

ACTUALIZACIONES EN DERMATOLOGÍA

TRASTORNOS CUTÁNEOS





Stéphane FAUVERGHE
Director médico internacional de NAOS

Hola a todos:

Me complace presentarles la 4.ª edición de la serie de actualizaciones de BIODERMA dedicada a las novedades en dermatología.

*BIODERMA lleva tres años organizando de manera periódica eventos internacionales dedicados a la dermatología para dermatólogos y cualquier profesional sanitario interesado en este campo, siempre con ponentes expertos y reconocidos en la materia. En nuestra estrategia para fomentar el desarrollo de conocimientos en dermatología, tenemos el placer de ofrecerle esta nueva publicación, en la que se resume el simposio de BIODERMA celebrado durante el encuentro de la EADV que tuvo lugar en septiembre de 2022 en Milán: **Diálogo sobre la piel y sus ecosistemas** con la Dra. Brigitte DRÉNO, de Francia, el Dr. Enzo BERARDESCA, de Italia, y yo mismo como ponentes.*

Durante el simposio, Brigitte DRÉNO presentó actualizaciones clave sobre el microbioma, Enzo BERARDESCA nos ofreció una disertación sobre las interacciones entre la barrera protectora de la piel y el medio ambiente y, en mi turno, tuve el placer de hablar sobre cómo actuar sobre la barrera protectora de la piel para restablecer la calidad de vida del paciente.

Les deseo a todos una lectura entretenida, enriquecedora e interesante.

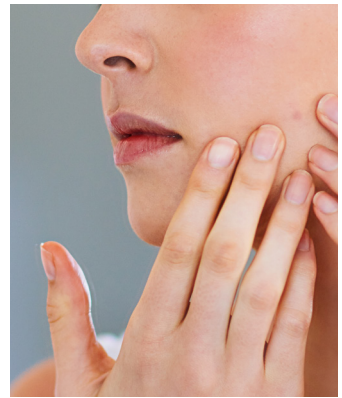
RESUMEN

Biografía abreviada de los ponentes **4**

Diálogo sobre la piel y su ecosistema,
actualizaciones clave sobre
el microbioma cutáneo
Brigitte DRÉNO (Francia) **6**

Interacciones entre la barrera protectora
de la piel y el medio ambiente
Enzo BERARDESCA (EE. UU.) **15**

Actuar sobre la barrera protectora
de la piel para restablecer la calidad
de vida del paciente
Stéphane FAUVERGHE (Francia) **21**



BIOGRAFÍA ABREVIADA DE LOS PONENTES



Enzo BERARDESCA
EE. UU.

Enzo BERARDESCA es director del Departamento de Dermatología, Inflamación e Inmunoinfectividad en el Instituto de Dermatología de San Gallicano, IRCCS, Roma. Ha publicado más de 400 artículos científicos y 8 libros. Desde el punto de vista científico, ha estudiado durante muchos años los tegumentos, utilizando métodos no invasivos para realizar estudios de la eficacia y seguridad de productos tópicos. Es director científico de la revista Dermakos.

Enzo Berardesca, se formó en la Universidad de Pavía y se licenció en medicina en 1979. Fue dermatólogo residente en el Departamento de Dermatología del IRCCS Policlínico S. Matteo, Pavía, desde 1982 hasta 1987; fue asistente de investigación en el Departamento de Dermatología de la Escuela de Medicina de la Universidad de California, en San Francisco, EE. UU. en 1987.

Entre 1988 y 2001 formó parte del Departamento de Dermatología de la

Universidad de Pavía, como jefe de la Unidad de Dermatoalergología y del Laboratorio de Bioingeniería de la Piel.

Es miembro de la junta editorial de Skin Pharmacology, Skin Research and Technology, The American Journal of Clinical Dermatology y del Journal of Cutaneous and Ocular Toxicology. Es miembro de la Society for Investigative Dermatology, la European Society for Dermatological Research y el Grupo Italiano de Investigación sobre la Dermatitis de Contacto (GIRDCA), y vicepresidente del European Group for Standardization of Efficacy Measurements of Cosmetics (EEMCO).

Sus principales campos de investigación actuales son la dermatitis irritante, la función de barrera cutánea y las técnicas no invasivas para investigar la fisiología de la piel, con especial atención al color de la piel y las diferencias raciales en la función de la piel, la piel sensible y la evaluación de la eficacia de los productos tópicos.



Brigitte DRÉNO

Francia

La Dra. Brigitte DRÉNO es dermatoncóloga. Es también vicerrectora de Cultura Científica y Técnica de la Universidad de Nantes, Francia. Lidera un proyecto de investigación incluido entre las inversiones para el futuro Hospital Universitario de Investigación en Salud (RHU), centrado en quemados y vendajes regenerativos. También se dedica al campo del melanoma, efectos adversos cutáneos de origen medicamentoso y microbioma y acné. Es directora de un equipo de investigación en el INCIT-INSERM.

Es miembro fundador de la European Association of Dermato Oncology (EADO), expresidenta de la Sociedad Francesa de Dermatología y del Colegio Francés de Profesores de Dermatología, y tesorera de la International League of Dermatological Societies (ILDS). Además, es miembro de AAD, ADA, la International Society for Cutaneous Lymphomas y la Skin Cancer Foundation. Ha publicado más de 900 artículos referenciados en PubMed

(índice de Hirsch 83) y participado en la redacción de capítulos de varios libros. Creó la primera unidad hospitalaria GMP de terapia génica y celular en Francia, en Nantes.

Es miembro de la junta editorial de JEADV, Acta Dermatology, European Journal of Cancer Prevention e International Journal of women's Dermatology, y editora de la revista médica trimestral La Presse Médicale. Ha obtenido varios galardones, como el Premio de la ILDS, el Premio de la International Society for Cutaneous Lymphomas y el Premio a las victorias médicas francesas. Ha sido condecorada con el grado de Dama de la Legión de Honor por el Presidente de la República Francesa, así como Dama de la Orden de las Palmas Académicas de la Universidad de Nantes; recientemente ha sido elegida miembro de la Academia Francesa de Medicina.

DIÁLOGO SOBRE LA PIEL Y SU ECOSISTEMA, ACTUALIZACIONES CLAVE SOBRE EL MICROBIOMA CUTÁNEO

BRIGITTE DRÉNO

**Universidad de Nantes, INSERM, CNRS, INCIT (Immunology and New Concepts in ImmunoTherapy)
UMR 1302/EMR6001, Nantes, Francia**

La piel fetal se coloniza con microorganismos procedentes de la madre ya desde el momento del parto.⁽¹⁾ La colonización de la piel del recién nacido por microorganismos comensales continúa durante la lactancia.⁽²⁾ Al mismo tiempo, otros microorganismos presentes en el medio intentan colonizar la piel, el cuero cabelludo y otras zonas específicas, como la perigenital y la peribucal, y algunos consiguen establecer una relación saludable con las células de la piel del huésped. Así, en la edad adulta se logra un estado final de equilibrio, con una microbiota comensal/mutualista asombrosamente variada en la piel y el cuero cabelludo, que es única, en cuanto a géneros, para cada individuo.⁽³⁾

Una microbiota cutánea equilibrada engloba microorganismos residentes, que forman un grupo relativamente estable (la microbiota esencial) que se encuentra habitualmente en la piel y que se recupera espontáneamente después de sufrir cualquier perturbación, y microorganismos transitorios, que no viven de forma permanente en la piel, sino que llegan desde el medio ambiente y persisten durante horas o días antes de desaparecer.

