



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Alopecia y microbioma: ¿futura diana terapéutica?

D. Barquero-Orias^{a,*}, O. Muñoz Moreno-Arrones^b y S. Vañó-Galván^b



^a *Dermatología Integral, San José, Costa Rica*

^b *Servicio de Dermatología, Unidad de Tricología, Grupo de Investigación #TricoHRC, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España*

Recibido el 28 de septiembre de 2020; aceptado el 21 de diciembre de 2020

Disponible en Internet el 18 de enero de 2021

PALABRAS CLAVE

Alopecia;
Disbiosis;
Microbiota;
Alopecia areata

Resumen El microbioma incluye microorganismos como virus, bacterias y hongos. Se ha evidenciado que el cuero cabelludo tiene su propio microbioma dado por factores únicos como la humedad, la protección de luz ultravioleta y el pH; adicionalmente hay diferencias entre distintas áreas corporales, etnias y sexos. Existen pocas publicaciones o datos sobre el microbioma folicular y se ha denotado el rol de la microbiota en la patogénesis de varias enfermedades, siendo un área de investigación emergente. Algunos estudios demuestran la influencia de esta composición en enfermedades capilares como la alopecia areata y la alopecia androgenética. Finalmente, se ha postulado que la manipulación del microbioma puede representar una opción terapéutica innovadora para muchas enfermedades.

© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Alopecia;
Dysbiosis;
Microbiota;
Alopecia areata

Alopecia and the Microbiome: A Future Therapeutic Target?

Abstract The human microbiome includes viruses, bacteria, and fungi. There is evidence that in addition to microbiome variation in different areas of the body or according to ethnicity and sex, the microbiome specific to the scalp is conditioned by such factors as humidity, protection from UV light, and pH. Although little information has yet been published about the microbiome of hair follicles and its role in the pathogenesis of diseases, interest in this area of research is emerging. Studies have shown that components of the follicular microbiome influence such disorders as androgenetic alopecia and alopecia areata. A current hypothesis is that interventions that target the microbiome may lead to innovative therapies for many diseases.

© 2021 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drdanielbarquero@gmail.com (D. Barquero-Orias).

Introducción

El microbioma describe el genoma de todos los organismos comensales, simbióticos y patogénicos encontrados en el cuerpo humano, e incluye microorganismos como virus, bacterias y hongos. Su composición está influida por factores como la edad, nutrición, género y estilo de vida. La prevalencia de enfermedades autoinmunes ha sufrido un aumento especialmente en países occidentales y se ha considerado que los estilos de vida modernos pueden afectar la flora normal y una consecuente disregulación del sistema inmune. Un estado de disbiosis puede llevar a la disregulación de células T y provocar diversos trastornos tanto locales como a distancia. Estos cambios en la microbiota intestinal o cutánea pueden producir cambios en la diferenciación celular del sistema inmune innato y adaptativo. La microbiota también modula la secreción epitelial de quimiocinas que atraen células del sistema inmune¹. Se está explorando cómo el microbioma intestinal puede influenciar la inmunidad en sitios distales como la piel, proponiendo la existencia de un «eje intestino-piel»².

En el año 1843, David Gruby demostró la presencia de *Microsporum audouini* a nivel perifolicular en pacientes con alopecia areata (AA), con su consecuente hipótesis infecciosa como clave en su patogénesis³. Asimismo se han dado reportes de AA en epidemias en escuelas y orfanatos³. Por otro lado, algunos investigadores han aislado diversas especies fúngicas en estos pacientes, aunque otros dermatólogos no encontraron asociación con agentes infecciosos y esto ha desviado la hipótesis infecciosa³; sin embargo, puede existir un posible rol para los superantígenos patogénicos y su actividad aumentada en el sistema inmune que puede llevar a la inducción de AA por similitud con un epítipo (antigénico)³. Adicionalmente se ha descrito el rol del microbioma intestinal sobre la diferenciación de los linfocitos periféricos, ya que algunas células T reguladoras después de salir del timo migran a nivel intestinal en donde moléculas y señales microbianas llevan a la conversión de células T reguladoras CD4+ Foxp3- hacia el subtipo de células T reguladoras Foxp3+⁴.

El rol de la microbiota en la patogénesis de varias enfermedades es un área de investigación emergente¹. Todavía existen dudas de si la disbiosis representa un proceso primario desencadenando la enfermedad o secundario por alteraciones desencadenadas por el mecanismo patológico^{1,5}, y se ha mencionado que la manipulación terapéutica del microbioma puede representar una opción terapéutica innovadora para muchas enfermedades como la AA⁵. Este artículo de revisión tiene como objetivo reunir y exponer la evidencia reciente sobre la asociación entre la microbiota, el proceso de disbiosis, su relación con la alopecia y las implicaciones que esto trae a nivel terapéutico. Adicionalmente, se discute la composición y diferencias entre el microbioma de sujetos sanos en comparación con pacientes con diversos tipos de alopecia.

