

ACTUALIZACIONES EN DERMATOLOGÍA

LA BARRERA CUTÁNEA Y SU ECOSISTEMA





Stéphane FAUVERGHE
Director médico internacional de NAOS

Hola a todos:

Me complace presentarles la 6.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 Congreso Mundial de Dermatología que tuvo lugar en julio de 2023 en Singapur: **Ecobiología: Diálogo entre la barrera cutánea y su ecosistema**, con Enzo Berardesca de Estados Unidos, Kenji Kabashima de Japón, Brigitte Dréno de Francia y yo mismo como ponentes.

Durante este simposio, Enzo Berardesca presentó la ponencia: «La barrera cutánea: un órgano aún en proceso de adaptación». Kenji Kabashima dio una charla sobre los desencadenantes ambientales y la barrera cutánea. La presentación de Brigitte Dréno, nuestra moderadora, versó sobre el microbioma de la piel: un nuevo factor que interviene en la inflamación cutánea neurógena. Por último, mi ponencia llevaba el título de: «Atopia: un enfoque ecobiológico para lograr una fórmula dirigida para el cuidado de la piel».

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

Biografía abreviada de los ponentes **04**

La barrera cutánea: un órgano aún en proceso de adaptación **09**
Enzo BERARDESCA (EE. UU.)

Desencadenantes ambientales y la barrera cutánea **15**
Kenji KABASHIMA (Japón)

El microbioma de la piel: un nuevo factor que interviene en la inflamación cutánea neurógena **21**
Brigitte DRÉNO (Francia)

Atopia: un enfoque ecobiológico para lograr una fórmula dirigida para el cuidado de la piel **29**
Stéphane FAUVERGHE (Francia)



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 Policlinico 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.



Kenji Kabashima
JAPÓN

El Dr. Kenji Kabashima se graduó en la Universidad de Kioto en 1996. Perfeccionó sus conocimientos médicos y dermatológicos a través de la formación en el Hospital Naval de EE. UU. en Yokosuka y en el Hospital Universitario de Tokio, ambos en Japón, así como en el Centro Médico de la Universidad de Washington, en EE. UU.

Comenzó su investigación de los mediadores lipídicos bioactivos en la Universidad de Kioto, donde se doctoró. Posteriormente, continuó sus estudios en la Universidad de California en San Francisco (UCSF) y en la Universidad de Salud Ocupacional y Ambiental en Japón.

En la actualidad, el Dr. Kabashima ocupa varios cargos importantes, entre ellos los de profesor y director del Departamento de Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Kioto, investigador principal sénior en A*STAR (Singapur) y asesor invitado del National Skin Center (Singapur). También es el presidente de la Sociedad Japonesa de Investigación en Dermatología.

Su investigación se centra en descifrar los mecanismos subyacentes de las enfermedades inflamatorias de la piel, como la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto y la psoriasis, así como en la visualización 3D de la piel mediante microscopía bifotónica y en el desarrollo de fármacos.



Brigitte DRÉNO
Francia

La Dra. Brigitte DRÉNO es dermat-oncóloga. 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.

LA BARRERA CUTÁNEA: UN ÓRGANO AÚN EN PROCESO DE ADAPTACIÓN

ENZO BERARDESCA,

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

La piel humana forma una barrera protectora frente al entorno externo, y es nuestra primera línea de defensa frente a las agresiones físicas (lesiones mecánicas, radiación UV), microbianas (bacterias, hongos, virus) y químicas (irritantes, alérgenos). También define nuestro aspecto exterior, protege los tejidos y órganos internos y actúa como interfase sensorial.

Cumple importantes funciones homeostáticas, como reducir la pérdida de agua y contribuir a la termorregulación del cuerpo. La alteración de la barrera cutánea puede provocar un aumento de la pérdida de agua transepidérmica (TEWL) y de la sequedad.



La barrera cutánea es un sistema vivo que se adapta y evoluciona a lo largo de toda la vida. Al nacer, la barrera cutánea no está completa del todo, y el inicio de la vida posnatal es un periodo de adaptación y maduración activas de la estructura y las funciones cutáneas⁽¹⁾. Durante el primer año de vida, las estructuras y funciones de la piel son similares a las de los adultos (con la excepción de las glándulas sudoríparas apocrinas, que están inactivas).

Los andrógenos pueden influir en la función de barrera, ya que la testosterona altera la homeostasis de la barrera de permeabilidad epidérmica⁽²⁾. El desarrollo de la barrera cutánea antes del nacimiento se ve potenciado por los estrógenos y menguado por la testosterona. En modelos experimentales, la inhibición de la producción de andrógenos estimuló la recuperación de la barrera⁽²⁾. Mientras que se observó una menor TEWL y una mayor reactividad cutánea en algunas mujeres en función de la fase menstrual⁽³⁻⁵⁾, en otros estudios no se detectaron diferencias significativas específicas del género en la TEWL, la hidratación, el pH o el sebo^(6, 7). Los estrógenos favorecen la reparación de la piel, pero la capacidad reparadora disminuye tras la menopausia⁽⁸⁾. En mujeres se ha observado una mayor sensibilidad dolorosa a estímulos nocivos, como un mayor dolor crónico, así como un menor efecto de los analgésicos, en función del ciclo menstrual⁽⁹⁾.



Al envejecer, y sobre todo en las mujeres después de la menopausia, la piel se vuelve más seca y menos flexible, y aumentan la TEWL y la fragmentación del colágeno y la elastina, junto con un menor número de corneocitos, que son más grandes⁽¹⁰⁻¹²⁾. En consecuencia, la estructura de la barrera cutánea, la función de barrera de permeabilidad, el gradiente de calcio epidérmico, la síntesis de lípidos en la epidermis y el procesamiento de lípidos en el estrato córneo (EC), la producción de citocinas y la respuesta a las agresiones, la acidez del EC, la hidratación del EC y la barrera antimicrobiana se modifican o alteran⁽¹³⁾. En la piel envejecida, la hidratación se vuelve desigual, y se han observado diferencias étnicas en la sequedad de la piel entre mujeres caucásicas, africanas, chinas y mexicanas, de manera que el mayor aumento porcentual se observa entre las mujeres caucásicas^(14, 15).

La disfunción epidérmica, la alteración de la homeostasis de la permeabilidad, la menor hidratación del estrato córneo y el mayor pH de la superficie cutánea predisponen a la aparición de trastornos cutáneos y extracutáneos asociados a la edad, como dermatitis eczematosa, prurito y xerosis⁽¹⁶⁾. Las alteraciones de la función epidérmica pueden dar lugar a la aparición de una inflamación sistémica crónica de

bajo grado, llamada «envejecimiento inflamatorio», que guarda relación con la aparición de trastornos sistémicos asociados a la edad⁽¹⁶⁾.

Dado que la epidermis forma una barrera microbiana, física, química, inmunológica y neurosensorial entre el entorno interno y el externo, es importante considerar diferentes barreras en lugar de una sola barrera física⁽¹⁷⁾.