En condiciones normales, ninguno de estos grupos es patógeno.^(4, 5) Cualquier alteración de la barrera protectora natural de la piel provoca disbiosis, un desequilibrio de la microbiota, con la consiguiente activación de la inmunidad innata y el riesgo de que penetren en la piel antígenos como son las bacterias patógenas.

Grice *et al.* describieron cuatro phyla principales de microorganismos residentes: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* y *Bacteroides*. Los tres géneros más frecuentes son: *Corynebacteria*, *Cutibacteria* y *Staphylococci*.⁽⁶⁾ Tanto la composición como la abundancia relativa varían de forma considerable entre las personas y a lo largo del tiempo para una misma persona, lo que da lugar a una microbiota extremadamente dinámica y muy fluctuante.^(7, 8)

Es probable que hábitats como las glándulas ecrinas y apocrinas, las glándulas sebáceas y los folículos pilosos tengan su propia flora única.^(4, 9) Las zonas con grasa tienen una mayor densidad de especies especialmente lipófilas, como *Cutibacterium*, adaptadas a entornos anaeróbicos ricos en lípidos.⁽¹⁰⁻¹³⁾ Las zonas secas albergan fundamentalmente especies de *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Enhydrobacter* y *Streptococcus*.⁽¹⁴⁾

Hay muchos otros tipos de microorganismos residentes en la piel, como *Malassezia* spp., una levadura polimórfica que a veces se clasifica dentro de los hongos, presente en la mayor parte del cuerpo pero en especial en el cuero cabelludo, donde representa el 80 % de los hongos cutáneos, y luego está *Demodex*, un artrópodo parásito.^(15, 16)



Demodex tiene una gran importancia en la rosácea, y *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) en el acné. En ambas enfermedades, las funciones de barrera protectora natural de la piel pueden verse alteradas por esos residentes, incluyendo el manto lipídico del estrato córneo, así como las funciones anti-radicales libres, inmunológicas, tónicas y endocrinas. Esta disfunción puede dar lugar a hiperseborrea o disborrea, hiperreactividad vascular y alteración de las metaloproteinasas alcalinas.

A pesar de presentar un cuadro clínico inicial similar, el acné y la rosácea tienen distinta evolución clínica, lo que indica que existen diferencias fundamentales en su fisiopatología. Un estudio de casos y controles

trazó el perfil de la microbiota cutánea en pacientes con rosácea y con acné, comparado con los controles pareados. Los resultados demostraron que la abundancia relativa media de *C. acnes* en la rosácea con pápulas inflamatorias y pústulas ($20,5 \% \pm 16,9 \%$) era más parecida a la del acné ($19,1 \% \pm 15,5 \%$) que a la de la rosácea sin pápulas inflamatorias o pústulas ($30,4 \% \pm 21,9 \%$). La abundancia de *C. acnes* ($p = 0,048$) y *Serratia marcescens* ($p = 0,038$) era significativamente mayor en los pacientes con rosácea, comparado con los pacientes con acné. Estudiar las diferencias en la microbiota cutánea en el acné y la rosácea puede proporcionar pistas importantes para comprender la progresión de la enfermedad en cada uno de esos trastornos.⁽¹⁷⁾



Los desencadenantes de la rosácea provocan la activación de efectores en pasos posteriores (es decir, *PAR2*, *TLR2*, *LL-37*, *inflammasoma*, *TSLP*, *TRPA1* y *TRPV4*) en distintos tipos celulares como queratinocitos, macrófagos, neutrófilos, fibroblastos y mastocitos, probablemente por la activación de unos pocos canales y receptores específicos que, cooperando entre sí, alimentan procesos de inflamación como son el edema y la vasodilatación, la fibrosis, el dolor y la angiogénesis. Por ejemplo, el receptor 2 activado por proteinasas (*PAR2*) y el receptor de tipo Toll 2 (*TLR2*), expresados en células epidérmicas y probablemente inmunitarias, son activados por proteasas bacterianas asociadas a la rosácea y proteasas derivadas de *Demodex*, lo que lleva a la inducción del inflammasoma y la posterior liberación de agentes proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa (*TNF-α*) y la interleucina-1 (*IL-1*), así como a la expresión aumentada del péptido LL-37 del sistema inmunitario innato. ATP, trifosfato de adenosina; CGRP, péptido asociado al gen de la calcitonina; ET1, endotelina-1; ETAR, receptor de endotelina A; KLK-5, calicreína-5; LL-37, catelicidina; MMP, metaloproteinasas de la matriz; NALP3, dominios NACHT, LRR y PYD que contiene la proteína 3; PACAP, polipéptido hipofisario activador de la adenilato-ciclasa; SP, sustancia P; TGF-β, factor de crecimiento y transformación beta; TRP, receptor de potencial transitorio; TSLP, linfopoyetina tímica del estroma; VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular.⁽¹⁸⁾

El acné es una enfermedad inflamatoria, multifactorial y potencialmente crónica, que comienza normalmente en la pubertad. En esta etapa de la vida, la colonización de los folículos pilosebáceos por *C. acnes* lleva a la pérdida de diversidad y la disbiosis, que es una posible causa del

acné.⁽¹⁹⁻²⁴⁾ Los investigadores han puesto de manifiesto que la pérdida de diversidad de filotipos de *C. acnes*, seguida de una selección del filotipo IA1/CC18, presente en todos los pacientes con acné, puede empeorar el trastorno.⁽²⁵⁻²⁷⁾ Se han observado distintos perfiles inflamatorios en función del filotipo (a saber, el filotipo IA1, que es el principalmente encontrado en la cara y la espalda de los pacientes con acné) y agregados de *C. acnes*, lo que activa la inmunidad innata mediante la expresión de receptores activados por proteasas (*PAR*), el factor de necrosis tumoral alfa (*TNF-α*) y la producción de interferón (*INF-γ*) e interleucinas (*IL-1β*, *IL-8*).^(25, 28-36) Además de causar disbiosis, *C. acnes* también activa la liberación de lipasas, metaloproteinasas de la matriz (*MMP*) y hialuronidasas, lo que provoca la hiperqueratinización del folículo pilosebáceo y, por último, comedones, pápulas y pústulas.^(28-31, 37)

Staphylococcus epidermidis (*S. epidermidis*) es la especie comensal aislada con más frecuencia en los epitelios humanos.^(25, 39) *S. epidermidis* es capaz de inhibir la inflamación inducida por *C. acnes*. Esto puede deberse al miR-143 estafilocócico inducido por LTA en los queratinocitos, conocido por limitar la inflamación. Los estudios indican que el mecanismo para la supresión de la señalización del TLR2 mediada por LTA-miR-143 se logra mediante el miR-143 dirigido a la región 3'UTR del TLR2. Por consiguiente, disminuye la producción del receptor TLR2, que juega un papel importante en la inhibición de la inflamación cutánea inducida por *C. acnes*.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ Esto ayuda a regular la homeostasis de la piel y a suprimir la inflamación patógena inducida por *C. acnes*.^(39, 41)

En consecuencia, un desequilibrio entre *C. acnes* y *S. epidermidis* en los folículos pilosebáceos de los pacientes con acné,

a favor de la cepa con filotipo IA1 CC18 de *C. acnes* (75-80 % de los casos) podría impedir que *S. epidermidis* cumpliera por completo su función como regulador de la homeostasis natural de la piel y limitador del crecimiento de *C. acnes*.