Metodología

Se realizó una revisión narrativa sobre el tema. Se obtuvieron artículos con fecha de publicación entre 2015 y 2020 en las bases de datos: Cochrane Library Plus, Scielo, DynaMed y

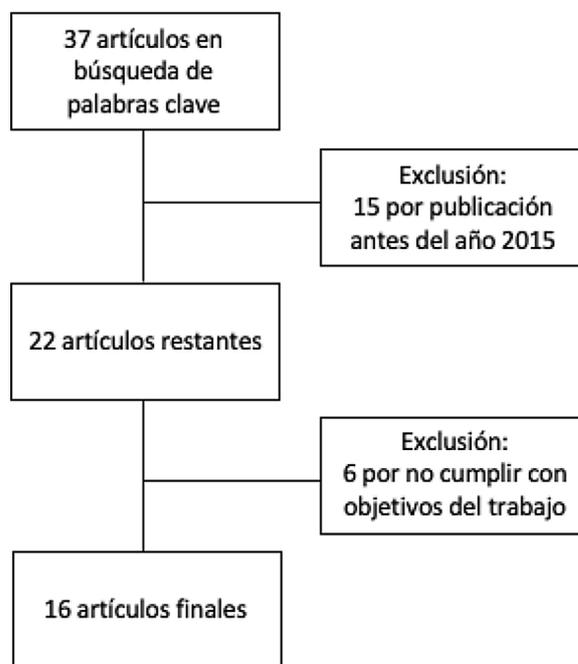


Figura 1 Criterios de selección.

PubMed y Google Scholar. Para ello, se utilizaron términos de búsqueda «Microb*», «AND» y «Alopecia». Posteriormente, se filtraron con el fin de utilizar los artículos necesarios para cumplir con los objetivos de la revisión (fig. 1). Se revisaron los resúmenes, resultados y en los casos necesarios, los artículos completos, teniendo en cuenta finalmente todos los documentos que incluían información necesaria para el cumplimiento de los objetivos mencionados.

Resultados

Microbioma normal en folículos pilosos/cutáneo

El cuero cabelludo tiene su propio microbioma⁶, crea un ambiente húmedo, protegido de la luz ultravioleta y con un pH favorable para el crecimiento microbiano en comparación con la superficie cutánea (seca, expuesta a radiación UV y bajo pH). Adicionalmente existen diferencias entre distintas áreas corporales, etnias, sexo e influencias ambientales¹.

Existen pocos estudios y datos sobre el microbioma folicular; sin embargo, se documenta que a nivel del cuero cabelludo (superficial) predominan las *Actinobacteria*, *Firmicutes* y *Proteobacteria*¹, siendo el género *Cutibacterium* spp. el más frecuente (con *Cutibacterium acnes* como la bacteria más prevalente) y *Staphylococcus* spp. (con predominancia de *Staphylococcus epidermidis*). Otras también presentes son *Corynebacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Acinetobacter* spp. y *Prevotella* spp.^{7,8}. También se identifican especies de *Malassezia globosa* y *Malassezia restricta*, siendo las especies fúngicas más predominantes. Existen otras especies como *Ascomycota* (*Acremonium* spp. Incluido *Didymella bryoniae*), *Basidiomycota* (*Cryptococcus liquefaciens* y *Cryptococcus diffluens*), *Coniochaeta* spp., *Rhodotorula* spp.^{7,8}.

Se ha visto colonización de virus DNA eucariotas como virus adeno-asociado subtipo 2¹ y virus de papiloma humano^{1,7}. Por otro lado, también se documenta la presencia de *Demodex folliculorum* a nivel del infundíbulo folicular y *Demodex brevis* en glándulas sebáceas. Adicionalmente, Naspitz et al. encontraron la presencia de *Dermatophagoides* spp. y *Euroglyphus* spp. en la superficie del cuero cabelludo⁷; sin embargo, no se conoce cómo estos contribuyen a la fisiología del folículo piloso pero sí se conoce que pueden generar tanto respuestas proinflamatorias como inmunosupresoras¹.

Disbiosis y enfermedad

Alopecia areata

Un estudio que determinó el microbioma en pacientes sanos y sujetos con AA encontró los siguientes porcentajes de bacterias a nivel de cuero cabelludo: *Actinobacteria* (56,3% control vs. 57,4% en AA), *Firmicutes* (35,2% control vs. 29,2% en AA), *Propionibacterium* (45,6% control vs. 55,1% en AA), *Staphylococcus* (32,6% control vs. 27,4% en AA)⁶. Algunos pacientes con AA pueden presentar sobrecolonización con *P. acnes*¹. Por otro lado, la diversidad alfa fue mayor en el subgrupo de pacientes con AA en donde se encontró una disminución de *S. epidermidis*, sin cambios significativos en *S. aureus*⁶. No se encontró diferencias en el ratio *S. epidermidis*/*S. aureus*, un aumento del ratio *P. acnes*/*S. epidermidis* y *P. acnes*/*S. aureus*⁶. Es posible que los superantígenos, proteasas, toxinas del *S. aureus* e interacciones directas entre las células inmunitarias y las bacterias puedan contribuir a la inflamación y alteración de la función de barrera afectando el área del folículo piloso⁷.

Se han observado cambios en la composición del microbioma en diversos compartimentos cutáneos. En la epidermis las proporciones según un estudio fueron: *Actinobacteria* (22,4% control vs. 33,3% AA) y *Bacteroidetes* (9,9% control vs. 20,1% AA). En la dermis los valores fueron: *Actinobacteria* (11,3% control vs. 6,1% AA), *Proteobacteria*

(8,1% control vs. 14,9% AA) y *Bacteroidetes* (4,0% control vs. 14,2% AA) (fig. 2). Por otro lado, a nivel de la hipodermis en pacientes con AA se observó un aumento de la proporción de *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* y *Firmicutes* en comparación con los sujetos controles. Finalmente, en los pacientes con AA se detectó la presencia de *Prevotella copri* en todos los compartimentos analizados así como la presencia de *Akkermansia muciniphila* (<1,5% de la población total) en los subcompartimentos, principalmente en la hipodermis⁶.