La barrera microbiana o microbioma está formada por los microorganismos de la piel, que forman la primera barrera frente al entorno a través de diversos mecanismos de resistencia a la colonización, como exclusión de recursos, inhibición directa o interferencia⁽¹⁸⁾. La microbiota de la piel también contribuye a la diferenciación y epitelización de la barrera cutánea física (Figura 1). Los microbios estimulan la barrera química de la piel al producir lipasas que digieren los triglicéridos del sebo para liberar ácidos grasos libres, que aumentan la acidez de la piel y limitan la colonización por especies transitorias y patógenas. Por último, los microbios estimulan las defensas inmunitarias innatas y adaptativas, como la liberación de péptidos antimicrobianos, la inducción de tolerancia neonatal y el desarrollo de la inmunidad protectora⁽¹⁹⁾.

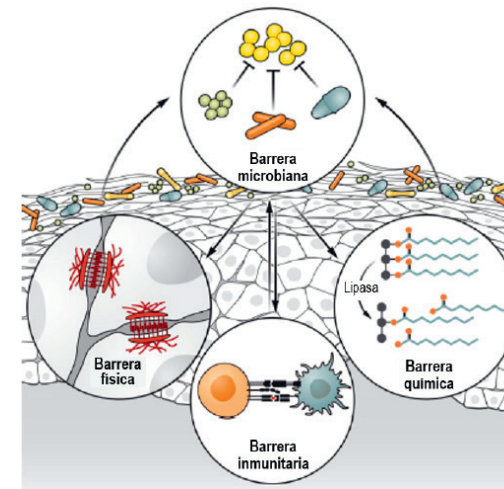


Figura 1. La barrera microbiana influye en las diferentes funciones de barrera de la piel⁽¹⁹⁾

Las células estructurales como los queratinocitos, los fibroblastos y los adipocitos contribuyen a la inmunidad de la barrera. Las células inmunitarias especializadas de la piel comprenden los fagocitos mononucleares, como las células de Langerhans, los macrófagos dérmicos y las células dendríticas dérmicas, además de los linfocitos T de memoria residentes⁽²⁰⁾. La inmunidad de la barrera cutánea cambia con la edad y la composición inmunitaria de la piel se altera, de manera que disminuyen las células de

Langerhans y la inmunidad específica de antígenos y aumentan las poblaciones de células reguladoras, como los linfocitos T reguladores Foxp3+. En conjunto, estas alteraciones reducen la inmunidad de la barrera cutánea en las personas de edad avanzada⁽²⁰⁾.

La barrera neurosensorial está modulada por fibras C amielínicas que expresan los receptores de endotelina A y B (ETA y ETB), el receptor de capsaicina y calor (TRPV1) y los receptores de frío (TRPM8 y TRPA1) (Figura 2). La estimulación por los ligandos induce una sensación de quemazón o picor. Cuando estos neuroreceptores sensoriales resultan sensibilizados por mediadores inflamatorios, como la bradicinina, las prostaglandinas o el factor de crecimiento neuronal, el receptor se activa, lo que posiblemente explique la sensibilidad de la piel. El estrés puede inducir la desgranulación de los mastocitos, con la consiguiente perpetuación de la activación de los receptores ETA y ETB. En función de la temperatura, el TRPV1 expresado en los queratinocitos puede acelerar o retrasar la recuperación de la barrera cutánea, lo que posiblemente contribuye a una piel sensible.

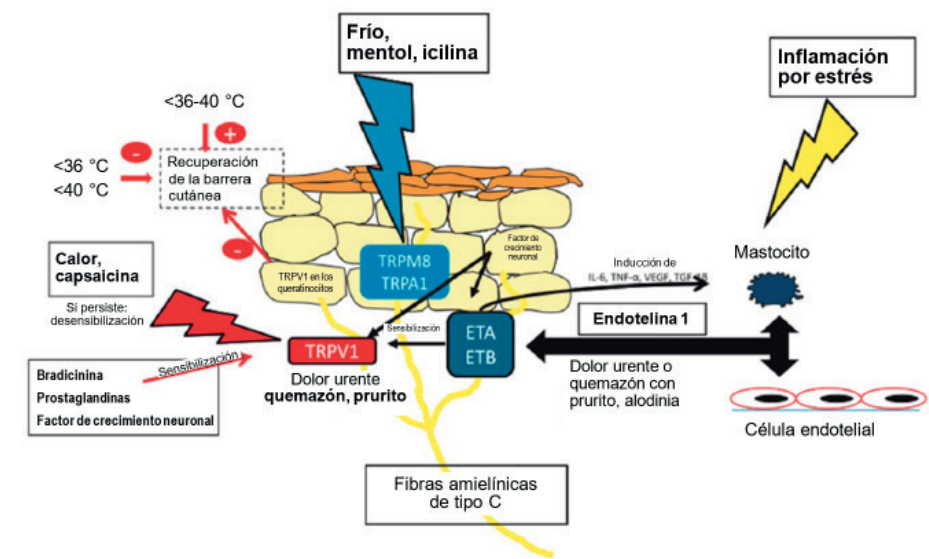


Figura 2. La barrera neurosensorial⁽²⁰⁾

EN CONCLUSIÓN

La barrera cutánea es un sistema vivo que se adapta y evoluciona a lo largo de toda la vida. Existen varias barreras, es decir, microbiana, física, química, inmunológica y neurosensorial, que actúan sobre diferentes vías de la fisiología cutánea y pueden modular o interferir con las reacciones locales y sistémicas. Por último, una barrera sana significa una piel sana y un cuerpo sano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fluhr JW, Darlenski R, Taieb A, Hachem JP, Baudouin C, Msika P, et al. Functional skin adaptation in infancy - almost complete but not fully competent. *Exp Dermatol*. 2010;19(6):483-92.
2. Kao JS, Garg A, Mao-Qiang M, Crumrine D, Ghadially R, Feingold KR, et al. Testosterone perturbs epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol*. 2001;116(3):443-51.
3. Goh CL, Chia SE. Skin irritability to sodium lauryl sulphate--as measured by skin water vapour loss-by sex and race. *Clin Exp Dermatol*. 1988;13(1):16-9.
4. Berardesca E, Gabba P, Farinelli N, Borroni G, Rabbiosi G. Skin extensibility time in women. Changes in relation to sex hormones. *Acta Derm Venereol*. 1989;69(5):431-3.
5. Agner T, Damm P, Skouby SO. Menstrual cycle and skin reactivity. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(4):566-70.
6. Wilhelm KP, Cua AB, Maibach HI. Skin aging. Effect on transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH, and casual sebum content. *Arch Dermatol*. 1991;127(12):1806-9.
7. Lammintausta K, Maibach HI, Wilson D. Irritant reactivity in males and females. *Contact Dermatitis*. 1987; 17(5):276-80.
8. Gilliver SC, Ashcroft GS. Sex steroids and cutaneous wound healing: the contrasting influences of estrogens and androgens. *Climacteric*. 2007;10 (4):276-88.
9. Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception. *Gend Med*. 2005; 2(3):137-45.
10. Ya-Xian Z, Suetake T, Tagami H. Number of cell layers of the stratum corneum in normal skin - relationship to the anatomical location on the body, age, sex and physical parameters. *Arch Dermatol Res*. 1999;291(10):555-9.
11. Rawlings AV. The Stratum Corneum and Aging. In: Farage MA, Miller KW, Maibach HI, editors. *Textbook of Aging Skin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 1-25.
12. Fluhr JW, Pelosi A, Lazzarini S, Dikstein S, Berardesca E. Differences in corneocyte surface area in pre- and post-menopausal women. Assessment with the noninvasive videomicroscopic imaging of corneocytes method (VIC) under basal conditions. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2001;14 Suppl 1:10-6.
13. Choi EH. Aging of the skin barrier. *Clin Dermatol*. 2019;37(4):336-45.
14. Batisse D, Giron F, Lévêque JL. Capacitance imaging of the skin surface. *Skin Res Technol*. 2006;12 (2):99-104.
15. Diridollou S, de Rigal J, Querleux B, Leroy F, Holloway Barbosa V. Comparative study of the hydration of the stratum corneum between four ethnic groups: influence of age. *Int J Dermatol*. 2007;46 Suppl 1:11-4.
16. Wang Z, Man MQ, Li T, Elias PM, Mauro TM. Aging-associated alterations in epidermal function and their clinical significance. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(6):5551-65.
17. 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 Sci*. 2021;102(3):142-57.
18. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(3):143-55.
19. Harris-Tryon TA, Grice EA. Microbiota and maintenance of skin barrier function. *Science*. 2022;376 (6596):940-5.
20. Chambers ES, Vukmanovic-Stejic M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology*. 2020;160(2):116-25.