Sin embargo, la microbiota comensal no solo cumple una función en la homeostasis cutánea, sino que también juega un papel en el cáncer de piel.

Recientemente se ha reconocido que el microentorno del cáncer es capaz de modular la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Uno de estos microentornos del cáncer es el microbioma humano. De las aprox. 1012 especies microbianas de la Tierra, 11 son consideradas carcinógenos humanos, u «oncomicrobios», por la International Association for Cancer Registries (*IACR*). Se calcula que estos oncomicrobios causan 2,2 millones de casos al año (aprox. el 13 % de todos los casos de cáncer).⁽⁴²⁾ Uno de estos oncomicrobios es *C. acnes*, que puede desencadenar cánceres de vejiga y de próstata.



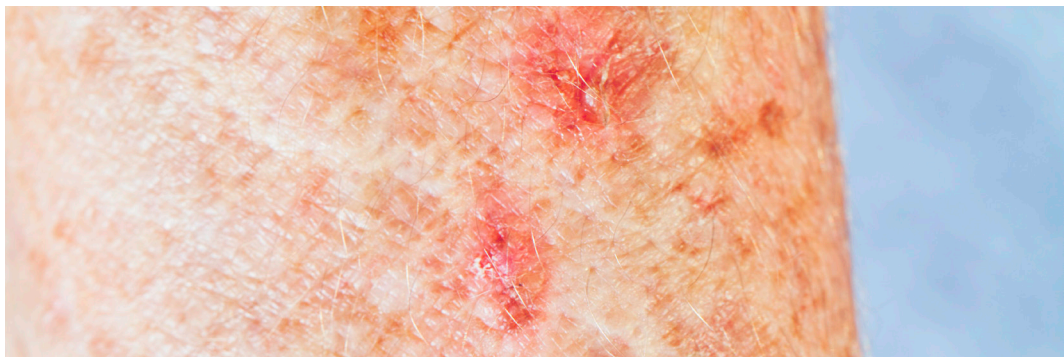
Otros estudios han demostrado que el patógeno *S. aureus* está estrechamente relacionado con la queratosis actínica (QA) y con el carcinoma espinocelular (CEC).⁽⁴³⁻⁴⁵⁾

S. aureus secreta un péptido virulento llamado modulina que induce la secreción de IL-1, IL-6 y TNF- α lo que, a su vez, activa los linfocitos TH17 y T reguladores, con una liberación de IL-17. La IL-17 junto con la IL-22 regula la colonización cutánea por *S. aureus* al desencadenar un mecanismo de automantenimiento de la inflamación. Por otra parte, el sobrecrecimiento de *S. aureus* en el CEC se asocia a un elevado incremento de hBD-2, que puede tener un papel en la inflamación crónica. Krueger et al. describieron por primera vez el perfil de citoquinas secretadas por *S. aureus* en la QA y el CEC. *S. aureus* induce un entorno proinflamatorio crónico en la piel que puede tener consecuencias importantes en el tratamiento de la QA y en la prevención del CEC.⁽⁴³⁾

Y a la inversa, *S. epidermidis* no solo limita la inflamación en el acné causado por *C. acnes*, sino que ha demostrado también que protege frente a la neoplasia cutánea.⁽⁴⁶⁾ Algunas cepas de *S. epidermidis* producen

6-N-hidroxiaminopurina (6-HAP), una molécula que inhibe la actividad de la ADN polimerasa. En los cultivos, la 6-HAP inhibe selectivamente la proliferación de líneas tumorales pero no inhibe los queratinocitos primarios. La resistencia a la 6-HAP se relacionó con la expresión de componentes reductores de la amidoxima mitocondrial, enzimas que no se observaron en células sensibles a este compuesto. La administración intravenosa de 6-HAP en ratones suprimió el crecimiento del melanoma B16F10 sin evidencia de toxicidad sistémica. Colonización por una cepa de *S. epidermidis* productora de 6-HAP en ratones redujo la incidencia de tumores inducidos por la radiación ultravioleta, comparado con ratones colonizados por una cepa de control que no produce 6-HAP.

Estos hallazgos indican que las bacterias comensales de nuestra microbiota cutánea pueden ser capaces de suprimir el crecimiento tumoral y, por consiguiente, protegernos frente al cáncer de piel; la disbiosis disminuye las defensas del cuerpo debido a una pérdida de la función protectora de ciertas bacterias comensales.



EN CONCLUSIÓN

Los beneficios y la función protectora de la comunidad de bacterias comensales de nuestro cuerpo no se limita a enfermedades inflamatorias, sino que se aplica también al cáncer, incluyendo el cáncer de piel. La comprensión del microbioma cutáneo se encuentra en un punto de inflexión, y el desarrollo de productos derivados de microorganismos con actividades bioactivas sobre la microbiota puede ser un tema importante a considerar en el futuro.

