero Lat* 2019; 47 (1): 7-15.
10. Grupo Colombiano para el Estudio del Acné; Orozco B, Velásquez MM, Meléndez E, Pabón JG, Motta A, Anaya L, et al. Vías inflamatorias en la fisiopatología del acné. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2013; 21: 339-359.
11. Dréno B, Precastaing S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. Cutibacterium acnes (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32 Suppl 2: 5-14. doi: 10.1111/jdv.15043.
12. Cohen RP. Therapeutic and cosmetic uses of cannabis: cannabinoids for acne treatment and skin-rejuvenation. *Skinmed* 2021; 19: 45-47.
13. Navarro-Lopez V, Nuñez Delgado E, Ruzafa-Costas B, Sanchez-Pellicer P, Agüera -Santos J, Navarro-Moratalla L. Probiotics in the therapeutic arsenal of dermatologist. *Microorganisms* 2021; 15(13): 1-14. doi: 10.3390/microorganisms 9071513.
14. Porubsky CF, Glass AB, Comeau V, Buckley C, Goodman BM, Kober MM. The role of probiotics in acne and rosacea. Chapter 5 *Intechopen* 2018. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.79044>.
15. Stokes JH, Pillsbury DH. The effect on the skin of emotional and nervous states: Theoretical and practical consideration of a gastrointestinal mechanism. *Arch Dermatol Syphilol* 1930; 22: 962-993
16. Pantoja-Villa LF; Medina-Castillo DE; Avilés-Sánchez ME. Depresión y calidad de vida en pacientes con acné al inicio y final del tratamiento. *Dermatol Rev Mex* 2019; 63: 123-143.
17. Zhang H, Liao W, Chao W, Chen Q, Zeng H, et al. Risk factor for sebaceous gland diseases and their relationship to gastrointestinal dysfunction in Han adolescents. *J Dermatol* 2008; 35 (9): 555-561 doi: 10.1111/j.1346-8138.2008.00523.x.
18. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (12): 3503-3506 doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.03368.x.
19. Kalif IL, Quigley EM, Konoutch EA, Maximova ID. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig Liver Dis* 2005; 37 (11): 838-849 doi: 10.1016/j.dld.2005.06.008.
20. Volkova LA, Khalif IL, Kobanova IN. Impact of impaired intestinal microflora on the cause of acne vulgaris. *Klinicheskaya Meditsina (Mosv)* 2001; 79 (6): 3941.
21. Kalif IL, Quigley EM, Konoutch EA, Maximova ID. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig Liver Dis* 2005; 37 (11): 838-849 doi: 10.1016/j.dld.2005.06.008.
22. Bowe WP, Patel NB, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics, and the gut-brainskin axis: From anecdote to translational medicine. *Benef Microbes* 2014; 5 (2): 185-199 doi: 10.3920/BM2012.0060.
23. Vidal K, Benyacoub J, Moser M, Sanchez-Garcia J, Serrant P, Segura-Roggero I, Reuteler G, Blum S. Effect of *Lactobacillus paracasei* NCC2461 on antigen-specific T-cell mediated immune response in aged mice. *Rejuvenation Res* 2008; 11: 957-964. doi: 10.1089/rej.2008.0780.
24. Beyancoub J, Bosco N, Blanchard C, Demont A, Philippe D, Catiel- Higounenc I. Immune modulation property of *Lactobacillus paracasei* NCC2461 (ST11) strain and impact on skin defenses. *Benef Microbes* 2014; 5 (2):129-136. doi: 10.3920/BM2013.0014.
25. O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *Bioessays* 2016; 38: 1167-1176. doi: 10.1002/bies.201600008.
26. Grupo Colombiano de estudio en acné. Orozco B, Velazquez MM, Melendez E, et al. Vías inflamatorias en la fisiopatología del acné. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2013; 21 (4): 339-359.
27. Kober MM, Bowe WP. The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging. *Int J Womens Dermatol* 2015; 1: 85-89. doi: 10.1016/j.ijwd.2015.02.001.
28. Manzhali E, Hanuss D, Stremmel W. Intestinal-borne dermatosis significantly improved by oral application of *Escherichia Coli* Nislee 1917. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (23): 5415-21 doi: 10.3748/wjg.v22.i23.5415.