DESENCADENANTES AMBIENTALES Y LA BARRERA CUTÁNEA

KENJI KABASHIMA, M.D.

Universidad de Kioto, Japón

La piel está expuesta a diversos patógenos como bacterias, virus, proteínas y sustancias químicas (Figura 1). El cometido de la barrera física es bloquear los patógenos para prevenir las infecciones. En cambio, la función de la barrera inmunológica (Figura 2) es eliminar proteínas y sustancias químicas para evitar alergias.

Los alérgenos comprenden proteínas de origen biológico y sustancias químicas de origen no biológico. En la piel sana, la epidermis cuenta con dos barreras físicas: el estrato córneo (EC) y las uniones estrechas (UE)⁽¹⁾. Estas dos barreras previenen la penetración hacia el interior de antígenos externos y la salida de componentes

internos hacia el exterior. En los anejos cutáneos, como los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas, las UE son la principal barrera para bloquear patógenos⁽²⁾. El umbral de tamaño molecular de la barrera formada por UE es de <1000 Da, por lo que el tacrólimus, la gentamicina, los corticoides, el isotiocianato de fluoresceína (FITC), el 2,4-dinitrofluorobenceno (DNFB) y el agua pueden atravesar esta barrera, pero los patógenos grandes y los pólenes no pueden. Los antígenos proteicos son muy grandes y tienen problemas para penetrar en la piel normal. Sin embargo, algunos haptenos pequeños o el FITC pueden atravesar la barrera con facilidad⁽²⁾.

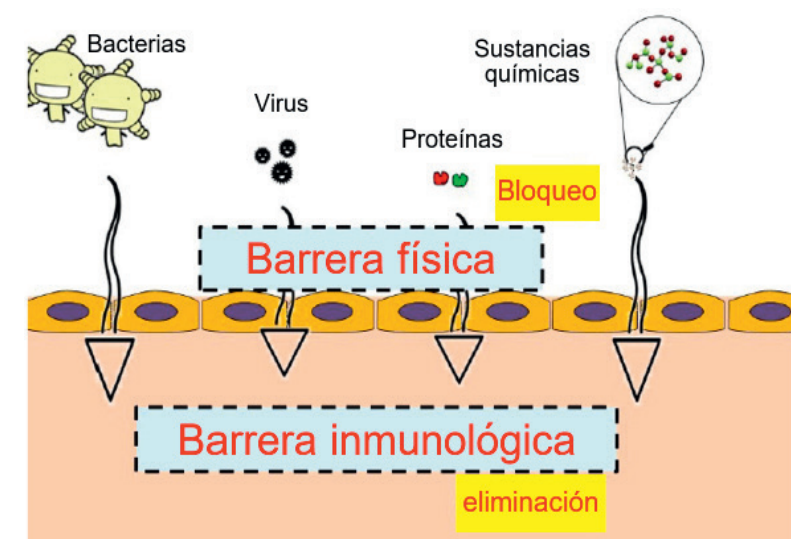


Figura 1. Factores del exposoma externo⁽¹⁾

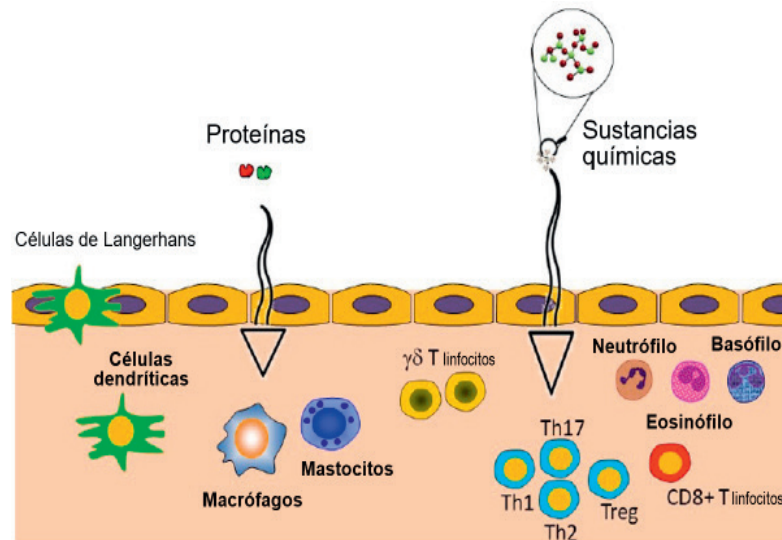


Figura 2. Barrera inmunológica de la piel⁽¹⁾

La destrucción de la barrera cutánea desencadena procesos inflamatorios e inmunológicos. Los antígenos proteicos inducen hipersensibilidad retardada, como el eritema edematoso tras la picadura de insectos. Las pápulas y vesículas observadas en el eccema producido por sustancias químicas son ejemplos de hipersensibilidad de contacto.

Cuando un patógeno entra en la piel se induce una respuesta inmunitaria, y las células dendríticas (CD) de la dermis migran más rápidamente que las células de Langerhans para capturar los antígenos. Además, los neutrófilos comienzan a desplazarse a la dermis, donde llegan antes que los linfocitos T. Tras la aplicación de un hapteno, las CD se agrupan alrededor de las vénulas postcapilares. Dentro de estos grupos de CD se activan los linfocitos T cooperadores, donde se denominan tejido linfoide asociado a la piel inducible (iSALT), y producen citocinas⁽³⁾.

La exposición a alérgenos a través de la epidermis puede iniciar una reacción alérgica sistémica y predisponer a las personas a la aparición de uno o varios trastornos atópicos, como dermatitis atópica (DA o eccema), alergia alimentaria, asma y rinitis alérgica, por medio de la llamada marcha atópica (Figura 3)⁽⁴⁾.