REFERENCIAS

1. Capone KA, Dowd SE, Stamatias GN, Nikolovski J. *Diversity of the human skin microbiome early in life*. *J Invest Dermatol*. 2011;131(10):2026-32.
2. Latuga MS, Stuebe A, Seed PC. *A review of the source and function of microbiota in breast milk*. *Semin Reprod Med*. 2014;32(1):68-73.
3. Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, et al. *The NIH Human Microbiome Project*. *Genome Res*. 2009;19(12):2317-23.
4. Kong HH, Segre JA. *Skin microbiome: looking back to move forward*. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 2):933-9.
5. Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. *Skin microbiota: a source of disease or defence?* *Br J Dermatol*. 2008;158(3):442-55.
6. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. *Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome*. *Science*. 2009;324(5931):1190-2.
7. Grice EA, Kong HH, Renaud G, Young AC, Bouffard GG, Blakesley RW, et al. *A diversity profile of the human skin microbiota*. *Genome Res*. 2008;18(7):1043-50.
8. Zhou R, Jiang X. *Effects of adapalene-benzoyl peroxide combination gel in treatment or maintenance therapy of moderate or severe acne vulgaris: a meta-analysis*. *Ann Dermatol*. 2014;26(1):43-52.
9. James AG, Austin CJ, Cox DS, Taylor D, Calvert R. *Microbiological and biochemical origins of human axillary odour*. *FEMS Microbiol Ecol*. 2013;83(3):527-40.
10. Belkaid Y, Segre JA. *Dialogue between skin microbiota and immunity*. *Science*. 2014;346(6212):954-9.
11. Findley K, Oh J, Yang J, Conlan S, Deming C, Meyer JA, et al. *Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin*. *Nature*. 2013;498(7454):367-70.
12. Rosenthal M, Goldberg D, Aiello A, Larson E, Foxman B. *Skin microbiota: microbial community structure and its potential association with health and disease*. *Infect Genet Evol*. 2011;11(5):839-48.
13. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JL, Knight R. *Bacterial community variation in human body habitats across space and time*. *Science*. 2009;326(5960):1694-7.
14. Zeeuwen PL, Boekhorst J, van den Bogaard EH, de Koning HD, van de Kerkhof PM, Saulnier DM, et al. *Microbiome dynamics of human epidermis following skin barrier disruption*. *Genome Biol*. 2012;13(11):R101.
15. Lacey N, Ni Raghallaigh S, Powell FC. *Demodex mites-commensals, parasites or mutualistic organisms?* *Dermatology*. 2011;222:128-30.
16. Gao Z, Perez-Perez GI, Chen Y, Blaser MJ. *Quantitation of major human cutaneous bacterial and fungal populations*. *J Clin Microbiol*. 2010;48(10):3575-81.
17. Thompson KG, Rainer BM, Antonescu C, Florea L, Mongodin EF, Kang S, et al. *Comparison of the skin microbiota in acne and rosacea*. *Exp Dermatol*. 2021;30(10):1375-80.
18. Buddenkotte J, Steinhoff M. *Recent advances in understanding and managing rosacea*. *F1000Res*. 2018;7.
19. Grice EA, Segre JA. *The skin microbiome*. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):244-53.
20. Bek-Thomsen M, Lomholt HB, Kilian M. *Acne is not associated with yet-uncultured bacteria*. *J Clin Microbiol*. 2008;46(10):3355-60.
21. Di Domizio J, Pagnoni A, Huber M, Hohl D, Gilliet M. *[The skin microbiota: a colossus steps into the spotlight]*. *Rev Med Suisse*. 2016;12(512):660-4.
22. Wang Y, Kao MS, Yu J, Huang S, Marito S, Gallo RL, et al. *A Precision Microbiome Approach Using Sucrose for Selective Augmentation of Staphylococcus epidermidis Fermentation against Propionibacterium acnes*. *Int J Mol Sci*. 2016;17(11).
23. Shi J, Cheng JW, Zhang Q, Hua ZX, Miao X. *Comparison of the skin microbiota of patients with acne vulgaris and healthy controls*. *Annals of palliative medicine*. 2021;10(7):7933-41.
24. Dagnelie MA, Montassier E, Khammari A, Mounier C, Corvec S, Dreno B. *Inflammatory skin is associated with changes in the skin microbiota composition on the back of severe acne patients*. *Exp Dermatol*. 2019;28(8):961-7.
25. Dagnelie MA, Corvec S, Saint-Jean M, Bourdes V, Nguyen JM, Khammari A, et al. *Decrease in Diversity of Propionibacterium acnes Phylotypes in Patients with Severe Acne on the Back*. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(2):262-7.
26. Aubin GG, Portillo ME, Trampuz A, Corvec S. *Propionibacterium acnes, an emerging pathogen: From acne to implant-infections, from phylotype to resistance*. *Med Mal Infect*. 2014;44(6):241-50.
27. Nakase K, Nakaminami H, Takenaka Y, Hayashi N, Kawashima M, Noguchi N. *Relationship between the severity of acne vulgaris and antimicrobial resistance of bacteria isolated from acne lesions in a hospital in Japan*. *J Med Microbiol*. 2014;63(Pt 5):721-8.
28. Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. *Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(5):527-32.

29. Picardo M, Ottaviani M, Camera E, Mastrofrancesco A. *Sebaceous gland lipids*. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(2):68-71.
30. Dreno B, Gollnick HP, Kang S, Thiboutot D, Bettoli V, Torres V, et al. *Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29 Suppl 4:3-11.
31. Dreno B. *What is new in the pathophysiology of acne, an overview*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31 Suppl 5:8-12.
32. Yu Y, Champer J, Agak GW, Kao S, Modlin RL, Kim J. *Different Propionibacterium acnes Phylotypes Induce Distinct Immune Responses and Express Unique Surface and Secreted Proteomes*. *J Invest Dermatol*. 2016;136(11):2221-8.
33. Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Szell M, Urban E, Kemeny L. *Distinct strains of Propionibacterium acnes induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors*. *J Invest Dermatol*. 2005;124(5):931-8.
34. Jasson F, Nagy I, Knol AC, Zuliani T, Khammari A, Dreno B. *Different strains of Propionibacterium acnes modulate differently the cutaneous innate immunity*. *Exp Dermatol*. 2013;22(9):587-92.
35. Kistowska M, Gehrke S, Jankovic D, Kerl K, Fettelschoss A, Feldmeyer L, et al. *IL-1beta drives inflammatory responses to propionibacterium acnes in vitro and in vivo*. *J Invest Dermatol*. 2014;134(3):677-85.
36. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. *The human skin microbiome*. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(3):143-55.
37. Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A. *Acneiform eruptions*. *Clin Dermatol*. 2014;32(1):24-34.
38. Xia X, Li Z, Liu K, Wu Y, Jiang D, Lai Y. *Staphylococcal LTA-Induced miR-143 Inhibits Propionibacterium acnes-Mediated Inflammatory Response in Skin*. *J Invest Dermatol*. 2016;136(3):621-30.
39. Skabytska Y, Biedermann T. *Staphylococcus epidermidis Sets Things Right Again*. *J Invest Dermatol*. 2016;136(3):559-60.
40. Lai Y, Cogen AL, Radek KA, Park HJ, Macleod DT, Leichtle A, et al. *Activation of TLR2 by a small molecule produced by Staphylococcus epidermidis increases antimicrobial defense against bacterial skin infections*. *J Invest Dermatol*. 2010;130(9):2211-21.
41. Bialecka A, Mak M, Biedron R, Bobek M, Kasproicz A, Marcinkiewicz J. *Different pro-inflammatory and immunogenic potentials of Propionibacterium acnes and Staphylococcus epidermidis: implications for chronic inflammatory acne*. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2005;53(1):79-85.
42. Sepich-Poore GD, Zitvogel L, Straussman R, Hasty J, Wargo JA, Knight R. *The microbiome and human cancer*. *Science*. 2021;371(6536).
43. Krueger A, Zaugg J, Chisholm S, Linedale R, Lachner N, Teoh SM, et al. *Secreted Toxins From Staphylococcus aureus Strains Isolated From Keratinocyte Skin Cancers Mediate Pro-tumorigenic Inflammatory Responses in the Skin*. *Front Microbiol* 2021;12:789042.
44. Kullander J, Forslund O, Dillner J. *Staphylococcus aureus and squamous cell carcinoma of the skin. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Feb;18(2):472-8.
45. Squarzanti DF, Zavattaro E, Pizzimenti S, Amoroso A, Savoia P, Azzimonti B. *Non-Melanoma Skin Cancer: news from microbiota research*. *Crit Rev Microbiol*. 2020;46(4):433-49.
46. Nakatsuji T, Chen TH, Butcher AM, Trzoss LL, Nam SJ, Shirakawa KT, et al. *A commensal strain of Staphylococcus epidermidis protects against skin neoplasia*. *Sci Adv*. 2018;4(2):eaao4502.

INTERACCIONES ENTRE LA BARRERA PROTECTORA DE LA PIEL Y EL MEDIO AMBIENTE

DR. ENZO BERARDESCA

Departamento de Dermatología Phillip Frost, Universidad de Miami, Miami, EE. UU.

