



Universidad de Belgrano

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Estudio del microbioma de la piel y los nuevos cosméticos formulados a partir de probióticos, prebióticos y postbióticos.

Alumna: Luciana Lacquaniti

Tutor: Marisa Marta Rodriguez

Matricula:140402690

Carrera: Farmacia

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Agradecimientos	3
Abreviaturas	4
1.Resumen	5
2.Introducción	6
3.Objetivos	7
3.1.Objetivo general	7
3.2.Objetivos específicos	7
4.Marco teórico	8
4.1.Microbioma de la piel.	8
4.1.1.La piel y su microbioma.	8
4.1.2.Composición microbiana.	9
4.1.3.Variabilidad inter e intraindividual.	11
4.1.3.1 Variabilidad intraindividual.	12
4.1.3.2 Variabilidad interindividual.	13
4.1.4.Función del microbioma de la piel en la salud del hospedador.	14
4.1.5.Influencia del microbioma en el desarrollo de patologías de la piel.	16
4.2Cosméticos: definiciones, regulación e influencia en el microbioma de la piel .	17
4.2.1.Definición de cosméticos.	17
4.2.2.Límites microbianos.	17
4.2.3.Conservantes antimicrobianos permitidos.	18
4.2.4.Antecedentes de la microbiología en cosmética.	19
4.3. Compuestos pre, pro y postbióticos: definiciones y generalidades.	20
4.3.1.Probióticos.	20
4.3.1.1. Definición y usos.	20
4.3.1.2. Liofilización de probióticos.	22
4.3.1.3. Microencapsulación de probióticos.	23
4.3.2.Postbióticos.	23
4.3.3.Prebióticos.	24
4.3.4.Simbióticos.	25
4.3.5.Regulación de productos pro, pre y postbióticos en Argentina y en el mundo.	25
4.3.6.Utilización en productos para el cuidado de la piel.	27
5.Materiales y métodos	29
6.Resultados	30
6.1.Tablas	30
6.2.Gráficos	36
7.Discusión	38
8.Conclusiones	41
9.Referencias bibliográficas	43

Agradecimientos

A mi familia, mamá, papá y hermanos, por su amor y apoyo incondicional durante todos los años de carrera y en especial en este último tramo. Gracias por acompañarme en todo momento, por su paciencia, y por motivarme a nunca bajar los brazos para lograr mis objetivos. Este logro es también de ustedes.

A todas mis amigas y amigos de la facultad, y próximamente colegas. Gracias por haber hecho los años de estudio más lindos y divertidos.

A mi amiga Abril quién siempre estuvo dispuesta a ayudarme y responder la infinidad de consultas a lo largo de estos meses.

A mi tutora Marisa que me guío en el desarrollo de la tesina.

Abreviaturas

AMPs : Antimicrobial peptides (*péptidos antimicrobianos*)

ANMAT : Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología médica

BLIS : Bacteriocin-like inhibitory substances

CFCS: Cell-free culture supernatant (sobrenadante de cultivo libre de células)

FOS : Fructooligosacáridos

GOS : Galactooligosacáridos

ICCR : International Cooperation of Cosmetic Regulation

ISAPP : International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics

PAMP : Pathogen Associated Molecular Patterns (*patrón molecular asociado a patógenos*)

PCR : Polymerase chain reaction (*Reacción en cadena de la polimerasa*)

PRR : Pattern Recognition Receptor (*patrón de reconocimiento de patrones*)

TLR: Toll-like receptor (receptores tipo Toll)

1. Resumen

En los últimos años el estudio del microbioma humano ha tomado una gran importancia en el campo de la ciencia. Antiguamente las bacterias en contacto con el organismo solo eran de interés debido a su posibilidad de provocar enfermedades. Actualmente, se sabe que la microbiota presente en los diferentes sitios del cuerpo tiene un rol sumamente importante en la salud del huésped y se encuentra en constante interacción con el mismo.

El interés por el microbioma de la piel, es hoy uno de los principales focos de estudio de las industrias cosméticas y dermatológicas. A raíz de esto se han estudiado y desarrollado productos con componentes que interactúan con él, con el objetivo de generar un beneficio para la piel. Entre ellos se destacan aquellos productos formulados con prebióticos, probióticos y postbióticos, habitualmente conocidos por ser utilizados en productos alimenticios.

En este trabajo se recopilaron ensayos in vitro e in vivo realizados con formulaciones tópicas conteniendo prebióticos, probióticos y postbióticos con el fin de evaluar los beneficios reales que aportan a la piel. A su vez, se analizaron 23 productos cosméticos presentes en el mercado, que incluyen estos compuestos dentro de sus componentes.

Se concluyó que las formulaciones tópicas con prebióticos, probióticos y postbióticos son eficaces para la modulación del microbioma de la piel y para la mejora de la salud y estética de la misma. Por lo cual, los productos cosméticos formulados con aquellos compuestos podrían ofrecer un beneficio real para la piel del consumidor. Sin embargo, se encontraron errores en las publicidades y etiquetas de aquellos productos que podrían considerarse en cierto punto, un engaño al consumidor. Para evitar ello se concluyó que es necesario el establecimiento de regulaciones claras y específicas para estos nuevos cosméticos.

Palabras clave: microbioma, piel, prebióticos, probióticos, postbióticos, cosméticos.

2.Introducción

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano y a su vez se caracteriza por encontrarse permanentemente expuesta al medio externo, actuando como una importante defensa contra agentes extraños , entre ellos microorganismos potencialmente patógenos. Sin embargo, no todos los microorganismos que están en contacto con ella causan daño. Se calcula que la piel posee una microbiota de alrededor de 10^2 a 10^6 células/cm², estas comunidades de microorganismos son necesarias para mantener un equilibrado y saludable microbioma.

El microbioma de la piel incluye al genoma colectivo de microorganismos presentes en ella y todo el ecosistema que los rodea, incluidas las moléculas que estos organismos producen. Este microbioma puede verse afectado por factores tanto endógenos y exógenos que contribuyen a la variación de la composición del mismo.

En los últimos años el estudio del microbioma de la piel ha sido de gran interés para las industrias cosméticas, entendiendo como nueva estrategia la de desarrollar productos que sean lo más amigables posibles con este, buscando contribuir a su equilibrio para conseguir los beneficios estéticos deseados. Este objetivo ha llevado a la preferencia de compuestos de origen biológico provenientes de bacterias, hongos y de origen vegetal. Surge, una nueva línea de investigación motivada por los beneficios obtenidos en la industria alimenticia, la cual hace años incorpora en algunos de sus productos los llamados, prebióticos, probióticos y postbióticos, destacados por sus beneficios sobre la microbiota intestinal. Estos términos a pesar de que se refieren a compuestos sumamente diferentes suelen confundirse y utilizarse indistintamente de forma equivocada, sin embargo tienen en común que todos trabajan sobre el microbioma.

Este trabajo pretende analizar bajo un punto de vista crítico los nuevos cosméticos cuya formulación poseen estos compuestos, evaluando los beneficios reales que aportan sobre el microbioma de la piel.

3.Objetivos

3.1.Objetivo general

- Evaluar el impacto que tienen en el microbioma de la piel los cosméticos formulados con probióticos, prebióticos y postbióticos.

3.2.Objetivos específicos

- Identificar ventajas y desventajas frente a otros cosméticos usualmente utilizados.
- Comparar sus componentes haciendo hincapié en los activos que trabajan sobre el microbioma y los conservantes antimicrobianos que estos poseen.
- Determinar si la incorporación de estos componentes debería tener una regulación especial.
- Determinar si aportan un beneficio real o simplemente es una nueva estrategia de marketing utilizada por parte de las industrias cosméticas.

4.Marco teórico

4.1.Microbioma de la piel

4.1.1.La piel y su microbioma.

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano y dentro de sus funciones primordiales se encuentra la de funcionar como una barrera física e inmunológica que nos protege de agentes externos potencialmente nocivos como pueden ser microorganismos patógenos, rayos uv y sustancias tóxicas.

La piel consta de tres capas con características diferentes, epidermis, dermis y la hipodermis o tejido subcutáneo. Las primeras dos son de gran importancia para estudiar el microbioma de la piel.

La epidermis es la capa más externa, un epitelio plano estratificado, que se compone por sus células principales llamadas queratinocitos, que representan por lo menos el 80% de las células presentes. Los queratinocitos se originan en la capa basal de la epidermis y luego migran hacia la superficie, produciéndose la queratinización, un proceso de diferenciación que consta de una fase sintética en la cual la célula sintetiza queratina y una fase degradante en la cual se pierden los orgánulos dando lugar a una célula aplanada y anucleada llamada corneocito.[1][2] El conjunto de aquellas células muertas forman el estrato córneo implicado en la protección mecánica y en evitar la pérdida de agua.

Los queratinocitos poseen receptores que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) e inician una respuesta inmune. Es así como logra discriminar entre aquellos microorganismos inofensivos o patógenos.[3]

La epidermis a su vez cuenta con otros tipos de células entre ellas: los melanocitos, células dendríticas que se encargan de la síntesis de melanina; células de Merkel, mecanoreceptores que en ciertas zonas de la piel como las yemas de los dedos se encuentran en grandes cantidades aportando una mayor sensibilidad; y por último células Langerhans, provienen de la médula ósea y forman parte del sistema inmunitario cutáneo, actúan como células presentadoras de antígenos a los linfocitos T.

La dermis por su parte, está formada principalmente por fibras de colágeno que otorgan dureza y resistencia, y fibras elásticas que le confiere a la piel su elasticidad. Se caracteriza por la presencia de apéndices epidérmicos e invaginaciones incluidas las glándulas

sudoríparas, glándulas sebáceas y folículos pilosos.[1] Los mismos tienen cierta implicancia en la creación de nichos distintos para el favorecimiento del crecimiento microbiano.