Existen controversias respecto a la asociación de infección por *Helicobacter pylori* y AA, con evidencias de coexistencia de este organismo con diversas condiciones autoinmunes. Adicionalmente se evidenció la cura de AA posterior a tratamiento antibiótico de infección por *H. pylori*, aunque el mecanismo exacto no ha sido descubierto⁹.

Se han asociado algunos agentes virales con este subtipo de alopecia, como por ejemplo gripe porcina (durante los brotes en 2009-2010), infección por influenza y EBV (mononucleosis infecciosa). El rol del citomegalovirus es controvertido^{7,9}. Skinner et al. encontraron secuencias de ADN de citomegalovirus en tejido folicular de pacientes con AA. Finalmente existe una posible conexión con la colonización por *Alternaria* spp. y el desarrollo de AA, siendo positivo en el 20% de los cultivos vs. el 13,3% de los controles⁷.

No es solo el microbioma cutáneo el asociado con AA, sino también el microbioma intestinal. Se evidencia un aumento de la permeabilidad intestinal por disbiosis y/o inflamación las cuales pueden ser factores estresantes sobre el sistema inmune en individuos genéticamente susceptibles. Este proceso de disbiosis lleva a una menor producción de ácidos grasos de cadena corta resultado de una ingesta inadecuada de fibras en las «dietas occidentales», lo que altera la barrera intestinal y afecta las células T reguladoras colónicas las cuales son importantes reguladores del sistema inmune⁷. En estos pacientes se encontró una presencia enriquecida de *Holdemania filiformis*, *Erysipelotrichaceae*, *Lachnospiraceae*, *Parabacteroides johnsonii*, *Clostridiales vadin grupo BB60*, *Bacteroides eggerthii* y *Parabacteroides*

Composición Bacteriana en Pacientes con AA vs Controles

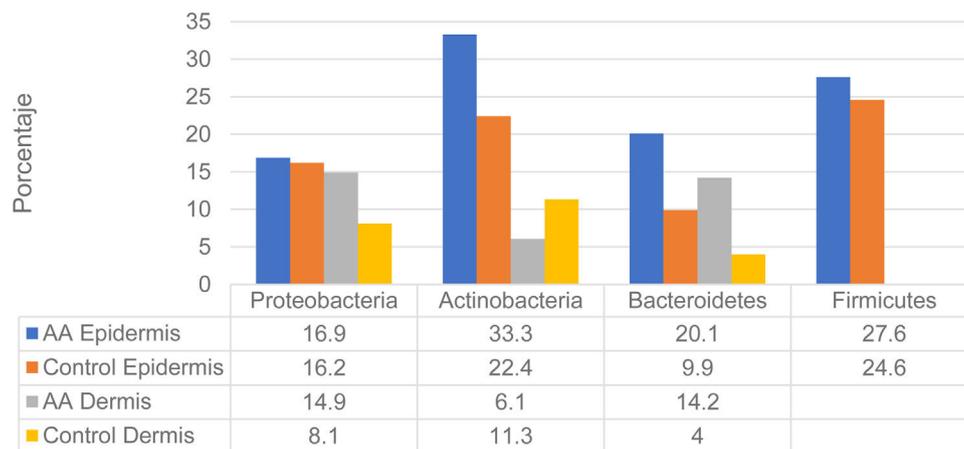


Figura 2 Composición bacteriana en pacientes con AA vs. controles.

Fuente: Pinto et al.⁶.

distasonis; en este mismo estudio también se encontró que estos biomarcadores bacterianos se asociaban con la presencia de AA¹⁰. Finalmente, Nair et al. demostraron la necesidad de *Lactobacillus* spp. a nivel intestinal para la inducción de AA¹¹.

Alopecia androgenética (AGA)

Hay evidencia de que existe una microinflamación en el tercio superior del folículo piloso con presencia de múltiples organismos. A este nivel se encuentran bacterias del género *Cutibacterium* spp. (58% AGA vs. 12% de controles) que secretan porfirinas las cuales estimulan la activación de complemento; además se observa mejoría después de la aplicación de agentes antimicrobianos, sugiriendo un posible rol con la microflora del cuero cabelludo⁷.

Se ha sugerido población aumentada de *P. acnes* en unidades foliculares miniaturizadas de pacientes con AGA¹. Se demostró que en el cuero cabelludo sin enfermedad las especies del phylum *Actinobacteria*, *Firmicutes* y *Proteobacteria* representaban un 98%, dato que también se presentaba en pacientes con AGA. A nivel de géneros, el *Propionibacterium* (79%) y *Staphylococcus* (12%) representaron el 90% de la microflora en voluntarios sanos. En los sujetos con AGA el *Propionibacterium* (76,5%) y *Staphylococcus* (14%) también representaron el 90% de la flora microbiana. La especie *Stenotrophomonas geniculate* se presentaba de forma aumentada en pacientes de AGA, al mismo tiempo que un ratio *C. acnes*/*S. epidermidis* mayor en comparación con sujetos control¹².