La barrera protectora de la piel, incluyendo el estrato córneo (EC) constituye la primera línea de defensa física, química e inmunológica y supone un muro protector frente a los factores medioambientales, la excesiva pérdida transepidérmica de agua (PTEA) y la sequedad cutánea.⁽¹⁾ El EC está formado principalmente por corneocitos ligados a corneodesmosomas. El espacio intercelular está ocupado por laminillas de lípidos y diversas proteínas que actúan como cemento. Las amenazas medioambientales para la piel son la radiación UV (*casí el 90 % de las causas*), el humo del tabaco, el ozono, los aldehídos producidos por la interacción entre el ozono y la exposición al humo, el ozono y la radiación UV, así como los contaminantes vertidos a la atmósfera por la industria y la calefacción central.⁽²⁾ El ozono actúa fundamentalmente sobre el EC. Por el contrario, los compuestos orgánicos presentes en la superficie de las partículas (Ps) pueden penetrar en la piel y actuar sobre las células cutáneas viables, como los queratinocitos y los melanocitos; p. ej., uniéndose al receptor de hidrocarburo de arilo (AhR) y dando lugar a expresión de genes importantes para el envejecimiento y la pigmentación de la piel y para el estrés oxidativo que causa la inflamación cutánea.⁽²⁾

Las Ps inducen estrés oxidativo mediante la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO) y la secreción de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , la IL-1 α y la IL-8. El aumento de la producción de ERO, como los radicales superóxido e hidroxilo, por exposición a las Ps aumenta las MMP, incluyendo la MMP-1, la MMP-2 y la MMP-9, lo cual degrada el colágeno y provoca enfermedades inflamatorias de la piel y envejecimiento cutáneo. Además, las partículas ultrafinas (PUF) como el hollín y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), aumentan la incidencia de cáncer de piel. En general, el aumento de los niveles de Ps se correlaciona estrechamente con varias enfermedades cutáneas mediante la regulación del estrés oxidativo y las citoquinas inflamatorias.⁽³⁾

La repercusión de los contaminantes atmosféricos la evaluaron por primera vez Vierkötter *et al.* en 2010. **Los resultados demostraron que la exposición a la contaminación atmosférica se correlacionaba significativamente con los signos externos del envejecimiento cutáneo, en especial con las manchas pigmentarias y, de forma menos pronunciada, las arrugas.** Un aumento del polvo y las partículas derivadas del tráfico se asoció a un 20 % más de manchas pigmentarias en la frente y las mejillas. La contaminación de fondo con partículas también se correlacionó positivamente con las manchas pigmentarias en la cara.⁽⁴⁾

Estudios *in vitro* e *in vivo* con cerdos evaluaron las respuestas de la piel a las Ps. Se aplicaron a la piel Ps que contenían principalmente metales pesados (1648a) e hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP, 1649b). Según la pérdida transepidérmica de agua (PTEA), 1649b, pero no 1648a, alteraron significativamente la integridad del EC: el doble, comparado con la PBS de control. La inmunohistoquímica (IHC) de la citoqueratina, la filagrina y la E-cadherina demostró que 1649b dañó levemente las uniones estrechas. La citotoxicidad causada en los queratinocitos y los fibroblastos cutáneos por 1649b fue mayor que la causada por 1648a. 1649b provocó apoptosis mediante la activación de la caspasa 3. Los perfiles proteómicos mostraron que las Ps aumentaban la anexina A2 en más de 5 veces, lo cual, puede usarse como biomarcador de la alteración de la barrera protectora inducida por Ps. En el tratamiento con 1649b, la absorción cutánea de ácido ascórbico, un fármaco extremadamente hidrófilo, aumentó de 74 a 112 µg/g, y la acumulación cutánea del fármaco extremadamente lipófilo tretinoína también mostró un aumento de 2,6 veces, lo que confirma que la absorción de fármacos puede aumentar en la piel dañada. La distribución *in vivo* de colorante, visualizado mediante microscopia de fluorescencia, indicó que la intervención con 1649b causó una separación permanente en el EC.⁽⁵⁾

Un estudio realizado en Shanghái confirmó que la PTEA, así como la pérdida de escualeno y de lípidos cutáneos, aumentaron considerablemente en la piel de personas que vivían en zonas urbanas, en comparación con zonas no urbanas. Y al revés, el ácido láctico y el índice del D-Squame se redujeron significativamente ($p < 0,05$). La exposición a la contaminación, en especial la contaminación por tráfico intenso, se asoció a una menor actividad de las enzimas tipo tripsina en el EC (SCTE), con una actividad reducida de la

catalasa y de la capacidad antioxidante total (TAOC). El resultado es que las personas que viven en zonas contaminadas sufren muchas más enfermedades cutáneas y comunican más trastornos.⁽⁶⁾

La contaminación aumenta también el riesgo de cloasma y otros trastornos de hiperpigmentación.⁽⁷⁾ Las Ps y los HAP entran en la piel a través de nanopartículas y generan quinonas, que son sustancias químicas de ciclación redox que producen ERO. Las Ps aumentan la cantidad de ERO, que desencadenan el incremento de las metaloproteinasas, que a su vez lleva a un envejecimiento extrínseco, incluyendo la pigmentación cutánea. La incidencia de trastornos de hiperpigmentación facial, y específicamente cloasma, aumenta en personas de fototipos cutáneos III-VI.



Como ya se ha indicado, el desarrollo urbanístico y socioeconómico ha llevado en las últimas décadas a una mayor exposición a la contaminación atmosférica; las sustancias químicas peligrosas han aumentado el riesgo de alteración de la integridad física de la barrera protectora de la piel, al degradar las proteínas intercelulares de la misma en las uniones estrechas y adherentes; esto desencadena respuestas epiteliales mediadas por alarmas de citoquinas como la IL-25, la IL-33 y la linfopoyetina tímica del estroma, y aumenta la permeabilidad de la barrera epitelial. El resultado es el desarrollo de una típica respuesta inmunitaria de tipo 2 en los órganos afectados que provoca asma, rinitis, rinosinusitis crónica, esofagitis eosinofílica, alergias alimentarias y dermatitis atópica. (DA). La barrera protectora de la piel dañada permite que penetren los alérgenos en la piel y lleva a una sensibilización sistémica.^(8, 9)

En los últimos años los microplásticos se han convertido en un problema de salud cada vez más importante. **Se ha constatado que las partículas de microplásticos penetran en los tejidos e interactúan con moléculas estructurales de las células; hacen que las proteínas se plieguen y alteren su estructura terciaria, se desnaturalicen y, al interactuar con la bicapa lipídica, alteren la membrana celular.** Además, inducen la transcripción de genes inflamatorios y la expresión de citoquinas proinflamatorias y proteínas proapoptóticas, causan alteraciones del retículo endoplásmico y disfunción mitocondrial y provocan la muerte celular por estrés oxidativo.^(1, 10-15)

La DA es un trastorno inflamatorio cutáneo crónico que puede servir como modelo en la desregulación de la barrera protectora de la piel. Al comprender mejor la compleja composición y las funciones de la barrera epidérmica podemos apreciar con más

profundidad el papel activo que desempeña la barrera protectora de la piel en el inicio y mantenimiento de la inflamación cutánea. No solo las partes lesionadas, sino también las no lesionadas de la piel con DA muestran muchas diferencias morfológicas, bioquímicas y funcionales en comparación con la piel sana.⁽¹⁶⁾