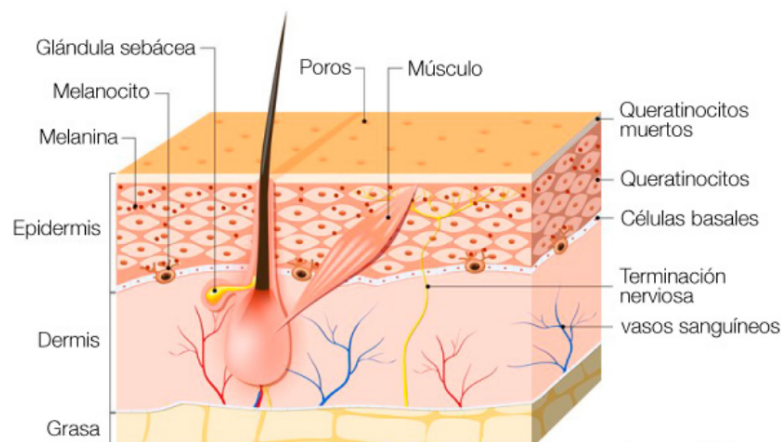


Figura 1: estructura de la piel

(Imagen recuperada de <https://www.medtip.lat/el-cuerpo-humano/tres-capas-de-la-piel/>)

La piel al igual que otras partes del cuerpo humano se encuentra colonizada por múltiples microorganismos formando, junto con su ecosistema, el llamado microbioma de la piel.

El término microbioma hace referencia a una comunidad de microorganismos, incluidos bacterias, virus, hongos, sus respectivos genomas y metabolitos, presentes en un ambiente particular. Estos se encuentran en continua interacción entre sí y con el medio que los rodea. Este concepto difiere del conocido término microbiota, el cual se refiere a los microorganismos de un ecosistema sin considerar su teatro de actividad. Los microorganismos que componen la microbiota pueden ser estudiados de forma individual sin considerarlos como un todo. El microbioma, en cambio, involucra a su entorno incluidas las moléculas que son producidas por los microorganismos en cuestión, entre ellas sus bacteriocinas, toxinas, moléculas señalizadoras y elementos genéticos móviles. Es decir, su estudio comprende a todos los miembros que lo forman.[4] El microbioma de la piel cumple un rol fundamental en la función protectora de la misma. Los nichos de la piel con sus diferencias físicas y químicas favorecen a la colonización de microorganismos simbióticos. Muchos de ellos nos protegen contra la invasión de otros microorganismos potencialmente patógenos. Un desequilibrio en el microbioma puede contribuir al desarrollo de patologías cutáneas.

4.1.2.Composición microbiana

Desde el momento en que nacemos nuestra piel comienza a colonizarse por diferentes microorganismos. La población microbiana supera ampliamente a las células humanas obteniendo cantidades de microorganismos que van de 10^2 a 10^6 células/cm² .

Los microorganismos que colonizan la piel se clasifican principalmente en dos grupos: residentes o transitorios. Los microorganismos transitorios son aquellos que no son permanentes en la superficie de la piel, sino que son el resultado del contacto con el medio ambiente.[5] No se establecen de forma permanente en la superficie de la piel, pero pueden persistir durante horas o días, Se transfieren de superficies o incluso pueden ser transferidos de individuo a individuo o en el mismo hospedador desde otras partes de nuestro cuerpo diferentes a la piel. Generalmente, no son patógenas en condiciones normales: con una higiene adecuada, una respuesta inmunitaria normal y una función de barrera cutánea preservada. La conocida bacteria *Escherichia coli*, por ejemplo, es un bacilo gram negativo que se encuentra presente de forma abundante en nuestro intestino, la misma ocasionalmente podría encontrarse contaminando nuestras manos, la vulva u otras partes del cuerpo humano.

La caracterización de los microorganismos basada en cultivos de la microbiota se encontraba sesgada a aquellos que fueran fácil de cultivar en condiciones estándar de laboratorio. Estas técnicas tradicionales consisten en la identificación fenotípica a través de su morfología, desarrollo , propiedades bioquímicas y metabólicas. La caracterización por medio de técnicas moleculares en cambio, permitió revelar una mayor diversidad de especies.[6] Estas consisten por ejemplo en la identificación a través de la utilización de genes dianas como lo es el ARNr 16s, esta secuencia se encuentra presente en todas las bacterias y actúa como un marcador por presentar un alto grado de conservación. Sin embargo, en ciertas ocasiones la homología genética existente en ciertos géneros precisan la utilización de otros genes dianas para la determinación de la especie.[7]

La técnica incluye tres etapas: la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), determinación de la secuencia de nucleótidos del amplicón, y análisis de la secuencia comparándolas con bases de datos.

La caracterización de microorganismos presentes en el cuerpo humano tuvo un gran avance tras el desarrollo del Proyecto de Microbioma Humano (HMP) lanzado en 2007 por NIH. El objetivo del mismo se centró en estudiar y caracterizar el microbioma humano del individuo sano y analizar su rol tanto en la salud como en el desarrollo de patologías. Las muestras fueron tomadas de diferentes sitios del cuerpo (oral, nasal, vaginal, intestinal y

cutáneo) y se utilizó la información que aporta el ARNr 16s codificado por las bacterias para lograr la identificación de las mismas.[8]

Los microorganismos residentes o permanentes, permanecen de forma constante colonizando nuestra piel y no suelen ser eliminados durante la higiene diaria. A pesar de que se encontraron 19 filos de bacterias en la piel, se destacan por su predominancia cuatro filos principales: *Actinobacteria* (ej: *Cutibacterium* o *Propionibacterium*, *Corynebacterium*), Firmicutes (ej: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Lactobacillus*), Proteobacteria (ej: *Nitrosomonas*) y Bacteroidetes.[9] A menudo se consideran comensales y mutualistas, lo que significa que no son dañinas y pueden representar un beneficio para el huésped. Sin embargo, algunas de ellas tienen un gran potencial patógeno, principalmente las del grupo Acinetobacter, como *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* y *Pseudomonas spp.*

Las bacterias residentes son esenciales para el cuidado y salud de la piel, tienen un rol importante en la inhibición de patógenos, modulación de la respuesta inmune y el mantenimiento de la función de barrera de la piel. Sus mecanismos contra las bacterias patógenas incluyen el bloqueo de posibles sitios de unión, formación de ácido, y hasta la producción de péptidos antimicrobianos.[10]

Muchas de estas bacterias residentes son consideradas patógenos oportunistas, normalmente no causan ningún daño al individuo, pero ante ciertas ocasiones en las que el sistema inmune del hospedador se encuentra debilitado pueden volverse patogénicos.

A pesar de que las bacterias representan la mayor parte de la microbiota de la piel, se pueden encontrar otros microorganismos como hongos, virus y parásitos. Las especies fúngicas suelen tener preferencia por sitios de la piel cálidos y húmedos. Se encontraron en la piel géneros como *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* y *Malassezia spp.* siendo este último el género más predominante y presente en la mayoría de los sitios de la piel, encontrándose en cantidades significativamente altas en las zonas sebáceas. En cuanto a la microbiota normal parasitaria se destacan los ácaros *Demodex folliculorum* y *D. brevis*.

La composición microbiana varía sitio a sitio de la piel, estas diferencias están influenciadas por factores como la producción de sebo, humedad, oclusión, exposición a la luz y contaminantes ambientales.[5] La piel ofrece nichos que favorecen a la colonización y supervivencia de los microorganismos. El microbioma de la piel a su vez, experimenta cambios a lo largo de la vida del ser humano.

4.1.3. Variabilidad inter e intraindividual

La piel habitualmente se encuentra colonizada por los géneros *Cutibacterium*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Malassezia*, su presencia es tal que pueden encontrarse en cantidades que superan a la mitad de la microbiota de una piel sana. Los hábitats de la piel tienden a ser muy diferentes entre segmentos corporales o estructuras anatómicas. Se observan diferencias entre personas e incluso en el propio individuo.

4.1.3.1 Variabilidad intraindividual

Las variaciones de microbioma en un mismo individuo están asociadas a las diferencias que existen entre las diferentes partes del cuerpo. La composición se ve afectada por factores como la humedad, pH, disponibilidad de nutrientes, exposición a la luz, oxígeno, presencia de vello, entre muchos otros.

Las condiciones del entorno favorecen a la colonización y desarrollo de diferentes especies de microorganismos, es así como microorganismos lipofílicos como *Cutibacterium spp.* y *Malassezia spp.* son los organismos más abundantes en los sitios sebáceos. Predominan por ejemplo en zonas como la frente, la glabella, el pliegue retroauricular, pliegue alar, conducto auditivo externo, la espalda y el cuero cabelludo. Las glándulas sebáceas presentes en la dermis media, habitualmente conectadas al folículo piloso, secretan una sustancia rica en lípidos llamada sebo, el cual cumple la función de lubricar y proteger a la piel. Las zonas sebáceas se caracterizan por ser relativamente anóxicas lo que favorece al desarrollo de anaerobios facultativos.[3] Se observa que la diversidad de microorganismos en estas zonas es baja lo que puede deberse a la dificultad de tolerar aquellas condiciones medioambientales. *Cutibacterium acnes*, por ejemplo, cuenta con la capacidad de aprovechar como fuente de nutrientes los lípidos del sebo.

En los sitios más húmedos se observan como géneros predominantes *Corynebacterium spp.* y *Staphylococcus spp.* Se encuentran por ejemplo en el ombligo, la axila, la región inguinal, espacio interdigital y la fosa poplíteica. Las zonas más secas como el antebrazo, glúteos y algunas partes de la mano, albergan diversas poblaciones bacterianas.[3][11] Estos sitios suelen ser menos estables en cuanto a su composición, se observa presencia de diversos géneros de bacterias: *Streptococcus spp.*; *Staphylococcus spp.*; *Corynebacterium spp.*; *Propionibacterium spp.*

A diferencia de las poblaciones bacterianas, la variabilidad de los géneros fungi es de menor grado.[9] Se observa una composición similar a lo largo de todo el cuerpo a excepción de los pies que suelen ser colonizados por poblaciones más diversas.