Dos mutaciones independientes del gen que codifica la filagrina (FLG) se asocian a la aparición de DA⁽⁵⁾. La FLG se sintetiza a partir de un polímero (profilagrina), que se convierte en monómero y se une a las fibras de queratina y a las células epiteliales. Cuando se degrada, los productos de descomposición de la FLG explican en parte la capacidad de retención de agua y el mantenimiento de un pH ácido en el EC, que son cruciales para la homeostasis de la barrera epidérmica mediante la regulación de la actividad de numerosas enzimas que controlan la descamación, la síntesis de lípidos y la inflamación⁽⁶⁾. Por tanto, la FLG es una proteína esencial para la integridad del EC. La alteración de la barrera cutánea en los pacientes con DA provoca un aumento del paso transepidérmico de antígenos químicos, con la consiguiente inflamación crónica. Los episodios repetidos de hipersensibilidad de contacto inducen un cambio del perfil de citocinas cutáneas, que pasan de estar producidas por los linfocitos T cooperadores de tipo 1 (Th1) a estar producidas por los de tipo 2 (Th2)⁽⁷⁾.

Los antígenos proteicos pueden atravesar la barrera cutánea en los pacientes con DA a través de pequeñas heridas, por la actividad proteasa de los antígenos, mediante inyecciones o en presencia de inflamación crónica. La alergia al látex, una

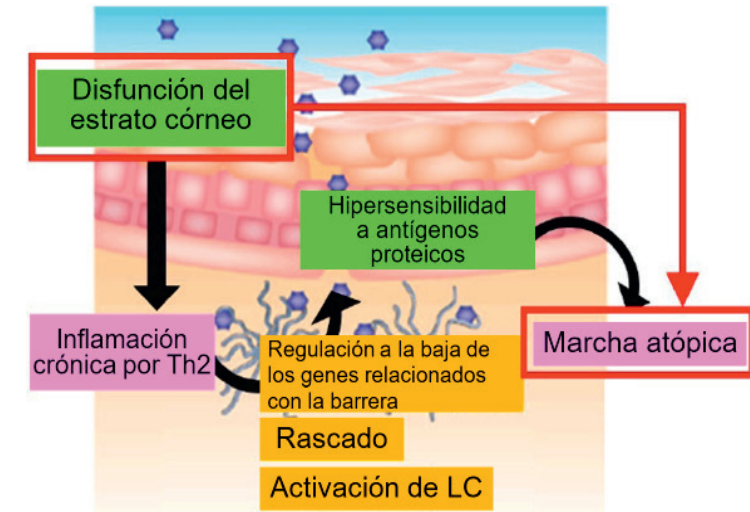


Figura 3. Los alérgenos desencadenan la dermatitis atópica⁽⁴⁾

sensibilización a esa proteína que se produce a través de pequeñas heridas en la piel, puede en ocasiones provocar alergias al plátano, al aguacate, al kiwi, a las castañas, etc.; es lo que se denomina «síndrome látex-fruta»⁽⁸⁾. Los pólenes tienen una importante actividad proteasa, y la sensibilización al polen puede dar lugar a un síndrome polen-fruta⁽⁹⁾. Se ha demostrado una relación entre las picaduras de garrapata y la sensibilización a la galactosa- α -1,3-galactosa (α -Gal), tras la cual se produce una alergia a la carne roja como fenómeno secundario⁽¹⁰⁾. En Japón, las picaduras de medusa se han asociado a la sensibilización al ácido poli- γ -glutámico y, en consecuencia, a la alergia al natto, que está hecho con soja fermentada y que puede ocasionar una anafilaxia de inicio tardío⁽¹¹⁾.

La inflamación crónica es el mecanismo más importante de sensibilización a antígenos proteicos en la DA. Las citocinas producidas por Th2 pueden alterar tanto la barrera del EC como la formada por UE^(12, 13). Las citocinas producidas por Th2 también pueden causar picor directamente mediante la estimulación de las neuronas sensitivas específicas de la sensación de prurito⁽¹⁴⁾. La linfopoyetina estromal tímica (TSLP) es un mediador del picor, y las células epiteliales se comunican directamente con las neuronas sensitivas cutáneas a través de la TSLP para inducir el picor^(15, 16).

Una vez se produce la inflamación de tipo 2, las células de Langerhans comienzan a migrar a la epidermis de manera bastante agresiva. Las células de Langerhans activadas extienden sus dendritas hacia arriba, más allá de las uniones estrechas, y pueden capturar directamente los antígenos proteicos externos⁽¹⁷⁾. De esta manera, la disfunción del EC puede provocar inflamación crónica por Th2, que induce la formación de IgE específicas del antígeno y provoca hipersensibilidad a los antígenos proteicos en otros órganos. La regulación a la baja de los genes relacionados con la barrera induce directamente el rascado y la activación de las células de Langerhans para perpetuar la inflamación de tipo 2. Dado que la disfunción del EC y la hipersensibilidad a los antígenos proteicos desencadenan la marcha atópica, es muy importante mantener la integridad del EC. Las mutaciones de distintos genes son responsables del síndrome de Netherton (SPINK5), el síndrome SAM (desmogleína 1) y el síndrome de descamación cutánea (corneodesmosina), todos ellos conllevan la alteración de la función de barrera de los queratinocitos y provocan una inflamación de la piel similar a la de la DA, unos niveles séricos altos de IgE y una elevada incidencia de alergias alimentarias. En Japón, se ha demostrado que la aplicación diaria de hidratante durante las primeras 32 semanas de vida reduce el riesgo de DA/eccema en lactantes⁽¹⁸⁾.

EN CONCLUSIÓN

La barrera cutánea está compuesta por las barreras física (EC y UE) e inmunológica, que tienen como finalidad detener a los agresores ambientales. Se sabe que la barrera física relacionada con la filagrina (junto con la inflamación de tipo 2) es importante en la dermatitis atópica. Los antígenos proteicos tienen dificultades para atravesar la barrera cutánea intacta. La inflamación de tipo 2 de la piel provoca hipersensibilidad a los antígenos proteicos. Por último, el control de la inflamación cutánea es importante para prevenir la aparición de la marcha atópica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yoshida K, Yokouchi M, Nagao K, Ishii K, Amagai M, Kubo A. Functional tight junction barrier localizes in the second layer of the stratum granulosum of human epidermis. *Journal of Dermatological Science*. 2013;71(2):89-99.
2. Kabashima K, Honda T, Ginhoux F, Egawa G. The immunological anatomy of the skin. *Nature Reviews Immunology*. 2019;19(1):19-30.
3. Honda T, Kabashima K. Novel concept of iSALT (inducible skin-associated lymphoid tissue) in the elicitation of allergic contact dermatitis. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2016;92(1):20-8.
4. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):99-106; quiz 7-9, 17.
5. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38(4):441-6.
6. Kezic S, Jakasa I. Filaggrin and Skin Barrier Function. *Curr Probl Dermatol*. 2016;49:1-7.
7. Kitagaki H, Ono N, Hayakawa K, Kitazawa T, Watanabe K, Shiohara T. Repeated elicitation of contact hypersensitivity induces a shift in cutaneous cytokine milieu from a T helper cell type 1 to a T helper cell type 2 profile. *J Immunol*. 1997;159(5):2484-91.
8. Wagner S, Breiteneder H. The latex-fruit syndrome. *Biochem Soc Trans*. 2002;30(Pt 6):935-40.
9. Hofmann A, Burks AW. Pollen food syndrome: update on the allergens. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008;8(5):413-7.
10. Hamsten C, Starkhammar M, Tran TA, Johansson M, Bengtsson U, Ahlén G, et al. Identification of galactose- α -1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; possible relationship with red meat allergy. *Allergy*. 2013;68(4):549-52.
11. Inomata N, Miyakawa M, Aihara M. Surfing as a risk factor for sensitization to poly(γ -glutamic acid) in fermented soybeans, natto, allergy. *Allergol Int*. 2018;67(3):341-6.
12. Hvid M, Johansen C, Deleuran B, Kemp K, Deleuran M, Vestergaard C. Regulation of caspase 14 expression in keratinocytes by inflammatory cytokines--a possible link between reduced skin barrier function and inflammation? *Exp Dermatol*. 2011;20(8):633-6.
13. Yokouchi M, Kubo A, Kawasaki H, Yoshida K, Ishii K, Furuse M, et al. Epidermal tight junction barrier function is altered by skin inflammation, but not by filaggrin-deficient stratum corneum. *J Dermatol Sci*. 2015;77(1):28-36.
14. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell*. 2017;171(1):217-28.e13.
15. Ziegler SF. The role of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in allergic disorders. *Curr Opin Immunol*. 2010;22(6):795-9.
16. Wilson SR, The L, Batia LM, Beattie K, Katibah GE, McClain SP, et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell*. 2013;155(2):285-95.
17. Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, Sasaki H, Amagai M. External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *Journal of Experimental Medicine*. 2009;206(13):2937-46.
18. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):824-30.e6.