En la piel con DA, las variantes del gen filaggrin puede hacer que descienda el factor de hidratación natural, lo que reduce la hidratación del *estrato córneo* y aumenta el pH.⁽¹⁷⁾ Incrementos del pH potencian la actividad de las proteasas (*KLK5, KLK7, etc.*) e inhiben las enzimas lipogénicas.⁽¹⁸⁾ Junto con los defectos en los genes que codifican proteasas e inhibidores de las proteasas (*p. ej., SPINK5*), estos cambios aumentan la degradación de los corneodesmosomas, desregulan la descamación y alteran la formación de las laminillas de lípidos.^(18, 19) Se cree que los cambios genéticos en los componentes de la envoltura cornificada (*p. ej., variantes de FLG y SRR3*), la matriz lipídica (*p. ej., TMEM79*) y la unión estrecha (*CLDN1*) deterioran la integridad estructural de la envoltura cornificada y las laminillas de lípidos.^(17, 20-23) Las anomalías en la unión estrecha y el incremento del pH alteran la actividad antimicrobiana, aumentando la posibilidad de infecciones por *S. aureus*, que alteran aún más la integridad de la barrera protectora de la piel.^(24, 25) Factores ambientales como jabones, detergentes y proteasas exógenas potencian todavía más la actividad de las proteasas.⁽²⁶⁾ Una vez que la barrera protectora de la piel está alterada, aumenta la penetración de irritantes y alérgenos, causando todavía más inflamación cutánea y mayor actividad de las proteasas. Por lo tanto, contamos con evidencia de que tanto los alérgenos medioambientales naturales como los contaminantes de origen humano están relacionados con una mayor probabilidad de desarrollar DA.^(18, 24)

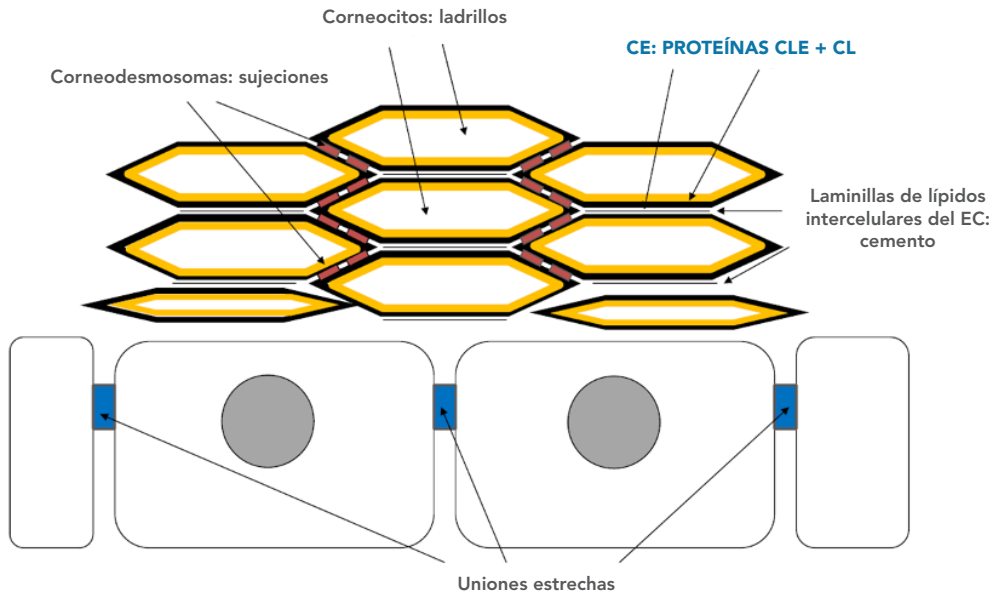


Figura 1. Barrera protectora de la piel sana

EN CONCLUSIÓN

Mantener la integridad de su barrera protectora es importante para tener una piel sana. Además de la radiación UV, muchos otros factores externos son perjudiciales para la barrera protectora de la piel y causan enfermedades cutáneas. Por lo tanto, reparar la barrera protectora no es solo una cuestión estética, sino también un problema de salud general. Si reducimos la contaminación, a la vez que protegemos el medio ambiente ayudaremos a mantener sana la barrera protectora de la piel.

REFERENCIAS

1. Celebi Sozener Z, Ozdel Ozturk B, Cerci P, Turk M, Gorgulu Akin B, Akdis M, et al. *Epithelial barrier hypothesis: Effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease*. *Allergy*. 2022;77(5):1418-49.
2. Krutmann J, Liu W, Li L, Pan X, Crawford M, Sore G, et al. *Pollution and skin: from epidemiological and mechanistic studies to clinical implications*. *J Dermatol Sci*. 2014;76(3):163-8.
3. Kim KE, Cho D, Park HJ. *Air pollution and skin diseases: Adverse effects of airborne particulate matter on various skin diseases*. *Life Sci*. 2016;152:126-34.
4. Vierkotter A, Schikowski T, Ranft U, Sugiri D, Matsui M, Kramer U, et al. *Airborne particle exposure and extrinsic skin aging*. *J Invest Dermatol*. 2010;130(12):2719-26.
5. Pan TL, Wang PW, Aljuffali IA, Huang CT, Lee CW, Fang JY. *The impact of urban particulate pollution on skin barrier function and the subsequent drug absorption*. *J Dermatol Sci*. 2015;78(1):51-60.
6. Lefebvre MA, Pham DM, Boussouira B, Qiu H, Ye C, Long X, et al. *Consequences of urban pollution upon skin status. A controlled study in Shanghai area*. *Int J Cosm Sci*. 2016;38(3):217-23.
7. Roberts WE. *Pollution as a risk factor for the development of melasma and other skin disorders of facial hyperpigmentation - is there a case to be made?* *J Drugs Dermatol*. 2015;14(4):337-41.
8. Strid J, Strobel S. *Skin barrier dysfunction and systemic sensitization to allergens through the skin*. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(5):531-41.
9. Celebi Sözener Z, Cevhertas L, Nadeau K, Akdis M, Akdis CA. *Environmental factors in epithelial barrier dysfunction*. *J All Clin Immunol*. 2020;145(6):1517-28.
10. Liu M, Liu J, Xiong F, Xu K, Pu Y, Huang J, et al. *Research advances of microplastics and potential health risks of microplastics on terrestrial higher mammals: a bibliometric analysis and literature review*. *Env Geochem Health*. 2023:1-36.
11. Wright SL, Kelly FJ. *Plastic and Human Health: A Micro Issue?* *Env Sci Technol science & technology*. 2017;51(12):6634-47.
12. Yee MS, Hii LW, Looi CK, Lim WM, Wong SF, Kok YY, et al. *Impact of Microplastics and Nanoplastics on Human Health*. *Nanomaterials*. 2021;11(2).
13. Hollóczy O, Gehrke S. *Can Nanoplastics Alter Cell Membranes?* *Chemphyschem*. 2020;21(1):9-12.
14. Xu M, Halimu G, Zhang Q, Song Y, Fu X, Li Y, et al. *Internalization and toxicity: A preliminary study of effects of nanoplastic particles on human lung epithelial cell*. *Sci Total Environ*. 2019;694:133794.
15. Lim SL, Ng CT, Zou L, Lu Y, Chen J, Bay BH, et al. *Targeted metabolomics reveals differential biological effects of nanoplastics and nanoZnO in human lung cells*. *Nanotoxicol*. 2019;13(8):1117-32.
16. Luger T, Amagai M, Dreno B, Dagnelie MA, Liao W, Kabashima K, et al. *Atopic dermatitis: Role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents*. *J Dermatol Scie*. 2021;102(3):142-57.
17. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. *Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases*. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315-27.
18. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, et al. *Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis*. *J Invest Dermatol*. 2009;129(8):1892-908.
19. Fortugno P, Furio L, Teson M, Berretti M, El Hachem M, Zambruno G, et al. *The 420K LEKTI variant alters LEKTI proteolytic activation and results in protease deregulation: implications for atopic dermatitis*. *Hum Mol Gen*. 2012;21(19):4187-200.
20. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. *Tight junction defects in patients with atopic dermatitis*. *J All Clin Immunol*. 2011;127(3):773-86.e1-7.
21. Marenholz I, Rivera VA, Esparza-Gordillo J, Bauerfeind A, Lee-Kirsch MA, Ciechanowicz A, et al. *Association screening in the Epidermal Differentiation Complex (EDC) identifies an SPRR3 repeat number variant as a risk factor for eczema*. *J Invest Dermatol*. 2011;131(8):1644-9.
22. Sasaki T, Shiohama A, Kubo A, Kawasaki H, Ishida-Yamamoto A, Yamada T, et al. *A homozygous nonsense mutation in the gene for Tmem79, a component for the lamellar granule secretory system, produces spontaneous eczema in an experimental model of atopic dermatitis*. *J All Clin Immunol*. 2013;132(5):1111-20.e4.
23. Saunders SP, Goh CS, Brown SJ, Palmer CN, Porter RM, Cole C, et al. *Tmem79/Matt is the matted mouse gene and is a predisposing gene for atopic dermatitis in human subjects*. *J All Clin Immunol*. 2013;132(5):1121-9.
24. Bieber T. *Atopic dermatitis*. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1483-94.
25. De Benedetto A, Slifka MK, Rafaels NM, Kuo IH, Georas SN, Boguniewicz M, et al. *Reductions in claudin-1 may enhance susceptibility to herpes simplex virus 1 infections in atopic dermatitis*. *J All Clin Immunol*. 2011;128(1):242-6.e5.
26. Weidinger S, Novak N. *Atopic dermatitis*. *Lancet*. 2016;387(10023):1109-22.