Sitios Secos	Sitios Húmedos	Sitios Sebáceos	Pies
Bacteria			
<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Corynebacterium tuberculostearicum</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Corynebacterium tuberculostearicum</i>
<i>Corynebacterium tuberculostearicum</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Corynebacterium tuberculostearicum</i>	<i>Staphylococcus warneri</i>
<i>Streptococcus oralis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i>	<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Corynebacterium simulans</i>	<i>Staphylococcus capitis</i>
<i>Streptococcus sanguinis</i>	<i>Corynebacterium fastidiosum</i>	<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Corynebacterium afermentans</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Micrococcus luteus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Corynebacterium aurimucosum</i>	<i>Corynebacterium afermentans</i>
<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Enhydrobacter aerosaccus</i>	<i>Corynebacterium kroppenstedtii</i>	<i>Corynebacterium simulans</i>
<i>Veillonella parvula</i>	<i>Corynebacterium simulans</i>	<i>Corynebacterium amycolatum</i>	<i>Corynebacterium resistens</i>
Eukarya			
<i>Malassezia restricta</i>	<i>Malassezia globosa</i>	<i>Malassezia restricta</i>	<i>Malassezia restricta</i>
<i>Malassezia globosa</i>	<i>Malassezia restricta</i>	<i>Malassezia globosa</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>
<i>Aspergillus tubingensis</i>	<i>Tilletia walkeri</i>	<i>Malassezia sympodialis</i>	<i>Malassezia globosa</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Malassezia sympodialis</i>	<i>Aureoumbra lagunensis</i>	<i>Pyramimonas parkeae</i>
<i>Zymoseptoria tritici</i>	<i>Pyramimonas parkeae</i>	<i>Tilletia walkeri</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>
<i>Malassezia sympodialis</i>	<i>Parachlorella kessleri</i>	<i>Pycnococcus provasolii</i>	<i>Parachlorella kessleri</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>	<i>Aspergillus tubingensis</i>	<i>Gracilaria tenuistipitata</i>	<i>Aspergillus tubingensis</i>
<i>Pyramimonas parkeae</i>	<i>Zymoseptoria tritici</i>	<i>Pyramimonas parkeae</i>	<i>Zymoseptoria tritici</i>
<i>Nannizzia nana</i>	<i>Nephroselmis olivacea</i>	<i>Parachlorella kessleri</i>	<i>Gracilaria tenuistipitata</i>
<i>Parachlorella kessleri</i>	<i>Cyanophora paradoxa</i>	<i>Leucocytosoon majoris</i>	<i>Nephroselmis olivacea</i>

Tabla 1: Principales especies microbianas presentes en diferentes sitios de la piel [11].

4.1.3.2 Variabilidad interindividual

Las diferencias entre individuos están asociadas a diversos factores tanto propios del huésped, como la edad y sexo, así como también muchos otros factores ambientales como la ocupación, el uso de antibióticos, uso de cosméticos y productos de higiene.

Se sabe que en el útero la piel del feto es estéril, y la misma comienza a colonizarse inmediatamente desde el nacimiento. Desde aquella instancia se observan las primeras diferencias asociadas a la forma de parto. Los bebés que nacen por parto natural experimentan su primer contacto con microorganismos en el canal vaginal y en algunos casos del tracto gastrointestinal, suelen colonizarse con bacterias pertenecientes a los géneros como *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Escherichia*, *Shigella* y *Bifidobacterium*. Mientras que por lo contrario aquellos que lo hagan por cesárea tendrán su primer contacto con los microorganismos del ambiente exterior, generalmente bacterias de los géneros *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*, los mismos habitualmente se encuentran colonizando la piel humana. [5] [12]

Los primeros años de vida son vitales para la maduración del sistema inmune del niño. Existe una teoría llamada la “hipótesis de la higiene” que sostiene entre otros puntos, que los ambientes extremadamente limpios durante el período posnatal no brindan la suficiente exposición a microorganismos necesaria para el desarrollo del sistema inmune.

Se demostró que los liposacáridos bacterianos son necesarios para estimular y educar al sistema inmunológico. Es así cómo se relaciona esta falta de exposición con el aumento significativo de niños con dermatitis atópica en los países industrializados. Se observó que esta patología predomina más en zonas urbanas que rurales y se asocia con el contacto que tienen los niños de estas últimas con animales, lo cual incrementa la exposición a microorganismos. [13]

Los niños pre pubertad poseen abundancia de poblaciones bacterianas pertenecientes a los filos Firmicutes, Bacteroidetes y Proteobacteria. En la pubertad se observan cambios en la composición asociada a los cambios hormonales. El aumento hormonal induce a su vez un aumento en la producción de sebo, lo cual favorece al crecimiento de bacterias como *Cutibacterium acnes*. Post pubertad se observa una mayor predominancia del filo Actinobacteria siendo los principales géneros *Propionibacterium* y *Corynebacterium*. [11]

En los adultos jóvenes la composición microbiana suele permanecer estable a lo largo del tiempo. Comienzan a observarse cambios atribuidos al envejecimiento de la piel, la cual se encuentra menos hidratada, menos elástica, más permeable y eso lleva a ser más susceptible a posibles infecciones cutáneas. En personas mayores de 65 años se observa un aumento significativo en la prevalencia de colonización por *Pseudomonas aeruginosa*. [5]

La variación interindividual es más baja en los sitios grasos del cuerpo, en los cuales predominan microorganismos estables como *Propionibacterium spp*. La variación entre individuos se adjudica a las especies transitorias. Las manos son zonas que poseen una mayor proporción de microbiota transitoria con respecto a otros sitios, lo que hace que haya una mayor variabilidad en los microorganismos. A su vez, se demostró que las manos de las mujeres suelen estar colonizadas por poblaciones más diversas de microorganismos que los hombres y se adjudica esto como consecuencia de la utilización de múltiples cosméticos y productos de higiene. [3]

4.1.4. Función del microbioma de la piel en la salud del hospedador.

El microbioma de la piel contribuye a la salud del hospedador de diferentes formas en las que se destaca la inhibición de patógenos, la modulación de la respuesta inmune y la mantención de la integridad de la piel.

Los patógenos o potencialmente patógenos pueden ser inhibidos mediante su exclusión a partir de la competencia por sitios de adhesión. *Staphylococcus epidermidis* por ejemplo, ocupa receptores de las células del hospedador que también podrían ser reconocidos por *Staphylococcus aureus*, una bacteria más virulenta.

Por otro lado, la competencia por los nutrientes o incluso la captación de nutrientes esenciales para el desarrollo del patógeno es otro factor que entra en juego.

El mecanismo de inhibición quizás más claro es mediante la producción de metabolitos antimicrobianos. El microorganismo ya mencionado *Staphylococcus epidermidis* tiene la capacidad de producir bacteriocinas que actúan inhibiendo por ejemplo a *Streptococcus* grupo A y *Staphylococcus aureus*. [5] Los AMPs pueden mejorar o actuar de forma sinérgica con el sistema inmune del huésped. La bacteria lipofílica *Cutibacterium acnes* por su parte, produce ácido propiónico y a su vez secreta lipasas capaces de hidrolizar los triglicéridos del sebo, liberando ácidos grasos libres que contribuyen a un pH ácido. Este pH inhibe a patógenos como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*.

Los microorganismos de la piel tienen un rol importante en la modulación de la respuesta inmune, ambos evolucionan a la par y de forma estrecha con el fin de mantener a los microorganismos comensales y evitar la colonización de posibles patógenos.

Los queratinocitos presentes en la epidermis tienen la capacidad de detectar microorganismos mediante el reconocimiento de PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos). a través de PRR (receptores de reconocimiento de patrones) siendo los TLR (receptores tipo Toll) los más estudiados. La unión entre ellos desencadena una respuesta inmune, que da como resultado la secreción de citoquinas y de AMPs (péptidos antimicrobianos) con la capacidad de inactivar rápidamente diversos microorganismos. [3]

Los comensales ayudan a la “educación” del sistema inmune. En la etapa posterior al nacimiento, el sistema inmune inmaduro permite la colonización de microorganismos en ausencia de una respuesta inflamatoria. Aquella tolerancia depende de las células T reguladoras que se infiltran en la piel. Luego de este periodo de tolerancia inicial, la colonización de microorganismos como *S. epidermidis* induce el aumento de IL-1 α que promueve la producción de citoquinas. En condiciones de estado estacionario la inducción de las células T efectoras ocurre en ausencia de la inflamación en un proceso llamado “inmunidad homeostática”, en este proceso los comensales contribuyen a la educación para futuras posibles exposiciones a patógenos. [11]

4.1.5. Influencia del microbioma en el desarrollo de patologías de la piel.

La microbiota de la piel tiene un rol importante para mantener sana a la misma pero a su vez es responsable del desarrollo de diversas enfermedades cutáneas. Alteraciones en la composición producen un desequilibrio que puede llevar a patologías como el acné y la psoriasis. En el pasado las patologías causadas por microorganismos estaban enfocadas

en patógenos individuales, actualmente se evalúa las diferentes comunidades microbianas, su relación entre sí y su interacción con el huésped.[14]

Se comprobó que en varias de las enfermedades cutáneas existentes, se encuentran involucrados ciertos microorganismos, es el caso del acné, la dermatitis seborreica y la dermatitis atópica. En otras patologías como la psoriasis y la rosácea no se ha identificado específicamente un microorganismo causal, pero se han detectado alteraciones en el microbioma que podrían contribuir al desarrollo de las mismas.

La dermatitis seborreica es un trastorno cutáneo que suele afectar al cuero cabelludo. El microorganismo involucrado en esta patología es la *Malassezia spp.*[3] Como se ha descrito anteriormente este microorganismo lipofílico predomina en sitios sebáceos como lo es justamente el cuero cabelludo. Se cree que su patogenia deriva de una respuesta inflamatoria a los ácidos libres producidos, que penetran las capas superiores de la piel. La *Malassezia* sin embargo, es una levadura que se encuentra comúnmente en la piel sana por lo cual por sí sola no es suficiente para causar la patología en cuestión.[15]

Una patología frecuente en los adolescentes es el acné, un trastorno inflamatorio de la unidad pilosebácea, la misma se encuentra asociada a la bacteria *Cutibacterium acnes* (antiguamente llamado *Propionibacterium acnes*), otro microorganismo predominante en los sitios grasos. En los sitios ricos en sebo esta bacteria se encuentra en cantidades que superan el 90% de la microbiota. A pesar de su influencia en esta patología, es también un comensal beneficioso que evita la colonización por parte de patógenos como el *Staphylococcus aureus* a través de la liberación de ácidos grasos libres.[16] Si se compara el microbioma de pacientes sanos y pacientes con la patología no se observa que los niveles de *P. acnes* difieran significativamente. Estudios sugieren que determinadas cepas son las que desempeñan un rol en la enfermedad.[9]

Por su parte, la dermatitis atópica es un trastorno crónico en el cual las bacterias patógenas como *Staphylococcus aureus* se ven favorecidas ante una barrera epidermal disfuncional y desregulación inmune. Los pacientes con esta patología se encuentran colonizados por *S. aureus* tanto en su piel afectada como en la piel no lesionada. Se ha demostrado una correlación entre la abundancia de esta bacteria y la severidad de la enfermedad cutánea.