INFLAMACIÓN NEURÓGENA Y MICROBIOMA

BRIGITTE DRÉNO, M.D., PH.D.

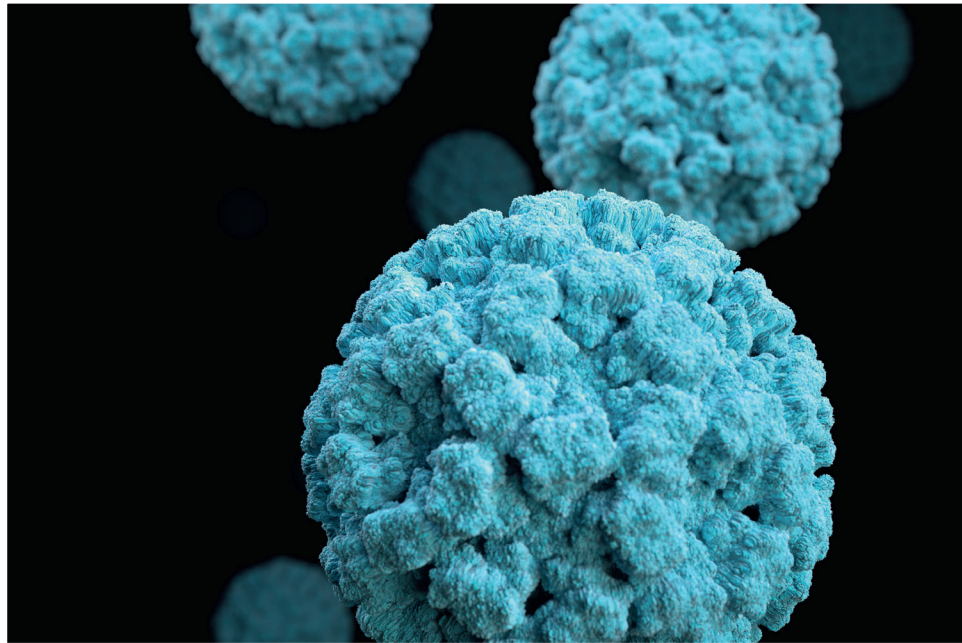
Universidad de Nantes, Francia

Existen diversas interacciones entre el microbioma de la piel y las reacciones inflamatorias neurógena y desencadenada por citocinas.

De estos 3 factores, el primero es el microbioma cutáneo. El microbioma es un conjunto de genomas de microorganismos (bacterias, hongos, virus) que viven en la superficie de la piel y desempeña un importante papel en la salud humana⁽¹⁾.

El microbioma cutáneo cambia a lo largo de la vida⁽²⁾. En el periodo intrauterino, la piel es estéril; la colonización inicial de la piel, que tiene lugar durante el parto, desaparece a las 6 semanas de vida. Posteriormente, el perfil de la piel se enriquece con las especies *Staphylococcus* y *Corynebacterium*. En la pubertad se produce un importante cambio, ya que las hormonas sexuales inducen la maduración de las glándulas sebáceas, con la consiguiente proliferación de las especies lipófilas *Cutibacterium Acnes* (*C. acnes*) y *Malassezia*. En los adultos, el microbioma cutáneo presenta una estabilidad excelente a pesar de los continuos trastornos inducidos por el estilo de vida, el ambiente, etc. *C. acnes* y el folículo pilosebáceo son los principales factores que probablemente intervienen en este efecto estabilizador.

El microbioma es el guardián de las funciones de barrera de la piel y constituye la primera barrera frente al ambiente. Mantiene la homeostasis de la piel y controla la epitelización de la barrera cutánea, en la que desempeña un importante papel el receptor de hidrocarburos de arilos, un factor de transcripción. El microbioma estimula la barrera química de la piel, produce lipasa, digiere los triglicéridos del sebo para liberar ácidos grasos y aumenta la acidez de la piel, limitando así la colonización por bacterias patógenas. Modula la inmunidad de la piel y protege frente a los patógenos, y también libera vesículas extracelulares y péptidos antimicrobianos, ya sea directamente o mediante la activación de las células cutáneas. Por ejemplo, *C. acnes*, que representa >50 % de las especies bacterianas, produce ácido propiónico, que contribuye al olor de la piel, estimula la expresión de β -defensina 2 y sintetiza vitamina B12, cuya carencia se asocia a hiperpigmentación. *Staphylococcus hominis* produce un péptido antimicrobiano (PAM) con una actividad inhibidora única frente a *S aureus*. *Staphylococcus lugdunensis* produce lugdunina, un PAM que promueve la producción del péptido antimicrobiano LL-37. *Micrococcus luteus* degrada los contaminantes e isomeriza el ácido urocánico, que interviene en la protección UV. *Staphylococcus Epidermis* metaboliza la esfingomielina para generar ceramidas^(3, 4).



Las bacterias interactúan entre sí mediante la secreción de vesículas extracelulares. *C. acnes* libera vesículas extracelulares de forma constitutiva, estimula la proliferación de los queratinocitos, modula la diferenciación de los queratinocitos con una disminución de la queratina 10 y la desmocolina 1 y un aumento de la filagrina, y controla algunas bacterias comensales⁽⁵⁾.

El segundo factor es la inflamación desencadenada por citocinas. Durante la activación de la inmunidad innata se expresan los siguientes receptores de reconocimiento de patrones (PRR) en la superficie de las células de la piel (queratinocitos) o de forma intracelular (receptores de tipo *toll* [TLR], receptores activados por el peroxisoma [PAR], receptores intracelulares de tipo NOD [NLR 1-3] y receptores intracelulares de tipo RIG [RLR]). Los PAM, los péptidos naturales «semejantes a antibióticos», son secretados por las células cutáneas⁽¹⁾.