ACTUAR SOBRE LA BARRERA PROTECTORA DE LA PIEL PARA RESTABLECER LA CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE

DR. STÉPHANE FAUVERGHE

Departamento Médico de NAOS, Lion, Francia

En la dermatitis atópica (DA), la barrera protectora natural de la piel está alterada (Figura 1). Esto facilita la penetración de alérgenos en la piel y aumenta la pérdida transepidérmica de agua (PTEA) debido a deficiencias en la capa hidrolipídica y a una relación ceramidas/colesterol inadecuada. Además, descienden el factor de hidratación natural (FHN), relacionado con una deficiencia de filaggrin, y la diversidad microbiana natural, a la vez que, durante los brotes, puede observarse una colonización microbiana anómala con microorganismos patógenos formadores de biopelículas, como *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), comparado con *Staphylococcus epidermidis* en las personas sanas. La piel es cada vez más sensible a las infecciones y a la inflamación.⁽¹⁾

La biopelícula es el modo de crecimiento dominante de la microbiota cutánea. Favorece la adhesión y la persistencia en el microentorno cutáneo, lo que contribuye a la función de la barrera epidérmica y a la modulación inmunitaria local. A su vez, el microentorno inmunitario local desempeña un papel en la composición de la microbiota cutánea. En los brotes de DA, el patógeno que crece formando biopelículas *S. aureus* se manifiesta como el colonizador principal en las lesiones cutáneas, asociado a la severidad de la enfermedad (Figura 2). Las producciones crónicas de citoquinas inflamatorias en la piel de los pacientes con DA coincide con el sobrecrecimiento, formando películas, de *S. aureus* a expensas de otros comensales microbianos, lo que lleva a la disbiosis.⁽²⁾

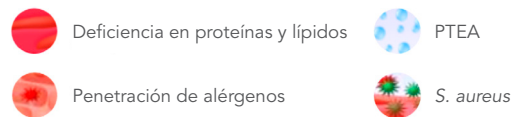
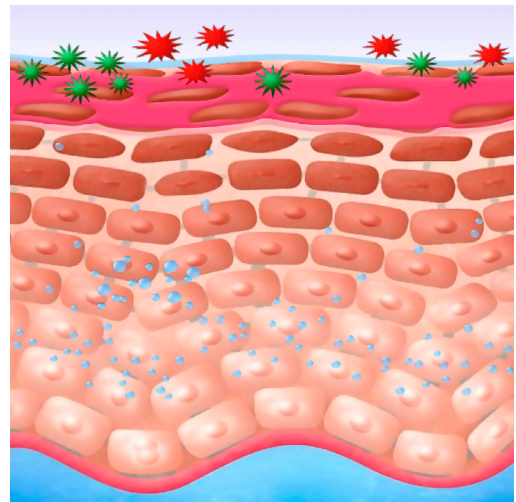


Figura 1. Barrera protectora de la piel alterada

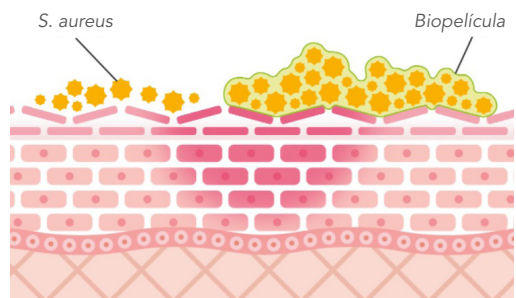


Figura 2. Colonización por *Staphylococcus aureus* y formación de biopelícula en la dermatitis atópica



Como enfermedad crónica que es, la DA repercute gravemente en la calidad de vida de los pacientes y sus familias, debido a que el rascado frecuente reduce la eficacia del sueño, causa problemas para quedarse dormido, disminuye el tiempo total de sueño y dificulta el despertarse por la mañana. Además, los pacientes pueden experimentar somnolencia durante el día, irritabilidad y otros fenómenos.^(16, 17)

Las directrices europeas y americanas actuales recomiendan el uso habitual de emolientes además de (o como alternativa a) un tratamiento farmacológico adecuado, con el fin de ayudar a reducir la severidad de la DA. El tratamiento actual de la DA consiste principalmente en corticoides tópicos para las formas leves o moderadas de DA, y terapias biológicas para las formas más severas, además de emolientes que pueden utilizarse como un adyuvante habitual o solamente entre los ciclos de tratamiento con corticoides. Los emolientes son esenciales en el tratamiento de la DA, ya que su acción ayuda a restaurar la barrera protectora de la piel y su microbiota. Se deben preferir emolientes con un contenido en lípidos más alto y aplicarse inmediatamente después de la ducha o el baño, a fin de mejorar la hidratación de la piel.^(3, 4) Se recomienda encarecidamente su uso diario y en las cantidades adecuadas para mejorar la evolución del paciente.⁽⁴⁻⁸⁾ A pesar de los beneficios que aporta, solo una tercera parte de los pacientes con DA cumplen con su régimen de tratamiento tópico, y solo la mitad de ellos aplica la cantidad del emoliente recomendada.^(9, 10) **Por lo tanto, es necesaria la formación de los pacientes, así como el desarrollo de emolientes que sean eficaces, seguros en todo tipo de piel y con una textura adecuada para que resulten agradables y aumente así la adhesión a su uso.**

NAOS es una empresa pionera en ecobiología, un abordaje científico único que se beneficia del conocimiento en profundidad de la biología de la piel para proteger su ecosistema. Al observar, comprender e imitar los mecanismos naturales de la piel, la ecobiología favorece los ingredientes biomiméticos que ayudan a la propia piel a fortalecerse y replicarse y estimulan sus mecanismos naturales de reequilibrio y regeneración, de manera que se reequilibra y regenera por sí misma.