La rosácea es una enfermedad crónica que causa enrojecimiento de la piel, su causa aún no está establecida, sin embargo, se ha demostrado que aquellos pacientes que sufren la patología poseen una composición diferente de ácidos grasos que aquellos pacientes sanos.[17]. Además, ciertos microorganismos podrían estar involucrados, se encontró que la mayoría de los pacientes con rosácea reaccionan a *Bacillus oleronius* de forma exagerada. Este bacilo vive en el interior de los ácaros *Demodex* los cuales a su vez se observaron en niveles altos en los pacientes con rosácea.[18]

La psoriasis es una patología de la piel que causa picazón, lesiones rojas y parches de piel escamosa plateada. Es considerada una enfermedad autoinmune y puede agravarse por agentes infecciosos. Se cree que es causada principalmente por la activación inapropiada del sistema inmunológico. Se han observado diferencias en el microbioma de los pacientes con psoriasis en comparación con pacientes sanos. Se han detectado niveles más bajos de especies de Actinobacteria y concentraciones altas de especies pertenecientes a filos como Firmicutes, Proteobacteria, Acidobacteria y Streptococcaceae.[19]

4.2 Cosméticos: definiciones, regulación e influencia en el microbioma de la piel .

4.2.1. Definición de cosméticos

Se define como productos cosméticos a aquellas preparaciones constituidas por sustancias naturales, sintéticas o mezcla de ellas, destinadas a higienizar, perfumar, cambiar la apariencia, mantener en buen estado y corregir olores de diversas partes del cuerpo humano. Estas formulaciones no podrán tener actividad terapéutica.[20]

Los productos cosméticos son clasificados en dos grupos: productos grado I y productos grado II. Estos productos difieren en el nivel de exigencias para la comprobación de seguridad, eficacia, modo de uso y restricciones.

Los productos de grado I se caracterizan por tener propiedades básicas o elementales cuya comprobación no es inicialmente necesaria y no requieren informaciones detalladas en cuanto a su modo de uso y restricciones. Dentro de este grupo podemos incluir por ejemplo una crema para el rostro cuya finalidad es la hidratación. Por lo contrario los productos de grado II, poseen indicaciones específicas cuyas características exigen comprobación de seguridad, eficacia, información detallada de su modo de uso, cuidados y restricciones. Un ejemplo de este último sería una crema de rostro antiarrugas.[21]

4.2.2. Límites microbianos

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) establece límites de aceptabilidad microbiana en función del área de aplicación y fase etaria. Dividiendo a los cosméticos en tipo I y tipo II.

Dentro de los productos tipo I se encuentran aquellos destinados para el uso infantil, productos para área ocular y productos que entran en contacto con las mucosas, permiten un recuento de microorganismos de no más de 100 UFC/g o ml.

Por su parte, los productos tipo II que incluyen todos los demás productos permiten un recuento de hasta 1000 UFC/g o ml. En ambos grupos no puede detectarse presencia de *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y coliformes en 1 g o ml del producto. [21]

La contaminación microbiana de un producto cosmético puede derivar de diferentes fuentes, ya sea las materias primas, incluida el agua utilizada, contaminación ambiental del área de fabricación y envasado, equipos de fabricación, personal que lo manipula, entre muchos otros. Los cosméticos suelen ser productos con alto contenido de agua y extractos de origen vegetal, lo que aumenta el riesgo de contaminaciones microbiológicas.

4.2.3. Conservantes antimicrobianos permitidos

Los conservantes antimicrobianos son sustancias o mezcla de ellas que se agregan en este caso a los productos cosméticos con el fin de evitar la contaminación microbiana durante su uso y almacenamiento. De existir, la misma podría ocasionar alteraciones o deterioro en el producto que impliquen un cambio físico, olor, color, separación de fases en las emulsiones o incluso causar un daño en el consumidor.

Los conservadores no deberán ser utilizados para corregir fallas en la elaboración o incumplimiento de las buenas prácticas de fabricación, sino que tendrán como objetivo mantener la calidad del producto durante toda su vida útil. Estos compuestos impiden la multiplicación de microorganismos ya sea por acción microbiostática o microbicida.[22] Los primeros son ingredientes que previenen el crecimiento y reproducción de los microorganismos mientras que los microbicidas actúan matando a los microorganismos. Los principales mecanismos de acción por los cuales ejercen su acción antimicrobiana son: daño de la integridad de la membrana, desnaturalización de proteínas y modificación de grupos funcionales. No todos los conservantes actúan de igual forma frente a los diferentes microorganismos, por ejemplo, un componente puede tener buena actividad frente a bacterias pero no contra hongos y levaduras, o podría existir diferencias en la eficacia frente a bacterias gram positivas y gram negativas.[23]

Un conservante antimicrobiano ideal debería tener un espectro antimicrobiano amplio, no puede generar reacciones de sensibilidad, su estructura química debe ser conocida, tiene que ser compatible con el resto de los ingredientes del cosmético y no le debe modificar las características organolépticas del mismo. Sin embargo, resulta difícil reunir todos los criterios necesarios, habitualmente se suelen combinar más de un conservante con el fin de lograr la protección del producto durante toda su vida útil.[24] La efectividad de los mismos debe ser evaluada en el propio producto cosmético en el cual se incluyen. Se debe considerar que los conservantes antimicrobianos pueden alterar la microflora residente de la piel si se mantienen activos al ser aplicados a la misma.

Tipo de conservante	Ejemplos
Ácidos	Ácido benzoico y sus sales Ácido p-hidroxibenzoico, sus sales y ésteres (parabenos) Ácido dehidroacético y sus sales Ácido sórbico y sus sales Ácido salicílico y sus sales
Alcoholes	Alcohol bencílico Alcohol 2,4 - diclorobencílico
Derivados fenólicos	Fenoxietanol Triclosan
Donadores de formaldehído	Bromonitrodioxano Bromonitropropanodiol Diazolidinil urea Imidazolidinil urea Quaternium 15 DMDM hidantoína.

Tabla 2 Ejemplos de conservantes antimicrobianos usualmente utilizados

4.2.4. Antecedentes de la microbiología en cosmética.

Hace tiempo que los microorganismos son utilizados en cosmética ya que los mismos son ricos en ácidos grasos, polisacáridos, enzimas, péptidos, aminoácidos y vitaminas.

Se observan por ejemplo múltiples productos cosméticos que contienen ácido hialurónico, conocido por sus propiedades reparadoras de la piel y contra el envejecimiento.

Las moléculas obtenidas a partir de microorganismos forman parte de los productos actuando ya sea como principios activos, o con otros fines como pueden ser aromáticos, estabilizantes y como pigmentos. Estos compuestos cuentan con varias ventajas frente a los componentes sintéticos, se destacan por ser económicos en cuanto a su obtención, renovables, biocompatibles y amigables con el medioambiente. Por esta razón son ampliamente elegidos en las formulaciones cosméticas.

A su vez estos ingredientes son utilizados como marketing, cada vez más impuestos por movimientos que incitan al usuario a consumir y utilizar productos cuyos componentes sean de origen natural.

4.3. Compuestos pre, pro y postbióticos: definiciones y generalidades

4.3.1. Probióticos

4.3.1.1. Definición y usos

Se define como probióticos a los microorganismos vivos que al ser administrados en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped.[25] Solo deben considerarse como probióticos a aquellos microorganismos vivos que poseen un efecto beneficioso científicamente demostrado.

Los probióticos se conocen por género, especie, subespecie (si aplica) y cepa. Una designación alfanumérica permite identificar de forma precisa al probiótico junto con la información de sus propiedades, mecanismos y efectos sobre la salud.[26]

Los probióticos más comúnmente estudiados y utilizados hasta el momento son del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, bacterias que habitualmente habitan en nuestro sistema digestivo. Las mismas pueden encontrarse tanto en alimentos fermentados como el yogurt o el queso, o en suplementos dietarios. Se ha estudiado su eficacia en la prevención y tratamiento de diferentes patologías ya sea propias del sistema gastrointestinal o de otros sistemas, entre ellas el tratamiento de alergias, infecciones en las vías respiratorias y enfermedades cutáneas.

A pesar de que los dos géneros nombrados son los más utilizados, en el último tiempo se han estudiado muchos otros que aportan beneficios en la salud del huésped, además cabe destacar que las diferentes especies de un mismo género pueden aportar beneficios diferentes. (tabla 3)

Se comprobó que los probióticos ejercen efectos beneficiosos en el sistema gastrointestinal a través de diferentes mecanismos: disminuyen el pH intestinal, disminuyen la colonización e invasión de microorganismos patógenos y modifican la respuesta inmune del huésped.[27]

La aplicación local de los probióticos ejercen su acción mediante mecanismos similares que incluyen la competencia con los microorganismos patógenos, la producción de sustancias químicas inhibiendo su crecimiento, competencia por los nutrientes, estimulación de la respuesta inmune etc.[28]

La utilización de probióticos en productos tópicos para la piel es de gran interés por las industrias cosméticas. En 2019 el mercado global de productos cosméticos con probióticos

se valoró en USD 252,5 millones y se espera que siga creciendo aún más en los próximos años por lo cual cada vez más industrias se dedican a estudiar aquellos componentes.[29] Sin embargo, se debe tener en cuenta ciertos aspectos que dificultan la implementación de ellos en las formulaciones. Los productos cosméticos aceptan límites totales de microorganismos muchos más bajos de los aceptados para un producto alimenticio. Además, las formulaciones cosméticas poseen en su lista de ingredientes por lo menos uno o más de un conservante antimicrobiano con el fin de evitar posibles contaminaciones. Incorporar microorganismos viables agrega una mayor complejidad al proceso de manufactura y a las condiciones de almacenamiento de los mismos.[14] Los productos probióticos para el cuidado de la piel deberían refrigerarse y en lo posible no contener conservantes antimicrobianos que atenten contra su viabilidad. Además, para que un probiótico sea eficaz, es necesario entre otras cosas demostrar la adhesión de las bacterias a la piel y posterior colonización.[30]

Considerando que muchas veces el beneficio saludable de la bacteria probiótica se encuentra atribuido a un metabolito producido por ella y no por la célula en sí misma, la industria cosmética opta por aprovechar estos componentes. Los probióticos inactivados, sus componentes celulares y metabolitos suelen ser más estables a temperatura ambiente que los microorganismos viables.[31] Se utilizan para dichas formulaciones fermentaciones, filtrados y lisados.