29. Di Marzio L, Centi C, Cinque B, Masci S, Giuliani M, Arcieri A, Zicari L, De Simone C, Cifone MG. Effect of the lactic acid bacterium *Streptococcus thermophilus* on stratum corneum ceramide levels and signs and symptoms of atopic dermatitis patients. *Exp Derm* 2003; 12: 615-620. doi: 10.1034/j.1600-0625.2003.00051.x.
30. Di Marzio L, Cinque B, Cupelli F, De Simone C, Cifone MG, Giuliani M. Increase of skin-ceramide levels in aged subjects following a short-term topical application of bacterial sphingomyelinase from *Streptococcus thermophilus*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008; 21: 137-143 doi: 10.1177/039463200802100115.
31. Pavicic T, Wollenweber U, Farwick M, Korting HC. Antimicrobial and - inflammatory activity and efficacy of phytosphingosine: an in vitro and in vivo study addressing acne vulgaris. *Int J Cosmet Sci* 2007; 29: 181-190 doi: 10.1111/j.1467-2494.2007.00378.x.
32. Bowe WP, Logan AC Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis Back to the future? *Gut Pathogens* 2011; 3 (11): 1. doi: 10.1186/1757-4749-3-1.
33. Espinoza-Monje M, Campos J, Alvarez E, Jerez A, Dentice MS, Elean M, Salva S, Kitazawa H, Villena J, García-Cancino A. Characterization of *Weissella viridescens* UCO-SMC3 as a potential probiotic for the skin: Its beneficial role in the pathogenesis of acne vulgaris. *Microorganisms* 2021; 9: 1486. doi: 10.3390/microorganisms9071486.
34. Sharma N, Palia P, Chaudhary A, Shalini, Verma K, Kumar I. A review on pharmacological activities of lupeol and its triterpene derivatives. *J Drug Deliver Ther* 2020; 10 (5): 325-332.
35. Sharma M, Schoop R, Suter A, Hudson JB. The potential use of *Echinacea* in acne: control of *Propionibacterium* acnes growth and inflammation. *Phytother Res* 2011; 25 (4): 517-21. doi: 10.1002/ptr.3288.
36. Rinaldi F, Marotta L, Mascolo S, Amoroso A, Pane M, Giuliani G, Pinto D. Facial acne: A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the clinical efficacy of a symbiotic dietary supplement. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2022; 12: 577-589. doi: 10.1007/s13555-021-00664-z.
37. Food and Agriculture Organization/World Health Organization (FAO/WHO), Guidelines for the evaluation of probiotics in food, Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food, London, Ontario, Canada 2002. <http://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf>.
38. Bassetti S, Frei R, Zimmerli W. Fungemia with *Saccharomyces cerevisiae* after treatment with *Saccharomyces boulardii*. *Am J Med* 1998; 105: 71-2. doi: 10.1016/s0002-9343(98)00133-8.
39. Santino I, Alari A, Bono S, Teti E, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia, a possible consequence of the treatment of *Clostridium difficile* colitis with a probioticum. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014; 27: 143-6. doi: 10.1177/039463201402700120.
40. Vahabnezhad E, Mochon AB, Wozniak LJ, Ziring DA. *Lactobacillus* bacteremia associated with probiotic use in a pediatric patient with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 437-9. doi: 10.1097/MCG.0b013e318279abf0.
41. Burkhardt O, Kohnlein T, Pletz M, Welte T. *Saccharomyces boulardii* induced sepsis: successful therapy with voriconazole after treatment failure with fluconazole. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 69-72. doi: 10.1080/00365540510026454.
42. Barton LL, Rider ED, Coen RW. Bacteremic infection with *Pediococcus*: vancomycin resistant opportunist. *Pediatrics* 2001; 107: 775-6. doi: 10.1542/peds.107.4.775.
43. Zein EF, Karaa S, Chemaly A, Saidi I, et al. *Lactobacillus rhamnosus* septicemia in a diabetic patient associated with probiotic use: a case report. *Ann Biol Clin* 2008; 66: 195-8. doi: 10.1684/abc.2008.0210.