La pérdida de diversidad del microbioma conduce a la disbiosis. En el acné, la disbiosis puede asociarse a la pérdida de diversidad de los filotipos de *C. acnes*, de manera que hay un fenotipo predominante: IA1⁽⁶⁾. La pérdida de diversidad de *C. acnes* activa la inmunidad innata⁽⁷⁾. En un estudio de explantes de piel *in vitro* para evaluar el impacto de la activación del sistema inmunitario innato (SII) tras la pérdida de la diversidad de filotipos de *C. acnes*, los marcadores de inflamación inmunitaria (MII) se encontraron significativamente regulados al alza cuando los explantes se incubaron solo con el filotipo IA1, en comparación con la combinación de filotipos IA1 + II + III⁽⁷⁾. El restablecimiento de la diversidad del microbioma contribuye a suprimir la inflamación mediante la regulación a la baja de la inmunidad innata. La activación de la inmunidad innata se asocia a la secreción de citocinas. El anakinra (Kineret[®]), una versión recombinante y ligeramente modificada de la proteína antagonista del

receptor de la interleucina humana 1, parece ser una opción prometedora para el tratamiento del acné grave.

El tercer factor, la inflamación neurógena, es un proceso que conlleva la liberación de neuropéptidos por las neuronas sensitivas, con la consiguiente inflamación⁽⁸⁾. La activación de las fibras nerviosas sensitivas estimula la liberación de neuropéptidos, como la sustancia P (SP) y el péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP). Los neuropéptidos promueven la vasodilatación, el edema y la atracción de células inmunitarias, lo que conduce a la inflamación. Las señales cerebrales influyen en la función cutánea y viceversa, y el microbioma de la piel desempeña un papel crucial en el eje piel-cerebro. En la piel hay fibras aferentes, fibras amielínicas de tipo C, fibras mielinizadas de tipo A y fibras nerviosas autónomas, densamente distribuidas por todas sus capas. Los principales neuropéptidos liberados por estas fibras son: SP, CGRP, neuropéptido Y, péptidos natriuréticos (PN) y catecolaminas (CT).

Entre las fibras nerviosas y las bacterias se producen interacciones. *Bacillus cereus* fue la primera bacteria cutánea en la que se demostró el efecto de la SP⁽⁹⁾. *B. cereus*, una bacteria cutánea presente en cantidades escasas, es responsable de las infecciones cutáneas agudas. *In vitro*, la SP estimula la citotoxicidad de *B. cereus* sobre los queratinocitos de la línea HaCaT al actuar sobre los receptores de neurocinina 1 (TACR1). Los queratinocitos producen un exceso de colagenasa, y *B. cereus* produce un exceso de superóxido-dismutasa.

También se producen interacciones entre los neuromediadores y las bacterias. En un microbioma sano, las bacterias interactúan intensamente entre sí a través de la producción de PAM modulada por la degradación por parte de

enzimas como las peptidasas. Los neuromoduladores modifican las interacciones entre las bacterias patógenas y comensales. La SP y el CGRP estimulan la virulencia de *Staphylococcus aureus*, aumentan la adherencia a las células epidérmicas y la producción de factores de virulencia por parte de *Pseudomonas aeruginosa* e incrementan la formación de biopelícula por *S. epidermidis* y *P. fluorescens*. También se han descrito interacciones entre la SP, el CGRP y *S. epidermidis*. El factor de elongación (Eftu) de los ribosomas termoestables se trasloca a la superficie de *S. epidermidis* por medio de los canales mecanosensibles MscL. La SP difunde a través de la pared bacteriana de *S. epidermidis* y se une al Eftu, lo que induce la producción de una biopelícula. El CGRP se une a DnaK, lo que incrementa la virulencia de *S. epidermidis*. Por último, la SP y el CGRP aumentan la virulencia de *S. epidermidis*. *S. aureus* no es sensible al CGRP. La exposición de *S. aureus* y *S. epidermidis* a la SP aumenta su citotoxicidad para los queratinocitos por medio de la sobreexpresión del ARNm de las quimiocinas CCL-5, CXCL-1 e IL-8. Estos resultados indican que la SP y el CGRP modulan la actividad de muchas bacterias grampositivas cutáneas distintas en la piel.

Los PN y las CT se liberan a la sangre a partir de las células endoteliales de los capilares, las fibras táctiles de tipo C y las fibras simpáticas de tipo C. Los PN y las CT modulan principalmente la formación de biopelícula por *S. aureus*, *S. epidermidis* y *C. acnes*. En el caso de *C. acnes*, la actividad de los PN varía en función del fenotipo. Los PN y el PNC confieren una importante ventaja competitiva a *C. acnes* frente a *S. aureus* en cuanto a la formación de biopelícula. La actividad de los PN depende de la temperatura: a 37 °C se estimula la formación de biopelículas por parte de *S. epidermidis* y se inhibe la de *S. aureus*; a 33 °C (la temperatura de la piel), se observa el efecto contrario. En la piel, los PN actúan como termostatos para regular la actividad de formación de biopelículas por las diferentes bacterias.

Las bacterias son capaces de interferir con la fisiología cutánea al producir moléculas que presentan una homología total o parcial con las de la piel. Las bacterias secretan moléculas capaces de actuar como neurotransmisores. *S. epidermidis* y *C. acnes* son capaces de biosintetizar histaminas que provocan prurito. Las corinebacterias sintetizan glutamato, un neurotransmisor liberado a la piel por las neuronas sensitivas primarias.

El estrés psicológico induce la alteración de la función de barrera cutánea, lo que aumenta la gravedad de las infecciones por *Streptococcus pyogenes* del grupo A. Esta alteración se debe a un aumento de los glucocorticoides endógenos, que inhiben la síntesis de lípidos en la epidermis mediante la disminución de la secreción de cuerpos lamelares, y reducen la expresión de defensinas (PAM relacionado con la catenina y β -defensina 3)⁽¹⁰⁾. La SP y las enzimas que la degradan intervienen en la patogenia del acné, lo que a su vez podría explicar en parte la importancia patológica de los aspectos neurógenos y psicógenos del proceso de la enfermedad^(11,12). La SP incrementa la adherencia de las bacterias a los queratinocitos, la secreción de enterotoxina C2 por *S. aureus* y la formación de biopelícula por *S. epidermidis*⁽¹³⁾.

Las cepas de la estirpe de *C. acnes* de tipo III se asocian a una enfermedad de la piel llamada hipomelanosis macular progresiva (HMP)⁽¹⁴⁾. Las bacterias comensales de la piel *S. epidermidis* y su subproducto LTA promueven la supervivencia de los melanocitos al inducir la regulación al alfa de TRAF1, CASP14, CASP5 y TP73. Por otra parte, *C. acnes* puede inhibir la supervivencia de los melanocitos irradiados con UVB al aumentar la apoptosis⁽¹⁵⁾. En la rosácea, el procesamiento de la catelicidina está alterado, lo que provoca la formación de fragmentos peptídicos que ocasionan inflamación, eritema y telangiectasias⁽¹⁶⁾. La dermatitis atópica (DA) es un buen ejemplo de inflamación combinada por citocinas y neurógena.

