

Alopecia y microbiota



María Martínez Villaescusa
WOMDERM.
Clínica Eguren Dermatología y Estética. Madrid.



Ángel Aguado García
WOMDERM.
Unidad de Tricología. Belaneve Clinics. Alicante.

EJE INTESTINO-PIEL-FOLÍCULO PILOSO

El estudio de la microbiota se ha convertido en un campo de conocimiento apasionante. La microbiota y sus alteraciones se van relacionando progresivamente con mayor número de enfermedades, y esto, en el caso de la dermatología, no es una excepción.

La *microbiota* hace referencia al conjunto de microorganismos vivos, no solo bacterias, que residen en un nicho ecológico determinado. Cuando nos referimos también a sus genes y metabolitos, hablamos entonces de *microbioma*.

Los microbiomas del aparato digestivo y la piel son de los más estudiados. Tanto la piel como el intestino son órganos inmunitarios y neuroendocrinos activos y complejos, que están expuestos al entorno exterior y albergan microbiomas de gran complejidad en su estructura y acciones.

La piel y el sistema digestivo deben funcionar adecuadamente para permitir que los microorganismos mantengan la homeostasis y sobrevivan.

En nuestro intestino, estos microorganismos desempeñan, entre otras funciones, un papel activo en

la digestión, la síntesis de nutrientes, la función de barrera y la inmunidad. La microbiota ayuda a regular los mecanismos inmunitarios del hospedador a través de una interacción entre los microbios y las células del sistema inmunitario, lo que influye en la homeostasis y la inflamación. Los microorganismos afectan a la respuesta inmunitaria, al controlar el entorno inflamatorio local, cuyo desequilibrio puede dar lugar a trastornos inflamatorios crónicos.

La alteración o desequilibrio en la composición del microbioma se conoce como *disbiosis*¹. La disbiosis y la interrupción de la integridad intestinal pueden tener un impacto significativo en la homeostasis general de órganos a distancia, como la piel, y se han asociado a múltiples afecciones cutáneas y, entre todas ellas, también a la alopecia. Esta relación conocida como *eje intestino-piel* tiene un carácter bidireccional, ya que, de igual manera, cuando se altera la barrera cutánea, se producen alteraciones intestinales. El microbioma intestinal interactúa con la piel, en gran medida, para controlar la inflamación sistémica y local a través de la interacción con el sistema inmunitario. Si bien la mayoría de evidencia y artículos² hacen referencia a la microbiota cutánea

y a las enfermedades inflamatorias de la piel, cada vez son más las investigaciones que han puesto el foco en el papel de la microbiota no solo estrictamente cutánea, sino también folicular e intestinal.

Los cambios en el microbioma del folículo descritos en algunas enfermedades inflamatorias de la piel sugieren un vínculo entre su desarrollo o perpetuación y la presencia de esta disbiosis. El infundíbulo del folículo piloso es un área de intensas interacciones inmunitarias, pero las regiones más internas del bulbo representan un nicho de inmunoprivilegio. El mantenimiento de este privilegio inmunitario parece esencial para el crecimiento y la regeneración del pelo, y su pérdida conduce a situaciones inflamatorias que caracterizan a enfermedades como la *alopecia areata* y las alopecias cicatriciales primarias.

La investigación actual se centra en gran medida en las aberraciones inmunitarias. Sin embargo, los estudios sugieren que los estímulos externos y las interacciones a través del epitelio folicular pueden tener efectos importantes en el sistema inmunitario local, la homeostasis y el ciclo capilar³.