44. Mackay AD, Taylor MB, Kibbler CC, Hamilton-Miller JM. *Lactobacillus endocarditis* caused by a probiotic organism. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 290-2. doi: 10.1111/j.1469-0691.1999.tb00144.x.
45. Presterl E, Kneifel W, Mayer HK, Zehetgruber M, et al. Endocarditis by *Lactobacillus rhamnosus* due to yogurt ingestion? *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 710-4. doi: 10.1080/00365540110026953.
46. Conen A, Zimmerer S, Trampuz A, Frei R, et al. A pain in the neck: probiotics for ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 2009; 151: 895-7 doi: 10.7326/0003-4819-151-12-200912150-00020.
47. Doron S, Snyderman DR. Risk and Safety of probiotics. *Clin Infect Dis* 2015; 60 (S2): S129-34. doi: 10.1093/cid/civ085.
48. Chen YE, Tsao H. The skin microbiome: Current perspectives and future challenges. *J American Acad Dermatol*. 2013; 69 (1): 143-155.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2013.01.016.

## EVALUACIÓN

1. El conjunto de bacterias, hongos, virus, protozoos, bacteriófagos arqueas y sus genomas que son comensales y simbioses en el ser humano se denomina:
  - a) flora intestinal
  - b) flora bacteriana
  - c) microbiota
  - d) probióticos
  - e) prebióticos
2. ¿Cuáles son los nichos ecológicos en la piel del ser humano?
  - a) viral
  - b) bacteriano
  - c) fúngico
  - d) grasa facial y torácico
  - e) grasa, húmedo y seco
3. Mencione dos factores que modifican la microbiota en la infancia
  - a) alimentación al seno materno y administración de antibióticos
  - b) estrés materno
  - c) cirugías en la infancia
  - d) ablactación
  - e) alimentación con leche de vaca
4. ¿Cuáles son los ácidos grasos de cadena corta que provienen de la fermentación intestinal bacteriana y de la fibra dietética?
  - a) colesterol HDL y LDL
  - b) lipasa y triglicéridos
  - c) propionato, butirato y acetato
  - d) triglicéridos y colesterol
  - e) ácido butírico y propiónico
5. ¿Cuáles dermatosis se han relacionado con el microbioma cutáneo e intestinal?
  - a) pénfigo vulgar y penfigoide ampolloso
  - b) carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide
  - c) onicocriptosis y síndrome de uñas amarillas
  - d) dermatitis atópica, seborreica, acné, hidrosadenitis, psoriasis
  - e) dermatitis por contacto y farmacodermias
6. Mencione la cepa más virulenta y frecuente de *Cutibacterium acnes*
  - a) IA1
  - b) Defendants
  - c) Elongatum
  - d) IA2
  - e) *Propionibacterium acnes*
7. En la fisiopatogenia del acné ¿cuáles citoquinas estimulan hiperqueratinización folicular?
  - a) interleucina 1 (IL-1) y factor de crecimiento de insulina 1 (IGF1)
  - b) interleucinas 8 y 10 (IL-8 e IL-10)
  - c) interleucina 13 (IL-13)
  - d) interleucina 17 y 23 (IL-17 e IL-23)
  - e) factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )
8. Los probióticos son bacterias y levaduras vivas que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del hospedador ¿cuáles son sus grupos principales?
  - a) super óxido dismutasa y glutatión
  - b) oligosacáridos y galactooligosacáridos
  - c) oligofruktuosa inulina y lactulosa
  - d) lactobacilos, bifidobacterias y enterococos

- e) propionibacterias y estafilococos
- d) todas las anteriores
9. Aunque faltan más estudios para definir dosis ¿cómo ayudarían los probióticos en el tratamiento del acné?
- a) aumentan las concentraciones de bacterias benéficas a nivel intestinal
  - b) liberan citocinas
  - c) movilizan células inmunitarias del intestino
  - c) liberan y absorben moléculas microbianas que pueden afectar a los receptores inmunitarios
10. ¿Pacientes en los que deben evitarse los probióticos?
- a) pacientes con diarrea del viajero
  - b) pacientes en quimioterapia y radioterapia (inmunosuprimidos)
  - c) pacientes con acné y dermatitis atópica
  - d) pacientes con enfermedad por *Helicobacter pylori*
  - e) pacientes con síndrome de intestino irritable