Los péptidos antimicrobianos LL-37, β -defensinas y dermicidina están disminuidos en la piel con DA, lo que favorece la colonización por *S. aureus* (en la que intervienen IL-13, IL-31, IL-4). *S. aureus* prolifera escasamente en condiciones de acidez (pH de la piel normal: 5,3), pero prolifera mucho mejor en la piel con DA, cuyo pH es más alto. *C. acnes*, que mantiene el pH ácido de la piel mediante la secreción de ácido propiónico, se encuentra aumentado en la DA. La inflamación neurógena mediada por la SP y los PN aumenta la adherencia de *S. aureus* al estrato córneo. Además, la deficiencia de filagrina (genética o adquirida por un desequilibrio favorable a los linfocitos Th2) da lugar a corneocitos irregulares que facilitan la adherencia de *S. aureus*. *S. epidermidis* y *C. acnes* producen histamina, cuyo papel en el picor y el prurito es bien conocido. El microbioma de la piel puede controlar la inflamación en la DA. Las proteasas y la modulina α soluble en fenol (PSM α) secretadas por *S. aureus* producen proteólisis epidérmica y daños de la barrera cutánea en ratones, lo que favorece la inflamación y el picor. *S. hominis* secreta péptidos que inhiben la PSM α producida por *S. aureus*⁽¹⁷⁾. La inhibición de la actividad de *S. aureus* por cepas clínicas de *S. hominis* se correlaciona con la prevención del daño de la barrera cutánea y la inflamación.

El microbioma cutáneo abre la puerta a la bacterioterapia. Según los datos ex vivo de la modulación de la inflamación con anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor CAMP 2, se propuso una vacuna dirigida contra el factor CAMP que se inyecta directamente en las lesiones de acné para su posible uso como tratamiento de este trastorno en el futuro⁽¹⁸⁾. La unidad pilosebácea contiene bacteriófagos de *C. acnes*, y también se ha propuesto un posible tratamiento con bacteriófagos dirigidos exclusivamente al filotipo de *C. acnes* que interviene en el acné (principalmente 1A1) para futuras investigaciones^(19,20). La justificación del posible papel de los probióticos (microorganismos vivos) o los prebióticos se basa en su potencial para corregir la disbiosis. Los péptidos antimicrobianos son producidos por las bacterias del microbioma.



EN CONCLUSIÓN

El microbioma abre la puerta a la ciencia de la salud ecobiológica. Mediante el estudio de las relaciones entre los organismos vivos y su entorno (exposoma y otros órganos), este campo interdisciplinario combina los principios y las metodologías de la biología y la ciencia medioambiental. A través de un conocimiento exhaustivo de la red en continuo movimiento que impulsa la salud de nuestro organismo y de un enfoque ecobiológico especialmente adaptado a la piel, se podría alcanzar el objetivo final de la salud general y la armonía del cuerpo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sanford JA, Gallo RL. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Semin Immunol.* 2013;25(5):370-7.
- Harris-Tryon TA, Grice EA. Microbiota and maintenance of skin barrier function. *Science (New York, NY).* 2022;376(6596):940-5.
- Zheng Y, Hunt RL, Villaruz AE, Fisher EL, Liu R, Liu Q, et al. Commensal *Staphylococcus epidermidis* contributes to skin barrier homeostasis by generating protective ceramides. *Cell Host & Microbe.* 2022;30(3):301-13.e9.
- Gueniche A, Perin O, Bouslimani A, Landemaine L, Misra N, Cupferman S, et al. *Advances in Microbiome-Derived Solutions and Methodologies Are Founding a New Era in Skin Health and Care.* *Pathogens.* 2022;11(2).
- Choi EJ, Lee HG, Bae IH, Kim W, Park J, Lee TR, Cho EG. *Propionibacterium acnes*-Derived Extracellular Vesicles Promote Acne-Like Phenotypes in Human Epidermis. *J Invest Dermatol.* 2018;138(6):1371-9.
- Dagnelie MA, Montassier E, Khammari A, Mounier C, Corvec S, Dréno 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.
- Dagnelie MA, Corvec S, Saint-Jean M, Nguyen JM, Khammari A, Dréno B. *Cutibacterium acnes* phylotypes diversity loss: a trigger for skin inflammatory process. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(12):2340-8.
- Choi JE, Di Nardo A. Skin neurogenic inflammation. *Seminars in immunopathology.* 2018;40(3):249-59.
- Bottone EJ. *Bacillus cereus*, a volatile human pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(2):382-98.
- Aberg KM, Radek KA, Choi EH, Kim DK, Demerjian M, Hupe M, et al. Psychological stress downregulates epidermal antimicrobial peptide expression and increases severity of cutaneous infections in mice. *The Journal of clinical investigation.* 2007;117(11):3339-49.
- Toyoda M, Nakamura M, Makino T, Kagoura M, Morohashi M. Sebaceous glands in acne patients express high levels of neutral endopeptidase. *Experimental Dermatology.* 2002;11(3):241-7.
- Toyoda M, Morohashi M. New aspects in acne inflammation. *Dermatology.* 2003;206(1):17-23.
- N'Diaye A, Mijouin L, Hillion M, Diaz S, Konto-Ghiorghi Y, Percoco G, et al. Effect of Substance P in *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* Virulence: Implication for Skin Homeostasis. *Frontiers in microbiology.* 2016;7:506.
- Barnard E, Liu J, Yankova E, Cavalcanti S, Magalhaes M, Li H, et al. Strains of the *Propionibacterium acnes* type III lineage are associated with the skin condition Progressive Macular Hypomelanosis. *Scientific Reports.* 2016;6:31968.
- Wang Z, Choi JE, Wu CC, Di Nardo A. Skin commensal bacteria *Staphylococcus epidermidis* promote survival of melanocytes bearing UVB-induced DNA damage, while bacteria *Propionibacterium acnes* inhibit survival of melanocytes by increasing apoptosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2018;34(6):405-14.
- Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J. Cathelicidin LL-37: an antimicrobial peptide with a role in inflammatory skin disease. *Ann Dermatol.* 2012;24(2):126-35.
- Williams MR, Costa SK, Zaramela LS, Khalil S, Todd DA, Winter HL, et al. Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2019;11(490).
- Wang Y, Hata TR, Tong YL, Kao MS, Zouboulis CC, Gallo RL, Huang CM. The Anti-Inflammatory Activities of *Propionibacterium acnes* CAMP Factor-Targeted Acne Vaccines. *J Invest Dermatol.* 2018;138(11):2355-64.
- Castillo DE, Nanda S, Keri JE. *Propionibacterium (Cutibacterium) acnes* Bacteriophage Therapy in Acne: Current Evidence and Future Perspectives. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019;9(1):19-31.
- Yu Y, Dunaway S, Champer J, Kim J, Alikhan A. Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *Br J Dermatol.* 2020;182(1):39-46.

ATOPIA: UN ENFOQUE ECOBIOLÓGICO PARA LOGRAR UNA FÓRMULA DIRIGIDA PARA EL CUIDADO DE LA PIEL

DR. STÉPHANE FAUVERGHE

Director Médico de NAOS, Lyon, Francia

Desde sus inicios, BIODERMA ha optado por un enfoque ecobiológico para desarrollar productos, dando preferencia a los componentes biomiméticos que responden a los mecanismos y causas propios de la piel en lugar de únicamente a los signos clínicos. Uno de los objetivos de BIODERMA ha sido desarrollar una fórmula para el cuidado de la piel que esté específicamente adaptada a la dermatitis atópica.

En la DA, el deterioro de la barrera cutánea permite una mayor penetración de alérgenos, reduce el factor de hidratación natural debido a la deficiencia de filagrina, aumenta la TEWL debido a la deficiencia de la película hidrófila y provoca una proporción ceramida/colesterol inadecuada. Esto genera inflamación de la piel y da lugar a los signos y síntomas clínicos de la DA. La disbiosis de las bacterias cutáneas se asocia a la pérdida de diversidad y a un aumento de la película generada por *S. aureus*, en especial durante los brotes^(1, 2).