Se realizó un estudio en hombres con alopecia grado III-IV (Escala de Hamilton-Norwood) y mujeres con alopecia grado II (Escala de Ludwig)¹². Estos pacientes no se realizaron tratamientos como permanentes o tintes en 2 meses previos al estudio, no utilizaron champú anticaída, no recibieron antifúngicos orales/tópicos en un periodo de un mes previo y no tenían historia de enfermedades del cuero cabelludo como

pediculosis, foliculitis o AA. Se establecieron dos grupos: el grupo con alopecia y el grupo control. De manera global se encontró una mayor tasa de colonización en el grupo de AGA (60%) en comparación con el grupo control (40%). Las especies encontradas a nivel del vértice craneal de los pacientes control pertenecían al grupo *Ascomycota* en un 73,16%, *Basidiomycota* en un 24,94%, *Zygomycota* en un 0,49% y otras especies en un 1,41%. En este mismo grupo (control) en la región occipital se encontraron los grupos *Ascomycota* en un 63,78%, *Basidiomycota* en un 34,37%, *Zygomycota* en un 0,62% y otras especies en un 1,23%. Por otro lado, en el grupo con AGA, a nivel del vértice se encontraron especies de *Ascomycota* en un 35,58%, *Basidiomycota* en un 61,03%, *Zygomycota* en un 0,40% y otras especies en un 2,99%. En este mismo grupo (AGA) a nivel occipital se encontró predominio de *Ascomycota* en un 41,18%, *Basidiomycota* en un 54,21%, *Zygomycota* en un 1,87% y otras categorías en un 2,74% (fig. 3). La carga de *Malassezia* a nivel del vértice en el grupo con alopecia fue significativamente mayor y sin diferencia a nivel occipital en comparación con el grupo control. En el grupo con alopecia la carga fue superior a nivel del vértice en comparación con la región occipital. En el grupo control no se encontró diferencia significativa entre las dos áreas¹². Se halló abundancia tanto de las especies *M. restricta* como *M. globosa*¹. Por otro lado, en un estudio diverso se encontraron resultados contradictorios al evidenciar una menor proporción de *M. globosa* y *M. restricta* (56% control vs. 52% AGA)⁸. Por otro lado, algunos autores han postulado el rol de *Demodex* en AGA y dermatitis seborreica¹.

Alopecia cicatricial

Existe un debate sobre si la superinfección bacteriana masiva está asociada con algunas alopecias cicatriciales (p. ej., foliculitis decalvante) o está involucrada en un mecanismo patogénico primario o secundario a cambios inflamatorios que causan la disbiosis en los folículos pilosos.

Composición Micótica en Pacientes con AGA vs Controles

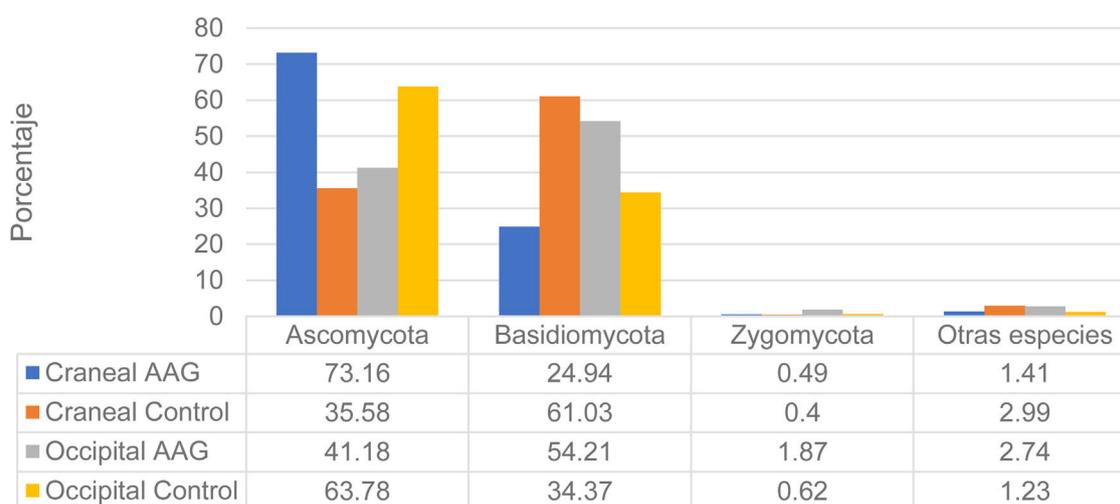


Figura 3 Composición micótica en pacientes con AGA vs. controles.

Fuente: Huang et al.¹².

El hecho de que la monoterapia con antibióticos es usualmente ineficaz y que existe mejor respuesta hacia los retinoides no descarta que una disbiosis pueda desencadenar una foliculitis neutrofílica (p. ej., queratinocitos que secretan citoquinas y quimiocinas atrayentes de neutrófilos)¹. El soporte hacia una etiología infecciosa es la presencia de *S. aureus* en cultivos de estas lesiones y una respuesta temporal al tratamiento antibiótico⁷.

En un estudio español en pacientes con patrón típico neutrofílico de foliculitis decalvante (FD) se demostró la presencia de *Staphylococcus* en el 25,9% de los casos en las biopsias foliculares de zonas afectadas por la enfermedad en comparación con el 6,6% de los folículos sanos. Una observación adicional es que el *S. aureus* juega un papel oportunista en lugar de un rol patogénico específico en la FD, ya que algunos sujetos sufren de enfermedad activa en ausencia de niveles significativos, sobre todo en formas liquenoides de la enfermedad, y por otro lado se demostró que estas cepas no son más virulentas que las presentes en la población general; es por esto que se plantea la hipótesis de una vulnerabilidad inmunológica o alteración en la estructura folicular que influye en la susceptibilidad a este tipo de alopecia cicatricial. Estos hallazgos han sido un punto contradictorio respecto a las teorías anteriores sobre el desarrollo de la FD¹³.