No sería posible entender la biología del cuero cabelludo y la capilar con respecto al microbioma sin conocer la comunidad microbiana tanto del cuero cabelludo como del folículo piloso. Son dos zonas con microambientes únicos, cuyas características pueden afectar a su colonización por determinados microorganismos. En comparación con la epidermis, el folículo piloso presenta mayor humedad, menor acidez y disminución de los niveles de exposición a los rayos ultravioleta. Además, es relativamente anóxico, pudiendo favorecer el crecimiento de microbios anaeróbicos. Desde una perspectiva inmunitaria, el folículo piloso es único, en el sentido de que el componente superficial del folículo piloso está densamente infiltrado con células inmunitarias, como las células dendríticas y las células CD4+, mientras que los niveles más profundos, desde la protuberancia y hacia abajo, se consideran inmunoprivilegiados. A esta profundidad, los queratinocitos producen inmunoinhibidores, y se plantea la hipótesis de que los cambios microbianos en estos niveles más profundos del folículo piloso pueden alterar el sistema inmunitario folicular, con-

tribuyendo en última instancia a los cambios patológicos en el crecimiento del pelo. A diferencia de los cultivos mediante hisopos de la piel que se pueden utilizar para analizar el microbioma de la superficie del cuero cabelludo, acceder al microbioma dentro del folículo piloso requeriría una toma de muestra de la zona folicular o, a efectos prácticos, una biopsia⁴.

Los mecanismos exactos mediante los cuales la microbiota cutánea puede influir en la alopecia aún no se comprenden completamente. Sin embargo, se han propuesto varias hipótesis. Por un parte, se cree que la disbiosis cutánea podría desencadenar una respuesta inflamatoria localizada, contribuyendo así al daño del folículo piloso y al desarrollo de la alopecia. Además, algunos microorganismos específicos podrían producir metabolitos que afectan negativamente al ciclo de crecimiento del pelo.

En cuanto al otro extremo del eje —el intestino—, los antibióticos, los prebióticos, los probióticos, los estilos de vida, las dietas y las enfermedades pueden influir en el microbioma intestinal. Además, pueden ocurrir cambios en las principales cepas de este microbioma intestinal a medida que los seres humanos envejecemos⁵.

En el campo de la tricología, la evidencia científica es aún escasa en este aspecto y se ha investigado principalmente en un tipo concreto de alopecia: la *alopecia areata*.

Sabemos que la microbiota intestinal puede tener efectos inmunomoduladores en afecciones autoinmunes. En el caso de la *alopecia areata*, su relación, entre muchos otros trastornos, con enfermedades inflamatorias intestinales, y también con la infección por *Helicobacter pylori* y el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado o SIBO (del inglés, *small intestinal bacterial overgrowth*) —a menudo, como consecuencia del tratamiento de la primera⁶— parece cada vez más clara.

Una de las primeras publicaciones fue en forma de casos clínicos de pacientes con *alopecia areata* universal en los que se consiguió repoblación sin recibir tratamiento convencional para su *alopecia areata* después de someterse a un trasplante de microbiota intestinal.

En los casos publicados, los trasplantes se realizaron para el tratamiento de patología gastrointestinal concomitante, en forma de infecciones recurrentes por *Clostridioides difficile* (anteriormente, denominada *Clostridium difficile*), siendo la mejoría de la alopecia coexistente un efecto secundario positivo inesperado⁷.

En la alopecia androgénica, también empiezan a aparecer algunos estudios. Parece que existe una diferencia entre la comunidad microbiana en los folículos miniaturizados en relación con los folículos no miniaturizados⁸. No obstante, los estudios cuentan con un pequeño número de pacientes y hacen referencia, principalmente, a la microbiota cutánea.

Sin embargo, la cantidad de literatura sobre el síndrome del ovario poliquístico (SOP), el síndrome metabólico y su relación con la microbiota intestinal es mayor y, quizás, en nuestra opinión, se podrían intentar extrapolar algunos de estos datos a los casos de alopecia androgénica femenina.

El reconocimiento de que la interacción entre la alopecia y la microbiota tanto cutánea como digestiva puede tener implicaciones clínicas y terapéuticas podría suponer abrir nuevas vías para el desarrollo de tratamientos dirigidos a modular la microbiota cutánea e intestinal con el fin de prevenir y tratar la alopecia.

Estas estrategias podrían incluir el uso de probióticos, prebióticos, simbióticos o posbióticos tanto orales como tópicos. Además, el análisis de la microbiota podría proporcionar biomarcadores útiles para la predicción del riesgo de alopecia o la monitorización de la respuesta al tratamiento.