Género	Especie
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. casei</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. paracasei</i> <i>L. salivarius</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. longum</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. infantis</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>S. thermophilus</i>
<i>Bacillus</i>	<i>B. coagulans</i> <i>B. cereus</i>

<i>Staphylococcus</i>	<i>S. epidermidis</i>
-----------------------	-----------------------

Tabla 3 Ejemplos de probióticos comúnmente utilizados

4.3.1.2. Liofilización de probióticos

Los probióticos adicionados a los productos ya sea alimentos, suplementos y cosméticos deben cumplir con el criterio de mantenerse vivos y en las cantidades suficientes para ejercer su acción beneficiosa, durante toda la vida útil del producto. Para lograr esto se utilizan diversas técnicas que aumentan la conservación de los microorganismos.

La liofilización es un proceso que consiste en eliminar el agua presente en una muestra mediante la congelación de la misma y luego la sublimación del hielo, es decir el pasaje del agua en estado sólido al gaseoso, sin pasar por el estado líquido.[32]

El proceso generalmente consiste en tres pasos, el congelamiento, el primer secado mediante sublimación, y el segundo secado en el cual se elimina el disolvente no congelado.[33] Mediante esta técnica se logra que los microorganismos probióticos se mantengan en un estado de latencia, el cual se caracteriza por la ausencia de crecimiento y de reproducción, sin embargo se encuentran disponibles para volverse activos al encontrar las condiciones adecuadas de nutrientes, temperatura, acidez y agua.[34]

Se debe considerar que el proceso de liofilización puede dañar a las células disminuyendo su viabilidad, es por ello que se suelen utilizar sustancias denominadas lioprotectores, como por ejemplo la leche descremada o algunos disacáridos. Una alternativa a la lioprotección es la microencapsulación de los probióticos con sistemas basados en polisacáridos. Además se pueden incluir dentro de los componentes de microencapsulación polisacáridos que funcionen como prebióticos y que permitan formular productos simbióticos.[35]

4.3.1.3. Microencapsulación de probióticos

La microencapsulación es una técnica ampliamente utilizada en la industria farmacéutica, alimenticia y cosmética, debido a los múltiples beneficios que ofrece. Dentro de sus ventajas se destacan, la posibilidad de formular productos de liberación prolongada en el tiempo, productos que se liberen en condiciones concretas por ejemplo un pH específico, mejorar la estabilidad y conservación de ciertos compuestos sensibles a factores externos.

Esta técnica es muy valorada en las industrias que formulan productos con probióticos, las células bacterianas se recubren con materiales que las protegen de condiciones adversas como el pH ácido, choque térmico y agentes antimicrobianos.[36] En la industria alimenticia el principal objetivo de la microencapsulación de probióticos se centra en reducir el daño de

las células en el ambiente ácido del estómago, para así llegar casi intactas al intestino donde ejercen su acción beneficiosa .

La microencapsulación en los productos cosméticos también ofrece múltiples ventajas. Esta técnica protege a las células bacterianas aumentando su supervivencia en las condiciones de almacenado. Además permite la incorporación de agentes antimicrobianos en las formulaciones, importante para mantener la integridad del producto durante toda su vida útil, evitando la proliferación de otros microorganismos.

Existen empresas biotecnológicas dedicadas a ofrecer el servicio de microencapsulación de células vivas, entre ellas probióticos. Las microcápsulas aumentan la supervivencia, permite la liofilización antes de agregar al cosmético y forman centros activos que se liberan al ser frotadas sobre la piel.

4.3.2.Postbióticos

El concepto postbiótico como bien dice su nombre significa “después de la vida”. Cuando usamos este término nos referimos a las “preparaciones de microorganismos inanimados y/o sus componentes que confieren un beneficio para la salud del huésped” (ISAAP 2021).

Pueden tratarse de productos secretados por ellos o liberados tras la lisis celular, entre ellos se incluyen enzimas, péptidos, proteínas de la superficie celular, polisacáridos y ácidos orgánicos. Sin embargo, la definición no incluye metabolitos purificados en ausencia de biomasa celular, por ejemplo, si un producto contiene ácido láctico purificado, se lo nombrará dentro de los ingredientes como “ácido láctico” y no será considerado como un postbiótico. Se debe destacar que los postbióticos no necesariamente deben ser derivados de una bacteria probiótica inactivada y a su vez, un probiótico inactivado no se convierte automáticamente en un postbiótico, ya que no siempre los beneficios aportados por el probiótico se mantienen en sus formas no viables. Se debe demostrar que confieren un beneficio para la salud así como que cumple todos los demás criterios.[37]

Los criterios que se deben cumplir para que una preparación sea considerada como postbiótico incluyen:

- Caracterización e identificación precisa del microorganismo progenitor.
- Descripción del procedimiento de inactivación y de la matriz.
- Evidencia del efecto beneficioso para la salud del huésped.
- Descripción de la preparación.
- Evaluación de la seguridad.

Los mecanismos de acción suelen ser similares a los de las bacterias probióticas, destacándose la modulación de la microbiota residente, mejora en las funciones de la barrera epitelial y modulación de la respuesta inmune.

4.3.3.Prebióticos

A pesar de que muchas veces los términos suelen confundirse o usarse indistintamente de forma equivocada, los prebióticos a diferencia de los probióticos definidos anteriormente, no son organismos vivos, ni tampoco derivan de ellos.

La ISAPP los define como “sustratos utilizados selectivamente por los microorganismos hospedadores que confieren un beneficio para la salud” [38]Esta definición actualizada deja de centrarse únicamente en aquellos administrados de forma oral y que actúan sobre la microbiota intestinal, para incluir a aquellos que son administrados en otras partes del cuerpo como el tracto vaginal y la piel. Además, permite incluir no solo a los carbohidratos comúnmente estudiados y utilizados como la inulina, fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS), sino también a otros sustratos que se ajustan a la definición como los polifenoles y ácidos grasos poliinsaturados. Los compuestos prebióticos suelen encontrarse en alimentos como vegetales, legumbres y cereales.

Estos componentes tienen la función de nutrir selectivamente a probióticos y bacterias beneficiosas residentes del huésped. Bajo este fundamento, los probióticos elegidos correctamente permiten alterar de forma beneficiosa la composición del microbioma.

Es importante destacar que para que un compuesto tenga efecto prebiótico se debe demostrar que el sustrato se utiliza de forma selectiva, aquellos que afectan la composición del microbioma a través de mecanismos que no son selectivos, no deben considerarse como tales.

4.3.4.Simbióticos

La definición antigua de los compuestos simbióticos hace referencia a la mezcla de probióticos y prebióticos que se combinan y complementan unos con otros aportando un beneficio a la salud del huésped. De esta forma, los prebióticos actúan como nutrientes de las bacterias probióticas aumentando su supervivencia.[18] Esta definición no ha sido completamente descartada sino que ha sufrido ciertas modificaciones para incluir

formulaciones que quedaban fuera de la misma. Actualmente se definen como mezclas de microorganismos vivos y sustratos utilizados selectivamente por los microorganismos residentes o aplicados externamente, y que confieren un beneficio para la salud del huésped. Dentro de los simbióticos se definieron dos grupos, los complementarios y simbióticos sinérgicos.

Un simbiótico sinérgico implica que el sustrato fue diseñado para ser utilizado por microorganismos coadministrados los cuales no necesariamente tienen funciones probióticas, pero cuando son administrados con el sustrato adecuado proporcionan un efecto favorable para la salud del huésped. Incluye a su vez a aquellos sustratos que por sí solos no proporcionan beneficios pero sí lo hacen al combinarse con el microorganismo vivo adecuado.

Por otro lado, los simbióticos complementarios son aquellas formulaciones que combinan probióticos y prebióticos, cuyos beneficios han sido demostrados por separado. Su combinación suele aumentar el potencial para optimizar, mantener y restaurar el microbiota de la piel.[39]

4.3.5.Regulación de productos pro, pre y postbióticos en Argentina y en el mundo.

La utilización de probióticos y prebióticos en Argentina se encuentra regulada para la adición en productos alimenticios y suplementos dietarios. El Código Alimentario Argentino (CAA) incorpora los conceptos en 2011 bajo los artículos 1389 para probióticos y 1390 para prebióticos. Aún no se ha definido el concepto de postbióticos a pesar de que en el país se comercializan productos con estos ingredientes declarados.

El artículo 1389 sostiene que los probióticos deberán cumplir con cuatro criterios principales para ser considerados como tales:

- Identificación de la cepa.
- Caracterización “in vitro” e “in vivo”.
- Ensayos “in vitro” e “in vivo” que demuestren el beneficio adjudicado.
- Demostrar la seguridad del mismo.

Para los compuestos prebióticos el artículo 1390 exige los mismos últimos tres criterios, y la identificación del compuesto que incluye su nombre químico, descripción, fuente, pureza y contaminantes.[40]

Actualmente no existe una política a nivel nacional que regule la utilización de estos componentes en productos cosméticos, ni existen guías internacionales para la regulación de los mismos.

A nivel internacional, en 2018 la Cooperación Internacional de regulación de cosméticos (ICCR, *International Cooperation on Cosmetics Regulation*), un grupo conformado por autoridades regulatorias de Brasil, Canadá, Unión Europea, Japón y Estados Unidos, crearon el llamado “Microbiome and Cosmetic JWG”. Este grupo de trabajo tenía tres objetivos principales: describir la terminología que se utiliza en los productos cosméticos que trabajan sobre el microbioma de la piel; resumir los productos y enfoques que se están desarrollando dentro de las jurisdicciones del ICCR y proporcionar una descripción general de los enfoques regulatorios en cada jurisdicción.