Por otro lado, se evidenció que en el 80% de los pacientes había presencia de *S. aureus* a nivel de piel tanto lesional superficial como no lesional y también se demostró su localización a nivel subepidérmico, siendo la única bacteria que se ha demostrado en más de dos tercios de los pacientes con FD. Esta invasión por esta bacteria oportunista implica una alteración en la integridad de la barrera epidérmica, como se ha mencionado anteriormente. En este mismo estudio se evidenció que el tratamiento con antibióticos en pacientes con FD no restauró por completo la flora, lo que sugiere que existe una persistencia en el defecto de barrera epidérmica¹⁴.

Finalmente se evidencia la presencia de estructuras similares a biofilms de *C. acnes* en muestras de biopsias^{7,14}. Estos biofilms inicialmente pueden ser no patogénicos, luego pueden extenderse y transformarse en variantes patogénicas causando inflamación además de proveer protección y estabilidad^{7,14,15}. El tratamiento antibiótico puede eliminar las bacterias liberadas de los biofilms y aliviar los síntomas, pero al persistir células bacterianas en estas estructuras pueden formar un nido para la infección crónica⁷.

La FD se ha clasificado como una alopecia cicatricial de predominio neutrofílico en el pasado; sin embargo, se propone un espectro amplio de la enfermedad con posibles hallazgos liquenoides (FDLPPPS)¹³. Se han observado cambios dinámicos en la tricoscopia de un cambio fenotípico FD hacia liquen plano pilar (LPP) en el tiempo y presencia de lesiones pustulares en esta variante de alopecia liquenoide^{13,15}. Entre los mecanismos propuestos se encuentran el fenómeno de Koebner sobre lesiones de inflamación crónica de FD, lesiones de LPP no identificadas con infección secundaria o puede ser la manifestación fenotípica de una vía común en donde la disbiosis microbiana puede causar daño folicular o señales de estrés que propagan la respuesta inflamatoria con posible exposición de autoantígenos que llevan a respuestas inmunitarias anormales¹⁵.

En los resultados del estudio se observó que los pacientes con esta variante (FDLPPPS) mostraron niveles disminuidos de *S. aureus* en comparación con la variante típica de FD (niveles de *S. aureus* superiores al 20% del total de la composición bacteriana folicular total en FD versus menos del 20% en pacientes con FDLPPPS), siendo estos sensibles a la oxacilina y con ausencia de los genes *mecA* y Leucocidina de Pantón-Valentine (PLV). Se propone que en la variante típica de FD con predominio de infiltrado neutrofílico la presencia de *Staphylococcus* fue el mejor marcador microbiológico para su diferenciación con su variante FDLPPS. Esto sugiere un manejo terapéutico con antibióticos en los pacientes con los estadios más agudos y con predominio neutrofílico en comparación con el manejo que se le puede dar a la variante FDLPPPS, en donde los fármacos antiinflamatorios pueden ser la primera opción terapéutica¹³.

Avances terapéuticos

Trasplantes fecales

Se han reportado 3 casos de pacientes masculinos con AA con crecimiento folicular con respuesta mantenida posterior a trasplantes de microbiota intestinal que apoyan la teoría del papel del microbioma intestinal en su inducción^{7,16,17}. De estos casos, 2 de ellos corresponden al patrón de AA universal^{7,16}. El primer paciente es un adulto de 38 años con AA refractaria a esteroides intralesionales que reportó un crecimiento a nivel de brazos y cabeza (incluyendo cara) documentado en la cita de seguimiento posterior a 8 semanas, con respuesta persistente posterior a los 3 años. El segundo caso es un paciente de 20 años con enfermedad de Crohn ileocólica severa e historia adicional de AA de 2 años de evolución (resistente a corticosteroides intralesionales/tópicos, ácido esteárico y tratamientos láser) que recibió tratamiento para sus episodios recurrentes de diarrea por *Clostridium difficile* y en quien se reportó respuesta de mejoría en el score SALT, pasando de un S4b previo al tratamiento (95-99% caída capilar) a un S2 (25-49% caída capilar) postratamiento¹⁶. Por último se reportó un tercer caso, el de un paciente de 86 años con historia de diarrea no infecciosa asociada a disbiosis intestinal que también reportó crecimiento de cabello en la zona afectada de su cuero cabelludo y cambio de coloración de blanquecinos a color negro de algunos cabellos residuales sin recibir tratamiento para su condición capilar y con una respuesta mantenida¹⁷.

Uso de posbióticos

El tratamiento con el plasma rico en plaquetas es un tratamiento utilizado para diversos tipos de alopecia; sin embargo, este tiene sus limitaciones, entre las cuales se encuentra la ausencia de una concentración estandarizada de plaquetas y su variación en la manufactura. Se han creado ciertos péptidos bioactivos a través de técnicas de biotecnología modernas que simulan la actividad de los factores de crecimiento plaquetarios con una efectividad similar y pueden ser usados de forma tópica y en un futuro posiblemente de manera lesional¹⁸.