Como contrapunto, existe actualmente una clara limitación en cuanto a la cantidad y calidad de la evidencia disponible. Este campo de estudio todavía requiere más investigación y estudios de alta calidad con poblaciones de participantes más grandes.

OPCIONES DE TRATAMIENTO Y PERSPECTIVAS FUTURAS

El campo de la investigación sobre el uso de probióticos en dermatología está claramente en creci-

miento, y es cada vez mayor la evidencia de su utilidad en algunas de las enfermedades inflamatorias cutáneas más prevalentes. Sin embargo, en el campo de la tricología, actualmente, apenas disponemos de ensayos clínicos en humanos.

Como ya hemos comentado anteriormente, existen datos sobre la posible asociación de las alteraciones del microbioma del cuero cabelludo, del folículo piloso y el microbioma intestinal y varios tipos de alopecia y de que, como parte del tratamiento de estas, existiría potencial en el uso de intervenciones dirigidas a tratar las alteraciones de esos microbiomas, como, por ejemplo, mediante los trasplantes fecales y el uso de probióticos, siendo esta última estrategia la más accesible por motivos obvios⁹.

Existen estudios en animales que encontraron que la suplementación con *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* H61 se asocia a una reducción de la pérdida de pelo en ratones respecto al control. Aquí, los autores sugieren un posible efecto inmunomodulador de la cepa, ya que se encontró que el grupo con probiótico producía más citocinas asociadas a los linfocitos T cooperadores T_H1 (interleucina 12 [IL-12] e interferón gamma) que el grupo de control¹⁰.

Otro estudio —de nuevo, en ratones—, mostró que la suplementación con el probiótico *Lactobacillus reuteri* dio lugar a un aumento del número de pelos en la fase anágena o de crecimiento, así como a un aumento de los folículos pilosos. Además, hubo un mayor recuento de sebocitos, un mayor índice de proliferación de sebocitos y un pH del tejido más ácido, en comparación con los ratones del grupo de control. Estos cambios se asociaron a una mejora del crecimiento y el brillo del pelo, que describen como efecto *glow*. Los autores sugieren un efecto antiinflamatorio, ya que se encontró que *L. reuteri* regula al alza la citocina antiinflamatoria IL-10, y a la baja la citocina inflamatoria IL-17¹¹.

Se ha demostrado que el consumo de prebióticos a través de la dieta y suplementos es uno de los mayores moduladores de la microbiota y de la producción de ácidos grasos de cadena corta antiinflamatorios, y existe un interés creciente en utilizar enfoques dietéticos para modular la composición y la función metabólica de las comunidades micro-

bianas que colonizan el tracto gastrointestinal para mejorar la salud y prevenir o tratar enfermedades. Una estrategia dietética para modular la microbiota es el consumo de fibra dietética y prebióticos que pueden ser metabolizados por microbios en el tracto gastrointestinal. Las enzimas alimentarias humanas no son capaces de digerir la mayoría de los carbohidratos complejos y los polisacáridos vegetales. En cambio, estos polisacáridos son metabolizados por microbios que generan ácidos grasos de cadena corta (SCFA; del inglés, *short-chain fatty acids*), como el acetato, el propionato y el butirato¹². El uso de probióticos como estos ácidos de cadena corta —especialmente, el butirato— podría comportar grandes beneficios en el abordaje de enfermedades dermatológicas inflamatorias y podría tener en un futuro evidencia en el abordaje de algunas alopecias. Existen algunos estudios con el uso de propionato en modelos animales de *alopecia areata*, no concluyentes¹³.

En cuanto a los probióticos, la oferta actual en el mercado es enorme y para multitud de aplicaciones; sin embargo, para el campo de la tricología en concreto, no lo es tanto.