En el encuentro anual del ICCR en 2020 finalmente se postuló un reporte detallando el análisis exhaustivo realizado sobre los productos cosméticos con efectos sobre el microbioma de la piel. En él se categorizó a los ingredientes en dos grupos: viables (Probióticos) y no viables (prebióticos y postbióticos). Los tres términos fueron descritos siguiendo las definiciones habitualmente utilizadas, realizando ciertas modificaciones para aplicar los mismos a los productos cosméticos.

Además se llegó a la conclusión que ninguna de las cinco jurisdicciones miembro, ni las 5 jurisdicciones observadoras (Israel, Sudáfrica, Corea del sur, Taiwán y Tailandia), poseen regulaciones específicas que rijan para aquellos productos cosméticos con efectos sobre el microbioma de la piel, es decir que se encuentran sujetos a las regulaciones que aplican a los demás productos cosméticos. Varios destacaron que estos productos deberán ser coherentes con su presentación como cosméticos, cualquier afirmación terapéutica que se detalle en los mismos los dejaría fuera de esta categorización.

La ICCR resaltó que se deberá trabajar sobre los límites microbiológicos exigidos puntualmente para los cosméticos con probióticos, es decir, examinar si aquellos límites de recuento son apropiados para productos que contienen microorganismos viables que fueron introducidos de forma intencional.[41]

4.3.6.Utilización en productos para el cuidado de la piel

Hace varios años los estudios clínicos con prebióticos y probióticos como protagonistas, se han centrado en el tracto gastrointestinal, con el fin de proteger su microbioma y tratar diferentes patologías asociadas como por ejemplo diarreas agudas infecciosas y diarreas producidas por el uso de antibióticos, intolerancia a la lactosa y colon irritable.[42] A su vez, se ha estudiado el impacto que tienen los probióticos y prebióticos administrados de forma oral, en otros sistemas del cuerpo humano, incluida la piel.

Un estudio clínico mostró beneficios significativos tras la ingesta de *Lactobacillus paracasei*. Durante el estudio se monitoreo la sensibilidad cutánea y se evaluó la pérdida de agua transepidérmica para analizar la tasa de recuperación de la función de barrera cutánea. Se pudo observar que en aquellas mujeres que recibieron el probiótico disminuyó la sensibilidad de la piel y aumentó la recuperación de la función de la barrera.[43]

Sin embargo, si nos referimos al uso de estos componentes en formas tópicas y no orales, los estudios realizados son escasos. Su aplicación está siendo considerada en diversos productos destinados al cuidado de la piel, cabello e incluso microflora dental. Se han reportado beneficios tales como la curación de heridas y rejuvenecimiento de los tejidos.[15] La formulación de cosméticos es compleja debido a la cantidad de ingredientes que poseen, incluidos los indispensables conservantes antimicrobianos. Incluir probióticos en estas formulaciones, teniendo en cuenta que se trata de microorganismos vivos, lo complejizan aún más. Además se debe considerar que el usuario espera que un cosmético posea una fecha de vencimiento razonable, significativamente mayor a lo que tendría un producto alimenticio adicionado con probióticos. Es por esto que muchas industrias cosméticas cuando se refieren a productos con “probióticos”, no se refieren a microorganismos vivos, sino a preparaciones de origen bacteriano como lisados de proteínas bacterianas.[11] El uso de postbióticos se hace cada vez más frecuente en aquellos productos.

Muchas patologías cutáneas suelen tratarse con antibacterianos ya sea tópicos u orales, sin embargo, estos no afectan únicamente a las bacterias patógenas sino que también alteran la composición de nuestra microflora beneficiosa. Los prebióticos pueden ser una posible alternativa de tratamiento focalizando su elección con el fin de que sean nutrientes preferidos por las bacterias beneficiosas. Es así como en la patología de acné, en la cual *Cutibacterium acnes* coloniza los folículos sebáceos, se buscan suministrar a la piel prebióticos que fomenten el crecimiento del *Staphylococcus epidermis*, ya que esta tiene la capacidad de fermentar el glicerol y crear zonas de inhibición que repelen el crecimiento del *C. acnes*.[44] Un estudio demostró la disminución de *Cutibacterium acnes* en el 91% de los pacientes que fueron tratados durante tres semanas de forma tópica con extractos de derivados vegetales (ginseng y casis). Se observó que las bacterias beneficiosas de la piel no se habían alterado.[45]

5. Materiales y métodos

El presente trabajo es un estudio descriptivo que se llevó a cabo en dos partes con el fin de resolver los objetivos propuestos.

La primera parte del mismo se basó en una revisión de la literatura de los formatos digitales Pubmed, Science Direct y Springerlink, que permitió la recopilación de estudios experimentales “in vitro” e “in vivo” realizados hasta el momento con compuestos probióticos, prebióticos y postbióticos. Los mismos fueron analizados individualmente y comparados entre sí en una tabla cuyos parámetros principales a analizar fueron, la formulación en estudio, el mecanismo de acción y la importancia cosmética y/o dermatológica.

La segunda parte del trabajo se basó en una comparación de 23 productos cosméticos disponibles en el mercado nacional e internacional, cuyas etiquetas y/o publicidades afirman la presencia de componentes que trabajan sobre el microbioma de la piel.

Se plasmaron las características principales de los productos en una tabla comparativa. La información de cada producto fue obtenida a partir del análisis de etiquetas y páginas web oficiales de las diferentes marcas.

Finalmente con los datos obtenidos se realizó un análisis estadístico que permitió destacar las similitudes entre los productos, y llegar a conclusiones certeras sobre los mismos.

6.Resultados

6.1.Tablas

Modelo experimental	Diseño del estudio	Componente potencialmente beneficioso	Resultados	Principal Mecanismo de acción.	Importancia cosmética/ dermatológica
In vitro [46]	Se utilizó como cepa indicadora <i>P. acnes</i> ATCC 6919	<i>Streptococcus salivarius</i>	Se observó que inhibe una cepa de <i>Propionibacterium acnes</i>	Producción de BLIS. Las bacteriocinas son sustancias proteicas capaces de inhibir microorganismos. A diferencia de los antibióticos, tienen un espectro relativamente estrecho.	Podría ser eficaz como una alternativa de tratamiento contra el acné, el cual actualmente suele tratarse con antibióticos.
In vitro In vivo [47]	Se probó en una línea celular de queratinocitos humanos. Doble ciego, aleatorizado, controlado . 17 pacientes sanos con piel normal. Se aplicaron durante una semana en un antebrazo la crema vehículo y en el otro la crema adicionada con la suspensión de bacterias.	Suspensión de <i>Streptococcus thermophilus</i> sonicada. Crema base adicionada con una suspensión de <i>Streptococcus thermophilus</i> sonicada.	Se observó un aumento en los niveles de ceramidas. Tras la toma de muestra del estrato córneo luego de una semana, se observó que indujo un aumento significativo en los niveles de ceramidas.	<i>Streptococcus thermophilus</i> al igual que muchas otras bacterias poseen altos niveles de esfingomielina fosfodiesterasa en su membrana. El aumento en los niveles de ceramidas podrían deberse a la hidrólisis de esfingomielina.	Las ceramidas son componentes mayoritario de la matriz lipídica del estrato córneo. Intervienen en la mantención de la barrera de la piel contra la pérdida de agua. Los niveles bajos de ceramidas están relacionados con el envejecimiento, disminuye la capacidad de retener agua, lo que da como resultado una piel seca.

In vitro [48]	Se probó en un modelo celular de queratinocitos epidérmicos humanos.	Suero de leche fermentado con <i>Lactobacillus helveticus</i> .	Se observó que promueve la diferenciación de queratinocitos y aumenta la expresión del ARNm de la profilagrina, el precursor de la filagrina, una proteína que se une a las fibras de queratina en las células epiteliales y favorece a la humedad de la piel.	El mecanismo no está claro. Se especula que sus efectos puedan deberse a la producción de péptidos biológicamente activos durante la fermentación.	Podría ser útil como agente humectante de la piel aumentando el factor de humedad natural relacionado con la filagrina.
In vivo [49]	Se probó en 18 sujetos sanos, en ocho áreas cutáneas diferentes.	Solución de diferentes componentes del microbioma proveniente de sujetos sanos.	Se demostró que luego de la aplicación secuencial de los componentes del microbioma donante, el microbioma destinatario se asemejó a este.	Modulación del microbioma mediante la colonización de los microorganismos trasplantados.	La modulación del microbioma de la piel mediante el trasplante de microbioma de pacientes sanos podría ser útil para el tratamiento de patologías cutáneas como el acné o la psoriasis.
In vitro In vivo [50]	Se probó en un cultivo organotípico de queratinocitos humanos y cultivos de fibroblastos de la piel. Piel de ratones macho sin pelo.	Extracto de leche de soja fermentada con <i>Bifidobacterium</i> .	Se observó un aumento tanto in vitro como in vivo de la producción de ácido hialurónico.	Su capacidad de aumentar la producción de ácido hialurónico está relacionada con la genisteína (fitoestrógeno) liberada durante la fermentación.	Podría utilizarse para prevenir la pérdida de ácido hialurónico típico del envejecimiento. El ácido hialurónico tiene un rol fundamental en la retención de agua de la piel, firmeza y elasticidad de la misma.
In vivo [51]	Aleatorizado, controlado	Ungüento 5% extracto de	Se observó que el unguento 5%	No se definió que componente es el	Podría utilizarse