Con las teorías de alteración del microbioma asociadas a trastornos de pérdida capilar, particularmente la AA, se ha sugerido un posible papel terapéutico a los metabolitos

microbianos denominados posbióticos. Se realizó un estudio aleatorizado doble ciego con 160 participantes con AA (score SALT S2-S5) y edades de 18 a 60 años en el cual se asignó un grupo placebo y otro grupo recibió un preparado con planaricina A [Pln A], *Lactobacillus kunkei* y extractos de la flor de la planta *Tropaeolum majus*. Ambos grupos tenían características demográficas similares e historia de enfermedad resistente a tratamientos tópicos, sistémicos o fototerapia; adicionalmente los sujetos no recibieron tratamientos un año previo a su inclusión en el estudio. Se evidenció una regresión completa de la enfermedad en el 47,50% de los sujetos, regresión parcial en el 13,75% y un 6,25% de los sujetos no presentaron respuesta. En contraste, solo un 5% de los controles presentaron resolución completa¹⁸.

Un número grande de péptidos biomiméticos se han desarrollado con el fin de superar las limitaciones del plasma rico en plaquetas. Se ha descrito que las cadenas cortas de 10-15 aminoácidos actúan similarmente a los factores de crecimiento naturales al simular su estructura, su actividad o ambas. Estos péptidos poseen mayor estabilidad, especificidad, son menos costosos que el plasma rico en plaquetas y pueden ser incluidos fácilmente en las formulaciones tópicas¹⁸.

En otro estudio se investigó el efecto de los probióticos para generar ácidos grasos de cadena corta, en particular el butirato. El tratamiento de 16 semanas no revirtió la AA crónica pero aumentó el ratio Tregs/CD4+ (15% en grupo tratado vs. 12% en controles) a nivel de los nodos linfáticos cutáneos¹¹.

Otros posibles futuros tratamientos

En modelos murinos se evaluaron los efectos a largo plazo de la discontinuación de la finasterida sobre la microbiota, evaluando una muestra de heces posterior a un mes de su discontinuación. Los resultados no demostraron diferencias entre la diversidad alfa; sin embargo, el phylum *Firmicutes* mostró una disminución en comparación con los niveles basales a diferencia de los *Bacteroidetes*, que sufrieron un aumento. En los controles las familias *Bacteroidaceae* y *Prevotellaceae* fueron las más abundantes, seguidas de *Lactobacillaceae*, *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae*. A nivel de géneros, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Lactobacillus*, *Oscillospira*, *Lachnospira*, *Ruminococcus* y *Coprococcus* fueron los más representativos. El género *Oscillospira* y *Lachnospira* estaban significativamente disminuidos en el grupo con ausencia de tratamiento con finasterida. Como última observación, en el grupo de finasterida se encontró una cantidad aumentada del phylum *Bacteroidetes* y familia *Prevotellaceae* sugiriendo que la exposición a finasterida puede afectar la composición de la microbiota intestinal¹⁹.

Una posible diana terapéutica es el receptor GPR43/41 en el tratamiento de trastornos inmunes; aunque esto todavía no está claro, se ha observado inflamación exacerbada o persistente en modelos murinos (deficientes de GPR43) de colitis, artritis y asma indicando la influencia de este receptor en agravar la enfermedad inflamatoria. Se ha propuesto que el propionato a nivel intestinal puede llevar a la estimulación de receptores de GPR43/41 o GPR 43/109 que induce más células T reguladoras que pueden ejercer un papel protector a nivel de folículos pilosos de un ataque inmunológico. En un estudio piloto se observó un recrecimiento de cabello en 5/5

ratones después del tratamiento posterior a 11 semanas con propionato versus ningún modelo murino en el grupo control. Finalmente se analizaron las diferencias en los diferenciales celulares después de 4 semanas adicionales con tratamiento y se encontró un importante aumento del ratio Treg/CD4+ en comparación con el grupo control. Por otro lado, los autores intentaron repetir el estudio pero no pudieron reproducir los mismos efectos positivos sobre el crecimiento capilar. Por último, no fue posible prevenir la aparición de las manifestaciones de la enfermedad con el tratamiento profiláctico¹¹.

Se sugiere que los polifenoles y terpenos tienen un efecto positivo sobre las vías celulares del crecimiento folicular, intensifican la proliferación de las células en las papilas dérmicas y aumentan las concentraciones de factor de crecimiento como el IGF-1 y VEGF que reduce el estrés oxidativo y mejora el crecimiento capilar⁸.

En un estudio con 12 pacientes con AGA de 40-65 años con estadio III-IV en la escala de Hamilton-Norwood, estos pacientes no usaron antibióticos en los últimos 30 días previos al estudio, sin historia de probióticos en los últimos 15 días, con 48 h desde el último lavado, sin tratamientos antitumorales, inmunosupresores o radioterapia en los últimos 3 meses, sin datos de terapia tópica/hormonal que afecte el crecimiento capilar en los últimos 3 meses, sin uso de minoxidil o finasterida en los 6 meses previos al inicio del estudio y sin historia de otras enfermedades dermatológicas progresivas o inflamatorias a nivel de cuero cabelludo (psoriasis, dermatitis seborreica, eritema severo, excoiación severa, quemaduras solares severas, etc.). En estos pacientes se utilizó el fototricograma para la evaluación en los días 0 y 84 valorando principalmente el estadio III de la escala de Hamilton-Norwood. A estos pacientes se les aplicó el extracto de *Lindera strychnifolia* al 1% versus placebo con aplicación 2 veces al día durante 84 días dividiendo el cuero cabelludo en 2 zonas (zona con tratamiento y zona placebo). Los resultados demostraron que el extracto no afectó la diversidad alfa pero que sí logró mantener la biodiversidad de bacterias. Además se reportó una disminución significativa de *C. acnes* (disminución del 15%), aumento de *S. epidermidis* (33%) y disminución del ratio *C. acnes/S. epidermidis* en un 37,8%. Los extractos de *Lindera strychnifolia* lograron restablecer las poblaciones fúngicas a la «normalidad», especialmente los del phylum *Basidiomycota* y los 3 géneros fúngicos *Walleimia*, *Eurotium* y *Malassezia*. Por otro lado, se evidenció un aumento en la abundancia de *Malassezia* (incremento del 3%) con la restauración de la proporción de *M. restricta* a los valores del grupo sano. Además se observó una disminución de *Eurotium* y *Walleimia*. Finalmente se demostró un crecimiento significativo en el número capilar que alcanzó un 7%⁸.