Las guías europeas y estadounidenses subrayan la importancia de los emolientes en el control de la DA^(1, 3, 4). Las recomendaciones nacionales e internacionales actuales sugieren la aplicación de hidratantes al menos una vez al día⁽⁵⁻⁷⁾; la cantidad adecuada depende de la formulación^(8, 9).

El incumplimiento supone un problema importante, ya que solo un tercio de los pacientes atópicos siguen el tratamiento tópico, y la mitad de los pacientes utilizan una cantidad de emoliente inferior a la recomendada^(10, 11). Por esto es necesario proponer emolientes que combinen las características siguientes: eficacia clínica, control de la inflamación, alivio del picor para mejorar la calidad de vida (CdV), seguridad dermatológica, tolerancia óptima para todos los tipos de piel y textura y sensorialidad adaptadas para aumentar el cumplimiento.

BIODERMA desarrolló Atoderm® Intensive baume como un enfoque ecobiológico para el control de la atopia. Este bálsamo contiene Lipigenium™, compuesto por lípidos biomiméticos y fitoesfingosina, activa la neosíntesis de ceramidas, restablece la neosíntesis de filagrina y contribuye de esta manera a reconstruir la barrera cutánea⁽¹²⁻¹⁴⁾. La palmitoiletanolamida (PEA), el segundo componente de Atoderm® Intensive baume, es un ácido graso biomimético que regula el prurito y mejora el bienestar de la piel y la CdV de los pacientes con DA^(15, 16). La PEA alivia el picor al actuar sobre la TSLP. En un estudio, después de 3 semanas de uso, se observó una reducción del 70 % en la puntuación de picor ($p < 0,0001$), el 94 % de los pacientes refirieron una disminución de la necesidad de rascarse y el 88 % de los pacientes declararon la desaparición duradera del picor⁽¹⁷⁾.



La DA se caracteriza por una disbiosis que ocasiona un marcado descenso de la diversidad microbiana. Durante los brotes de DA prolifera *Staphylococcus aureus* formador de biopelícula, lo que muestra una estrecha asociación con la gravedad de la enfermedad, ya que es el principal colonizador en las lesiones cutáneas de DA⁽¹⁸⁾.

Atoderm® Intensive baume potencia el tratamiento de barrera de la piel al limitar la adherencia de *S. aureus* a los corneocitos humanos e inhibir la formación de biopelícula por *S. aureus*, lo que permite conservar el equilibrio del microbioma de la piel al actuar sobre las causas. Atoderm® Intensive baume reduce la cantidad de bacterias presentes en la superficie de la piel en un 99,48 %⁽¹⁹⁾. Además, Atoderm® Intensive baume previene los brotes⁽²⁰⁾. En un estudio monocéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, 130 sujetos (con edades comprendidas entre 6 meses y 15 años) con DA moderada (puntuación SCORAD de 15-40) fueron tratados durante 6 meses con corticosteroides tópicos o tacrólimus/picrólimus en combinación con Atoderm® Intensive baume o un emoliente básico (placebo). Al cabo de 6 meses se observaron mejorías

significativas de la CdV, con un aumento del 89 % de la puntuación de CdV, un aumento de la puntuación SCORAD (51 % de mejoría) y un aumento de la puntuación PO-SCORAD (55 % de mejoría)⁽²⁰⁾. Además, más de tres cuartas partes de los pacientes no presentaron recidivas durante los 6 meses de tratamiento, y en el otro 25 %, el tiempo transcurrido entre los brotes fue de 20 días o más. Por último, la gravedad de los brotes se redujo a la mitad. Se llevó a cabo otro estudio para evaluar la eficacia de Atoderm® Intensive baume en la sequedad de la piel durante y después de un brote de DA en sujetos a partir de 3 meses de edad en tratamiento con corticosteroides tópicos⁽²⁰⁾. En este estudio multicéntrico, observacional y prospectivo, 125 sujetos (>3 meses de edad) con DA de leve a grave recibieron 1 o 2 aplicaciones/día de Atoderm® Intensive baume en la cara y en el cuerpo durante 2 meses⁽²⁰⁾. Se observaron mejorías significativas de la CdV, con una disminución del prurito del 85 % y una disminución del insomnio del 89 % después de 2 meses. La sequedad se redujo en un 81 % y la descamación en un 92 %⁽²⁰⁾. Al final del estudio, el 85 % de los padres declararon que ya no estaban afectados por el problema de piel de su hijo, y el 86 % indicaron que ya no tenían problemas para dormir⁽²⁰⁾.

EN CONCLUSIÓN

Atoderm® Intensive baume respalda el tratamiento de la DA durante los brotes. Como cuidado concomitante de la piel, ayuda a la piel a reconstruir su barrera y se tolera muy bien, sin sensación de quemazón u hormigueo. Entre los brotes, Atoderm® Intensive baume regula el picor y la respuesta inflamatoria, ayuda a la piel a reforzar su barrera y mejora la calidad de vida de los pacientes y sus familias. En ambas situaciones, es muy importante utilizar la cantidad adecuada de emoliente. Atoderm® Intensive baume es un enfoque ecobiológico que combina un alto grado de eficacia, tolerabilidad y cumplimiento para el bienestar tanto de la piel de los pacientes como el de sus familias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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 I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657-82.
2. Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Scharschmidt TC, Gallo RL, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):26-35.
3. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717-44.
4. Sidbury R, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, Drucker AM, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89(1):e1-e20.
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 I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(8):1045-60.
7. 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.
8. Fleischer DM, Udcoff J, Borok J, Friedman A, Nicol N, Bienstock J, et al. Atopic dermatitis: skin care and topical therapies. *Semin Cutan Med Surg*. 2017;36(3):104-10.
9. 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. *Allergy*. 2006;61(8):969-87.
10. Aubert HdS, Barbarot S. Non-adhésion et corticothérapie. *Annales De Dermatologie Et De Venereologie*. 2012;139.
11. 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.
12. Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation. *J Exp Med*. 2006;203(2):269-73.
13. Kowalska A, Kalinowska-Lis U. 18β-Glycyrrhetic acid: its core biological properties and dermatological applications. *Int J Cosmet Sci*. 2019;41(4):325-31.
14. Grether-Beck S et al. *In vitro* test, increased expression of filaggrin gene in epidermal cells by phytosphingosine contained in Lipigenium™ technology, evaluated by RT-qPCR. Proceedings of the IFSCC. 2004.
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. Active ingredients screening for inhibitory activity of TSLP expression by normal human keratinocytes cultivated in atopic environment (*in vitro* study). NAOS Les Laboratoires, France. April 2016.
17. BIODERMA. Clinical study under dermatological control on Atoderm Intensive Gel-creme during 21 days on 22 volunteers (aged 21-60) with a sensitive and dry to very dry skin on the body and face, and with an itching score higher than 4 on a scale ranging from 0 to 10.
18. 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).
19. BIODERMA. *In vitro* test on reconstructed epidermis, inhibition of *S. aureus* after 24 h of incubation with or without Atoderm Intensive baume.
20. BIODERMA. Atoderm's Atopy Range - Scientific Dossier - Data on file.



ECOBIOLOGÍA AL SERVICIO DE LA DERMATOLOGÍA.

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