Basándose en este enfoque ecobiológico, NAOS ha desarrollado un emoliente específicamente adaptado, Atoderm® Intensive Baume. Este emoliente contiene fitoesfingosina (*Lipigenium™ complex*) que ayuda a restaurar la barrera protectora natural de la piel al activar la neosíntesis de ceramidas y restaurar la neosíntesis de filaggrin.^(11, 12) Un estudio no publicado ha demostrado que la expresión de filaggrin aumentaba en un 37 % tras solo 7 días del uso diario del emoliente. Contiene también lípidos biomiméticos, como ceramidas 1, 3 y 6, colesterol y distintos ácidos grasos esenciales para reponer la barrera lipídica, así como sucroéster (*Skin Barrier therapy™, SBT*) para limitar la adherencia y formación de biopelícula de *S. aureus*, a la vez que se preserva el microbioma natural. Los estudios *In vitro* han demostrado que el SBT reduce la adherencia de *S. aureus* en los corneocitos humanos en log -3 (*Figura 3, datos de archivo*). Además, el emoliente contiene palmitol etanolamida (*PEA*) que reduce el prurito. El PEA regula el prurito actuando sobre TRPV-1, CB2 y PPAR- α , y por consiguiente mejora la comodidad de la piel y la calidad de vida del paciente (*datos de archivo*).⁽¹³⁻¹⁵⁾

Los estudios clínicos han demostrado que el emoliente reduce significativamente la necesidad de rascarse en un 94 % de los pacientes y detiene el prurito de forma duradera en el 88 % ($p < 0,001$) tras 21 días de uso, con un inicio significativo inmediatamente después de la aplicación.

Además, disminuyó significativamente el índice SCORAD de todo el cuerpo puntuado por el dermatólogo ($p < 0,05$), así como el puntuado por los pacientes o padres ($p = 0,0158$), y mejoró la calidad de vida de los pacientes ($p < 0,0337$) tras 168 días de uso diario. Uno de esos estudios también demostró que el tiempo entre las recidivas había aumentado y que la severidad de las mismas había disminuido en un 49 %, manteniéndose un 76 % de todos los pacientes sin recidivas. También se observó una sólida correlación entre la reducción de la biopelícula de *S. aureus* y la mejora de la calidad de vida (*datos de archivo*). No es de extrañar que otro trabajo clínico confirmara que el uso diario del emoliente por parte de los pacientes con DA también mejoró significativamente la calidad de vida de las familias. En general, el 84,8 % de los padres ya no se vieron afectados por la DA de su hijo, y el sueño dejó de verse afectado en el 86,4 % de los pacientes (*datos de archivo*).

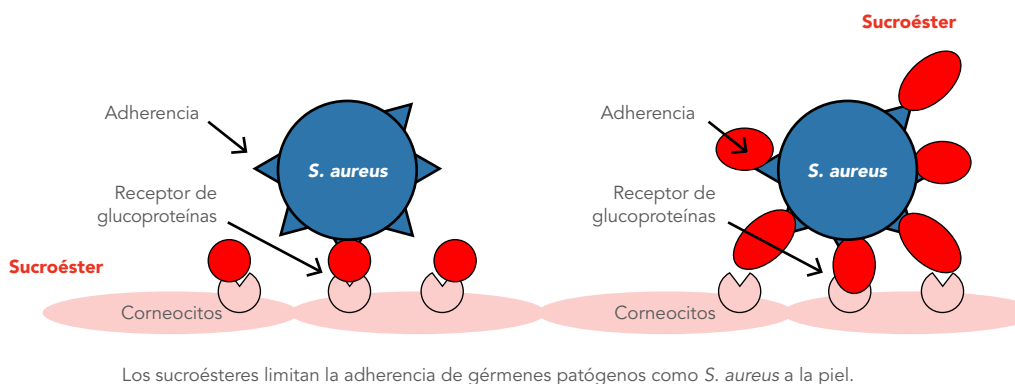


Figura 3. Mecanismo de la tecnología de sucroéster patentada para limitar la adherencia de *S. aureus* a los corneocitos humanos

EN CONCLUSIÓN

Debido a sus intensas propiedades antiinflamatorias, durante los brotes de DA el emoliente Atoderm® Intensive Baume, específicamente desarrollado, respalda el beneficio de los tratamientos dermatológicos al ayudar a eliminar los brotes. Además, favorece la restauración de la barrera protectora natural de la piel y es extremadamente bien tolerado. Entre brotes de DA, contribuye a la regulación del prurito y la respuesta inflamatoria, ayuda a fortalecer la barrera protectora natural de la piel y mejora la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

REFERENCIAS

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. *Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(6):850-78.
2. Di Domenico EG, Cavallo I, Capitanio B, Ascenzioni F, Pimpinelli F, Morrone A, et al. *Staphylococcus aureus and the Cutaneous Microbiota Biofilms in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis*. Microorganisms. 2019;7(9).
3. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. *Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(5):657-82.
4. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. *Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies*. J Am Acad Dermatol. 2014;71(1):116-32.
5. Schneider L, Tilles S, Lio P, Boguniewicz M, Beck L, LeBovidge J, et al. *Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012*. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(2):295-9.e1-27.
6. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. *Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26(9):1176-93.
7. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. *Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report*. J All Clin Immunol. 2006;118(1):152-69.
8. Fleischer DM, Udokoff J, Borok J, Friedman A, Nicol N, Bienstock J, et al. *Atopic dermatitis: skin care and topical therapies*. Sem Cut Med Surg. 2017;36(3):104-10.
9. Aubert H, Barbarot S. [Non adherence and topical steroids]. Ann Dermatol Venereol. 2012;139 Suppl 1:57-12.
10. Choi JY, Dawe R, Ibbotson S, Fleming C, Doney A, Foerster J. *Quantitative analysis of topical treatments in atopic dermatitis: unexpectedly low use of emollients and strong correlation of topical corticosteroid use both with depression and concurrent asthma*. Br J Dermatol. 2020;182(4):1017-25.
11. Choi HK, Cho YH, Lee EO, Kim JW, Park CS. *Phytosphingosine enhances moisture level in human skin barrier through stimulation of the filaggrin biosynthesis and degradation leading to NMF formation*. Arch Dermatol Res. 2017;309(10):795-803.
12. Choi GH, Wahid F, Kim YY. *The effect of a phytosphingosine-like substance isolated from Asterina pectinifera on involucrin expression in mite antigen-stimulated HaCaT cells*. Nat Prod Commun. 2010;5(7):1081-4.
13. Liu YJ. *Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation*. J Exp Med. 2006;203(2):269-73.
14. Kowalska A, Kalinowska-Lis U. *18β-Glycyrrhetic acid: its core biological properties and dermatological applications*. Int J Cosm Sci. 2019;41(4):325-31.
15. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. *Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study)*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008;22(1):73-82.
16. Na CH, Chung J, Simpson EL. *Quality of Life and Disease Impact of Atopic Dermatitis and Psoriasis on Children and Their Families*. Children. 2019;6(12).
17. Kelly KA, Balogh EA, Kaplan SG, Feldman SR. *Skin Disease in Children: Effects on Quality of Life, Stigmatization, Bullying, and Suicide Risk in Pediatric Acne, Atopic Dermatitis, and Psoriasis Patients*. Children. 2021;8(11).



ECOBIOLOGÍA AL SERVICIO DE LA DERMATOLOGÍA

Más información sobre NAOS, la empresa francesa de ecobiología
fundadora de BIODERMA, en www.naos.com