Discusión

El microbioma cutáneo es un sistema microbiológico complejo con múltiples interacciones que pueden llevar a alteraciones tanto en la homeostasis local como en sitios distantes. Esto puede conducir a procesos patológicos como la disfunción de las células inmunitarias que además pueden comportar cambios en unidades funcionales como el folículo piloso. Es así como este sistema puede asociarse con proce-

Tabla 1 Conocimientos actuales y futuras líneas de investigación

Publicaciones	Autores
Conocimientos actuales	
Efectos dietéticos e influencias en microbioma	Borde et al., 2018 Polak-Witka et al., 2019
Trasplantes fecales	Rebello et al., 2017 Xie et al., 2019
Perfil de microbiota en tratamiento con finasterida	Diviccaro et al., 2018
Receptor GPR43/41 como diana terapéutica	Maslowski et al., 2009 Borde et al., 2018
Polifenos y terpenos	Shin et al., 2016 Filaire et al., 2020
Uso de extractos de <i>Lindera strychnifolia</i> en AGA	Filaire et al., 2020
Biomarcadores en AA	Moreno-Arrones et al., 2019
Uso de antimicrobianos en AGA	Mahe et al., 2000 Polak-Witka et al., 2019
Composición de microbiota en AGA	Mahe et al., 2000 Ho et al., 2019 Huang et al., 2019 Lousada et al., 2020
Composición de microbiota en AA	Skinner et al., 1995 Offidani et al., 2000 Rudnicka et al., 2012 Hisham Diab Gaber et al., 2015 Mohan et al., 2015 Geoghegan et al., 2018 Borde et al., 2018 Pinto et al., 2019 Lousada et al., 2020
Rol de <i>Lactobacillus</i> en inflamación folicular	Ark et al., 2010
<i>Helicobacter pylori</i> en AA	Tosti et al., 1997 Campuzano et al., 2011
Uso de posbióticos en AA	Simakou et al., 2018
Probióticos y ácidos grasos de cadena corta	Rinaldi et al., 2020 Smith et al., 2013 Arpaia et al., 2013 Furusawa et al., 2013 Borde et al., 2018
Futuras líneas de investigación	
Estudios controlados y aleatorizados de los descubrimientos anteriores	
Rol de los cambios dietéticos sobre la composición del microbioma y terapéutica	
Mayor caracterización de los cambios a nivel del microbioma y rol patológico	
Investigación sobre el uso de probióticos y posbióticos como opción terapéutica	
Efectos adversos de los tratamientos experimentales	
Investigación sobre el efecto de tratamientos convencionales y sus cambios en la microbiota	
Uso de biomarcadores y medicina de precisión	
Dianas terapéuticas moleculares y celulares	
Rol del microbioma intestinal y sus implicaciones	
Uso de trasplantes fecales como alternativa terapéutica	
Estudios comparativos de costo-efectividad con tratamientos actuales.	

de inflamación como la AA o alteraciones en el ciclo folicular como la AGA. Se han descrito múltiples cambios en la composición de especies a nivel superficial o de cuero cabelludo, tanto bacterianas como fúngicas, en estas dos entidades patológicas; sin embargo, todavía no existen asociaciones de certeza absoluta y el poco conocimiento del

microbioma folicular complica más este escenario. Es necesario la mejor caracterización del perfil microbiológico para una mejor comprensión de su posible rol en la patogénesis de la enfermedad, por lo que este todavía es un campo de investigación bastante amplio con posibles implicaciones terapéuticas.

En los perfiles descritos anteriormente se puede mencionar la importancia de los cambios en los géneros de especies bacterianas asociados a AA y los casos que han sufrido regresión posterior al uso de posbióticos o productos bacterianos como forma terapéutica asociada a terapias convencionales como el plasma rico en plaquetas. Adicionalmente se puede pensar que otras terapias usuales como el uso de corticosteroides puede alterar este porcentaje microbiano además de ejercer un papel inmunomodulador creando más interrogantes sobre su papel modificador o incitador de la enfermedad. Por otro lado, se han documentado casos de resolución posterior al uso de trasplantes de materia fecal, lo que abre la posibilidad de una diana terapéutica al modificar la microbiota intestinal; sin embargo, estos hallazgos solo han sido vistos en una poca cantidad de pacientes y se deben realizar mayores estudios para valorar tanto su efectividad como sus posibles efectos adversos. Finalmente, cabe destacar la poca cantidad de estudios en esta nueva rama del microbioma como un papel clave en la patología de algunas enfermedades y que se conocen más detalles sobre su rol en enfermedades inflamatorias como la dermatitis atópica y la psoriasis. Es por lo anterior que los autores instan a valorar esta nueva línea de investigación como una posible vía hacia nuevas dianas terapéuticas relacionadas con la modificación del microbioma intestinal o cutáneo con tratamientos farmacológicos localizados, sistémicos, dietas terapéuticas o uso de organismos vivos como es el caso de los probióticos (tabla 1).