	<p>13 pacientes con leve o moderada dermatitis atópica.</p> <p>Se aplicó de forma aleatoria de un lado del cuerpo el ungüento conteniendo 5% <i>Vitreoscilla filiformis</i> y del otro lado el vehículo placebo.</p>	<p><i>Vitreoscilla filiformis</i>.</p>	<p>extractor <i>Vitreoscilla filiformis</i> alivio significativamente los síntomas de la piel atópica en comparación al placebo.</p>	<p>responsable del efecto beneficioso y por el mecanismo por el cual lo hace. Podrían contener moléculas que restauren la barrera de la piel limitando los factores ambientales proinflamatorios.</p>	<p>como componente en formulaciones para el cuidado de la piel atópica.</p>
<p>In vivo [52]</p>	<p>Aleatorizado, controlado doble ciego.</p> <p>66 pacientes con piel reactiva, durante 2 meses 33 de ellos fueron tratados con una crema 10% extracto de <i>Bifidobacterium longum</i>, y el resto con la crema base placebo.</p>	<p>Crema 10% extracto de <i>Bifidobacterium longum</i>.</p>	<p>Se observó una disminución significativa de la sensibilidad de la piel en aquellos pacientes a los que se les aplicó la crema con el extracto bacteriano. Además aumentó la resistencia a agresiones físicas.</p>	<p>Tres mecanismos potenciales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inhibir la liberación de neuromediadores involucrados en fenómenos de sensibilidad - Disminuir la inflamación neurogénica. - Acción directa mediante la mejora de la función de la barrera cutánea y protección de las neuronas frente a estímulos externos. 	<p>Podrían utilizarse preparaciones tópicas con extractos bacterianos inactivados para regular la reactividad de la piel.</p>
<p>In vivo [53]</p>	<p>Doble ciego, aleatorizado, controlado.</p> <p>70 pacientes con acné, n=37 tratados con loción adicionada con CBT SL-5, n=33</p>	<p>Loción adicionada con polvo concentrado de CFCS de <i>Enterococcus faecalis</i> SL-5, denominado CBT SL-5.</p>	<p>Se observó una significativa reducción de las lesiones inflamatorias en el grupo tratado con la loción adicionada con CBT SL-5, en comparación al grupo tratado con la loción placebo.</p>	<p><i>Enterococcus faecalis</i> produce una bacteriocina nombrada ESL-5 con acción bactericida contra <i>P. acnes</i>, reduce a su vez la producción de mediadores inflamatorios sintetizados y liberados por el</p>	<p>Podría ser útil en lociones para el tratamiento de acné como alternativa a los antibióticos actualmente utilizados.</p>

	tratados con placebo.			patógeno.	
In vivo [54]	29 pacientes divididos en dos grupos, n=10 tratados con aerosol de <i>Nitrosomonas eutropha</i> de concentración 1×10^9 cells/ml; n=19 tratados con aerosol de <i>Nitrosomonas eutropha</i> 8×10^9 cells/ml.	Aerosol de <i>Nitrosomonas eutropha</i> viva en un buffer.	Se observó una mejora significativa en la profundidad y severidad de las arrugas en los pacientes que utilizaron la concentración más alta de <i>Nitrosomonas eutropha</i> .	No se identificó el mecanismo de acción específico pero se sabe que las bacterias oxidantes del amoníaco, como lo es <i>Nitrosomonas eutropha</i> , modulan el óxido nítrico asociado al antienvjecimiento.	Podría ser útil en los tratamientos estéticos destinados a reducir la apariencia de las arrugas.

Tabla 4: Revisión de los ensayos realizados con compuestos prebióticos, probióticos y postbióticos en formulaciones tópicas.

Número de producto	Producto	Tipo de componente declarado	Componentes declarados	Conservante antimicrobiano
1	Advance Génifique - Lancome	Probióticos y prebióticos	Extracto de levadura. Lisado de fermento de <i>Bifidobacterium</i> Alfa glucano oligosacárido (prebiótico)	Benzoato de sodio Fenoxietanol
2	Probiosense - Dr. Schrammek	Probióticos y prebióticos	Lisado de fermento de <i>Lactobacillus pentosus</i> .	Ácido benzoico Alcohol bencílico Ácido sórbico Benzoato de sodio

			Inulina (prebiótico)	
3	Biotic Balance- Le lab de Beaute	Probióticos y prebióticos	Lisado de bifidobacterias Inulina (prebiótico)	Fenoxietanol
4	Yogurt griego- Reino	Probióticos y prebióticos	Yogurt probiótico (fermento)	Benzoato de sodio
5	Balance moisturiser Medik8	Probióticos y prebióticos	<i>Lactobacillus</i> Oligosacárido alfa glucano (prebiótico)	Fenoxietanol Sorbato de potasio Benzoato de sodio
6	Blue Radiance Enzymatic Serum- Freshly cosmetics	Probióticos	Lisado de fermento de <i>Lactococcus</i> <i>lactis</i>	Benzoato de sodio Salicilato de sodio
7	Superstart Probiotic - Elizabeth Arden	Probióticos	Lisado de fermento de <i>Lactococcus</i>	Benzoato de sodio
8	Slow Age - Vichy	Derivado de probiótico (postbiótico)	Lisado de fermento de <i>Bifidobacterium</i>	Benzoato de sodio Fenoxietanol Ácido caprioloil salicílico
9	Crème n° 2 Cachemire - Payot Paris	Probióticos y prebióticos	Lisado de fermento de <i>Bifidobacterium</i> Oligosacárido alfa glucano (prebiótico)	Alcohol fenético
10	Biological Fermento cream - Suiskin	Probióticos	<i>Lactobacillus</i> Extracto fermentado de leche de soja	Fenoxietanol Propilparabeno Butilparabeno
11	Probiotic skin solution- Declaré Switzerland	Probióticos y prebióticos	Extracto de yogurt Inulina (prebiótico) Lisado de fermento <i>Lactobacillus</i>	Benzoato de sodio Sorbato de potasio
12	Probiotic complex- Columbia Skincare	Probióticos	Lisado de fermento de <i>Lactococcus</i>	Benzoato de sodio Fenoxietanol Alcohol fenético

13	Cosmedix Reboot	Probióticos	Fermento de <i>Lactobacillus</i>	Acido caprilhidroxámico
14	AO + Restorative mist - Mother dirt	Probióticos	<i>Nitrosomonas Eutropha</i>	Sin conservantes. Se debe refrigerar.
15	Biossance	Probióticos	Lisado de fermento <i>Lactococcus</i>	Fenoxietanol Benzoato de sodio
16	Probiotics relief cream- Neogen Dermalogy	Probióticos	Lisado de fermento de <i>Lactobacillus</i> (14,3 %) <i>Lisado de fermento de Bifidobacterium</i> (14 ppm) <i>Lisado de fermento de Streptococcus thermophilus</i> (4 ppm)	Benzoato de sodio
17	Probiotic concentrated serum - La Flore	Prebióticos, probióticos y postbióticos	Lisado de fermento de <i>Lactococcus</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Lactococcus</i> <i>Leuconostoc</i> <i>Pediococcus</i> <i>Saccharomyces</i> (Encapsulados que se liberan tras la aplicación)	Fenoxietanol No requiere refrigeración.
18	Rosage - Anne moller	Probióticos y postbióticos	<i>Lactobacillus</i> ferment Lisado de fermento <i>Lactococcus</i>	Fenoxietanol Benzoato de sodio Sorbato de potasio
19	Skinbioma- Lidherma	Prebióticos	Inulina Oligosacárido alfa glucano	Fenoxietanol Diazolidinyl urea Yodopropinil butilcarbamato
20	Defensa AM/PM - ACF	Postbióticos	Lisado de fermento <i>Saccharomyces</i>	Fenoxietanol
21	Probiotic serum- ESSE	Probióticos	<i>Lactobacillus</i> vivos (encapsulados)	Sin conservantes
22	Tula skincare	Probióticos y prebióticos	Lisado de fermento de <i>Lactococcus</i> <i>Lactobacillus</i>	Benzoato de sodio Fenoxietanol Sorbato de potasio

			Oligosacárido alfa glucano	
23	Probiotic hydraglow cream oil - Glowbiotics	Probióticos	Lisado de fermento <i>Lactococcus</i> Fermento de <i>Bacillus</i>	Fenoxietanol Benzoato de sodio Ácido benzoico

Tabla 5: Comparación de los productos con componentes probióticos, prebióticos y postbióticos comercializados en el mercado nacional y/o internacional.

6.2. Gráficos

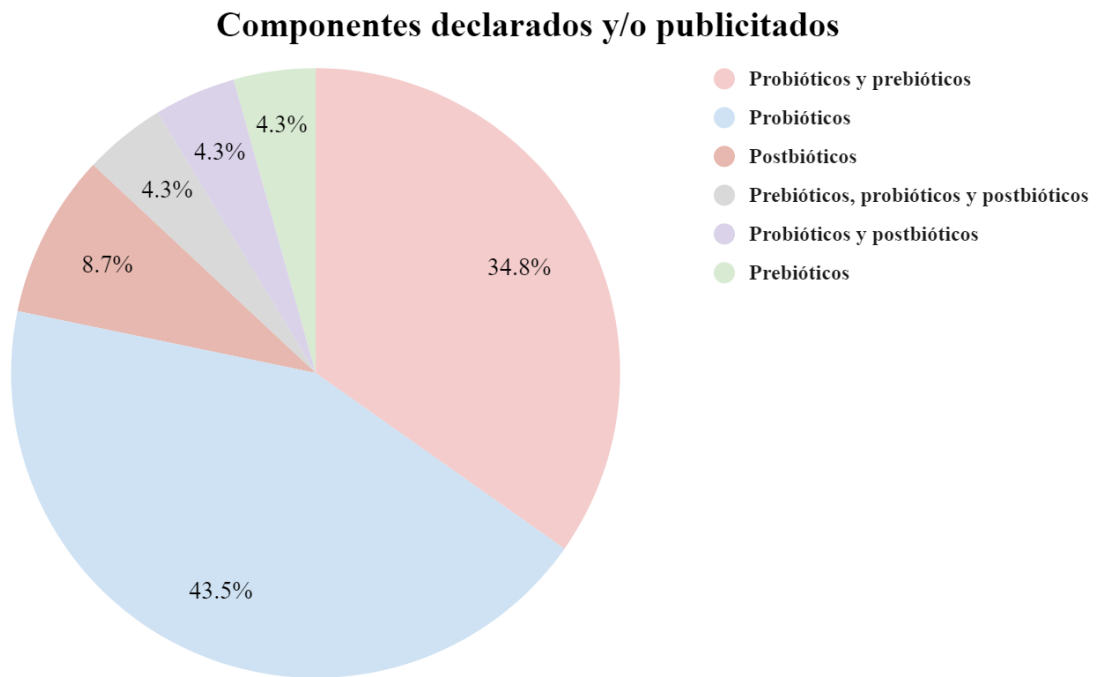


Gráfico 1: Componentes que trabajan sobre el microbioma de la piel declarados en los productos analizados en la Tabla 5.