El microbioma intestinal puede influir en la absorción de nutrientes y se plantea la hipótesis de que revertir la disbiosis intestinal puede conducir a una mejor absorción de nutrientes, como los SCFA y la vitamina D¹⁴, que podrían afectar al crecimiento del pelo. Hay compuestos probióticos que publicitan su uso para el tratamiento de la alopecia, y basan sus reclamos en la presencia de cepas bacterianas capaces de mejorar la absorción de biotina a través de la mejora de la disbiosis intestinal.

Por otra parte, actualmente, existen ensayos clínicos que pretenden demostrar la eficacia de un preparado probiótico como tratamiento coadyuvante en casos de *alopecia areata*.

CONCLUSIONES

La microbiota de la piel, del folículo piloso y del intestino parecen participar en la fisiopatología de varias formas de alopecia. Hay evidencia de que las intervenciones dirigidas a la disbiosis pueden tener po-

tencial en el tratamiento y el manejo de la alopecia. Está claro que se necesitan más estudios para establecer una conexión directa y aclarar los efectos específicos de estas intervenciones. Sin embargo, siempre podemos actuar mejorando nuestros hábitos, nutrición y estilo de vida con el fin de disminuir la inflamación sistémica y mejorar nuestro microbioma y sistema inmune, lo cual, según todo apunta, tendrá un impacto positivo en nuestra salud en general.

BIBLIOGRAFÍA

1. Patel KV, Farrant P, Sanderson JD, Irving PM. Hair loss in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19(8):1753-63.
2. Mahmud MR, Akter S, Tamanna SK, Mazumder L, Esti IZ, Banerjee S, et al. Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases. *Gut Microbes.* 2022;14(1):2096995.
3. Constantinou A, Kanti V, Polak-Witka K, Blume-Peytavi U, Spyrou GM, Vogt A. The potential relevance of the microbiome to hair physiology and regeneration: the emerging role of metagenomics. *Biomedicines.* 2021;26(9(3)):236.
4. Lousada MB, Lachnit T, Edelkamp J, Rouillé T, Ajdic D, Uchida Y, et al. Exploring the human hair follicle microbiome. *Br J Dermatol.* 2021;184(5):802-15.
5. Tojo R, Suárez A, Clemente MG, De los Reyes-Gavilán CG, Margolles A, Gueimonde M, et al. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(41):15163-76.
6. Sánchez-Pellicer P, Navarro-Moratalla L, Núñez-Delegido E, Agüera-Santos J, Navarro-López V. How our microbiome influences the pathogenesis of alopecia areata. *Genes (Basel).* 2022;13(10):1860.
7. Rebello D, Wang E, Yen E, Lio PA, Kelly CR. Hair growth in two alopecia patients after fecal microbiota transplant. *ACG Case Rep J.* 2017;4:e107.
8. Ho BSY, Ho EXP, Chu CW, Ramasamy S, Bigliardi-Qi M, Florez de Sessions P, et al. Microbiome in the hair follicle of androgenetic alopecia patients. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216330.
9. Carrington AE, Maloh J, Nong Y, Agbai ON, Bodemer AA, Sivamani RK. The gut and skin microbiome in alopecia: associations and interventions. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2023;16(10):59-64.
10. Kimoto-Nira H, Suzuki C, Kobayashi M, Sasaki K, Kurisaki JI, Mizumachi K. Anti-ageing effect of a lactococcal strain: analysis using senescence-accelerated mice. *Br J Nutr.* 2007;98(6):1178-86.
11. Levkovich T, Poutahidis T, Smillie C, Varian BJ, Ibrahim YM, Lakritz JR, et al. Probiotic bacteria induce a 'glow of health'. *PLoS One.* 2013;8(1):e53867.
12. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2017;8(2):172-84.
13. Coppola S, Avagliano C, Sacchi A, Laneri S, Calignano A, Voto L, et al. Potential clinical applications of the postbiotic butyrate in human skin diseases. *Molecules.* 2022;27(6):1849.
14. Thompson JM, Mirza MA, Park MK, Qureshi AA, Cho E. The role of micronutrients in alopecia areata: a review. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(5):663-79.