Conflicto de intereses

Los autores reportan que no presentan conflictos de interés.

Bibliografía

- Lousada M, Lachnit T, Edelkamp J, Rouillé T, Ajdic D, Uchida Y, et al. Exploring the human hair follicle microbiome. *Br J Dermatol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/BJD.19461>.
- Migacz-Gruszka K, Branicki W, Obtulowicz A, Pirowska M, Gruszka K, Wojas-Pelc A. What's new in the pathophysiology of alopecia areata? The possible contribution of skin and gut microbiome in the pathogenesis of alopecia – Big opportunities, big challenges, and novel perspectives. *Int J Trichology*. 2019;11:185–8, <http://dx.doi.org/10.4103/ijtr.ijtr.76.19>.
- Broadley D, McElwee K. A “hair-raising” history of alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2020;29:208–22, <http://dx.doi.org/10.1111/exd.14073>.
- Luu M, Steinhoff U, Visekruna A. Functional heterogeneity of gut-resident regulatory T cells. *Clin Transl Immunology*. 2017;6:e156, <http://dx.doi.org/10.1038/cti.2017.39>.
- Pratt C, King L, Messenger A, Christiano A, Sundberg J. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17011, <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.11>.
- Pinto D, Sorbellini E, Marzani B, Rucco M, Giuliani G, Rinaldi F. Scalp bacterial shift in alopecia areata. *PLoS One*. 2019;14:e0215206, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0215206>.
- Polak-Witka K, Rudnicka L, Blume-Peytavi U, Vogt A. The role of the microbiome in scalp hair follicle biology and disease. *Exp Dermatol*. 2019;29:286–94, <http://dx.doi.org/10.1111/exd.13935>.
- Filaire E, Dreux A, Boutot C, Volat F, Ranouille E, Demangeon J, et al. Androgenetic alopecia: microbiota landscape and role of *Lindera strychnifolia* roots extract as a natural solution for hair loss. *Sofw J*. 2020;5:16–22.
- Simakou T, Butcher J, Reid S, Henriquez F. Alopecia areata: A multifactorial autoimmune condition. *J Autoimmun*. 2019;98: 74–85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2018.12.001>.
- Moreno-Arrones O, Serrano-Villar S, Perez-Brocal V, Saceda-Corralo D, Morales-Raya C, Rodrigues-Barata R, et al. Analysis of the gut microbiota in alopecia areata: identification of bacterial biomarkers. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;34:400–5, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15885>.
- Borde A, Åstrand A. Alopecia areata and the gut—the link opens up for novel therapeutic interventions. *Expert Opin Ther Targets*. 2018;22:503–11, <http://dx.doi.org/10.1080/14728222.2018.1481504>.
- Huang J, Ran Y, Pradhan S, Yan W, Dai Y. Investigation on microecology of hair root fungi in androgenetic alopecia patients. *Mycopathologia*. 2019;184:505–15, <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-019-00345-8>.
- Matard B, Donay J, Resche-Rigon M, Tristan A, Farhi D, Rousseau C, et al. Folliculitis decalvans is characterized by a persistent, abnormal subepidermal microbiota. *Exp Dermatol*. 2020;29:295–8, <http://dx.doi.org/10.1111/exd.13916>.
- Yip L, Barrett T, Harries M. Folliculitis decalvans and lichen planopilaris phenotypic spectrum: a case series of biphasic clinical presentation and theories on pathogenesis. *Clin Exp Dermatol*. 2019;45:63–72, <http://dx.doi.org/10.1111/ced.13989>.
- Moreno-Arrones O, Campo R, Saceda-Corralo D, Jimenez-Cauhe J, Ponce-Alonso M, Serrano-Villar S, et al. Folliculitis decalvans microbiological signature is specific for disease clinical phenotype. *J Am Acad Dermatol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.10.073>.
- Rebello D, Wang E, Yen E, Lio P, Kelly C. Hair growth in two alopecia patients after fecal microbiota transplant. *ACG Case Rep J*. 2017;4:e107, <http://dx.doi.org/10.14309/crj.2017.107>.
- Xie W, Yang X, Xia H, Wu L, He X. Hair regrowth following fecal microbiota transplantation in an elderly patient with alopecia areata: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases*. 2019;7:3074–81, <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v7.i19.3074>.
- Rinaldi F, Trink A, Pinto D. Efficacy of postbiotics in a PRP-like cosmetic product for the treatment of alopecia area Celsi: a randomized double-blinded parallel-group study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10:483–93, <http://dx.doi.org/10.1007/s13555-020-00369-9>.
- Diviccaro S, Giatti S, Borgo F, Barcella M, Borghi E, Trejo J, et al. Treatment of male rats with finasteride, an inhibitor of 5alpha-reductase enzyme, induces long-lasting effects on depressive-like behavior, hippocampal neurogenesis, neuroinflammation and gut microbiota composition. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;99:206–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.09.021>.