Presentación de los microorganismos

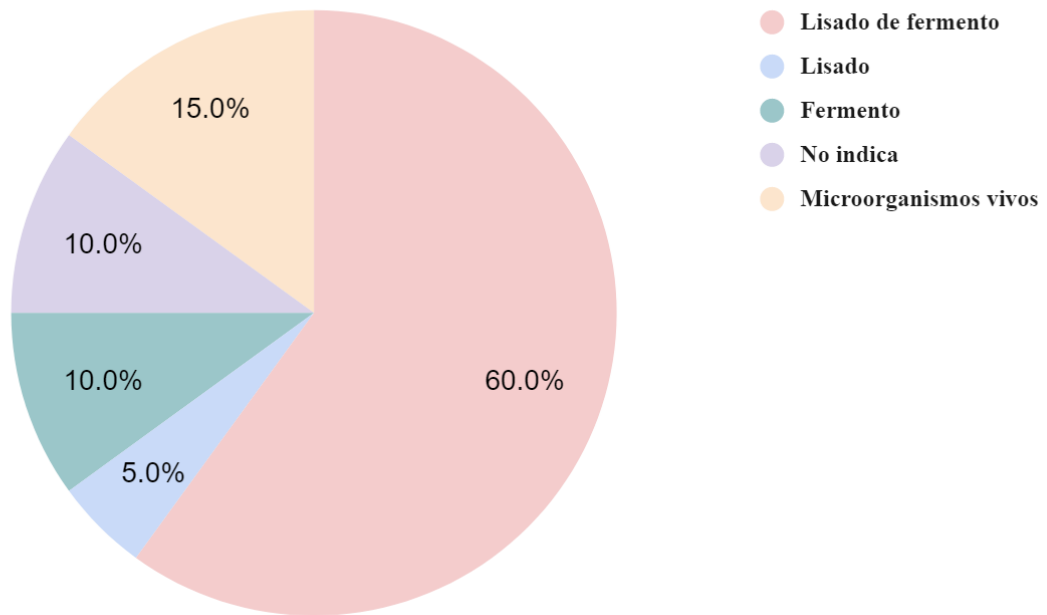


Gráfico 2: Presentación de los microorganismos en aquellos productos que declaran tener probióticos.

Microorganismos utilizados

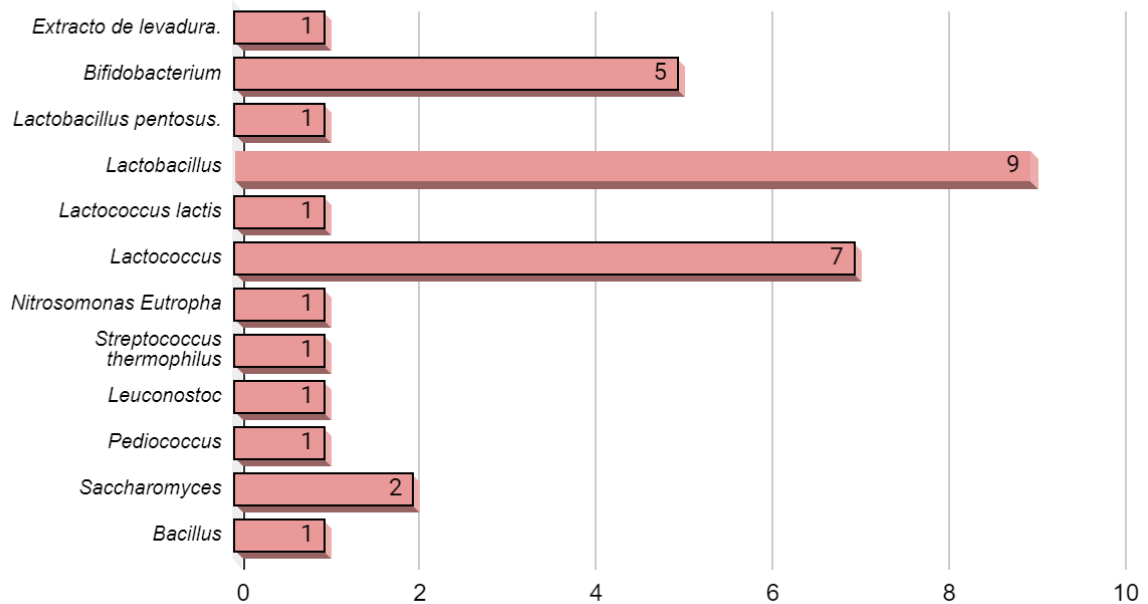


Gráfico 3: Microorganismos utilizados en aquellos productos que contienen probióticos y/o postbióticos

7. Discusión

Los resultados obtenidos en la tabla 4, demuestran una eficacia comprobada de la aplicación tópica de probióticos y postbióticos para el cuidado de la piel. Se obtuvieron efectos beneficiosos con una gran variedad de microorganismos de diversos géneros y especies, los cuales no necesariamente forman parte del microbioma de la piel, pero aún así interactúan con él de forma saludable.

Se pudo observar que *Streptococcus salivarius* y *Enterococcus faecalis* producen bacteriocinas capaces de inhibir a *Propionibacterium acnes*, lo cual sería útil para la formulación de productos contra el acné, en busca de reemplazar o complementar los tratamientos con antibióticos. Además se comprobó la posibilidad de modular el microbioma de la piel mediante la colonización de microorganismos trasplantados, lo que permite suponer que podría ser útil para el tratamiento de diferentes patologías cutáneas en las cuales ciertos microorganismos son un factor responsable de causar las mismas. Se debe aclarar que aquellas formulaciones que busquen trabajar sobre el microbioma de la piel con el objetivo de tratar enfermedades cutáneas no podrán ser comercializadas bajo el concepto de cosméticos, ya que no cumplen con la definición de los mismos.

Por otro lado, se observó una acción beneficiosa sobre la barrera cutánea por parte de extractos de *Bifidobacterium longum* y *Vitreoscilla filiformis* adicionados a una crema y un ungüento respectivamente, estos microorganismos permitirían formular productos cuyo objetivo principal sea limitar los factores ambientales nocivos para la piel. Actualmente La Roche-Posay, una marca reconocida en cuidado de la piel, comercializa una gama de productos para la higiene y cuidado corporal para pieles con tendencia a dermatitis atópica, que incluye en su formulación fermento de *Vitreoscilla*.

Se observaron además beneficios muy valorados para la industria cosmética, como el antienvjecimiento, la reducción de las arrugas, el aumento de los niveles de ceramidas y en la producción de ácido hialurónico, ambos últimos fundamentales para la retención de agua de la piel. Actualmente existen múltiples productos cosméticos que poseen estos dos compuestos en sus ingredientes. Sería una buena estrategia formular cosméticos que incentiven la producción de forma natural por el propio organismo.

Los resultados obtenidos en el gráfico 1 formulado a partir de los datos de la tabla 5 demuestran que la mayoría de los productos comercializados con el fin de aportar un beneficio al microbioma de la piel, declaran tener “probióticos” (43,5%) o “probióticos y prebióticos” (34,8%). Sumando a aquellos que incluyen “Probióticos y postbióticos” y “Probióticos, prebióticos y postbióticos” obtenemos que un 86,9% tendrían probióticos, es decir microorganismos vivos en sus fórmulas, sin embargo, al analizar el gráfico 2 se puede

observar que de todos los productos que declaran la presencia de probióticos, tan solo el 15% (3 de los productos analizados) poseen realmente microorganismos viables cumpliendo con la definición de un probiótico. El resto de los productos utilizan técnicas como el lisado de las células para aprovechar los beneficios que aportan los componentes liberados, es decir que cumplirían perfectamente con la definición de postbióticos, término poco usado en las etiquetas y/o publicidades ya sea por desconocimiento o por no aportar valor al marketing del producto. Además debe resaltarse que todos aquellos productos poseen dentro de sus componentes uno o más de un conservante antimicrobiano de amplio espectro, al igual que todos los cosméticos que habitualmente consumimos, como por ejemplo el benzoato de sodio o el fenoxietanol, este es otro indicio que permite detectar que aquellos productos difícilmente posean microorganismos vivos. Un caso particular es el del serum concentrado de probióticos de la marca La Flore, el cual que posee fenoxietanol en su fórmula pero a su vez afirma tener microorganismos vivos encapsulados. La protección de los microorganismos frente al efecto del conservante antimicrobiano probablemente se deba a la tecnología de encapsulación utilizada. La adición del conservante permitiría aumentar la vida útil del producto sin la necesidad de ser refrigerado. Diferente es el caso de otros productos que también demostraron tener probióticos en sus formulaciones, Mother dirt, por ejemplo, en su aerosol compuesto por *Nitrosomonas eutropha* sugiere refrigerar el producto para mantener la integridad del mismo, ya que dentro de sus componentes no se incluye ningún conservante antimicrobiano.

En cuanto a los microorganismos, se observa en el gráfico 3 que *Lactobacillus* fue el género más utilizado en los cosméticos analizados, presente en 10 productos. Seguido por *Lactococcus* y *Bifidobacterium*. Coincide que aquellos géneros de bacterias son ampliamente usados y estudiados por la industria alimenticia. Inicialmente la industria cosmética se inclinó por aquellos probablemente por ser los más investigados y de los cuales más ensayos se han realizado mostrando beneficios reales en el microbioma intestinal. Sin embargo, con el tiempo se ha ido expandiendo a nuevos géneros y especies, algunos completamente diferentes como es el caso de *Nitrosomonas eutropha*, una bacteria oxidante de amoníaco que se comprobó que en la antigüedad formó parte de nuestro microbioma de la piel. Se observa además, la utilización no solo de bacterias sino también de levaduras como por ejemplo *Saccharomyces*, utilizada tanto como probiótico y postbiótico.

De los productos analizados ninguno indica qué cepa fue utilizada, y la mayoría, a excepción de cuatro de ellos, no indican tampoco la especie del microorganismo, es decir solo detallan el género al que pertenecen. Esta información podría decirse que se encuentra incompleta teniendo en cuenta, como se ha definido anteriormente, que tanto los probióticos

como postbióticos deben caracterizarse e identificarse de forma precisa, detallando género, especie, subespecie y cepa. Esta información debería encontrarse al alcance del consumidor en las etiquetas, considerando que no todos los microorganismos pertenecientes a un mismo género, se comportan de igual forma y producen los mismos efectos en el organismo. El efecto beneficioso debe adjudicarse a aquellos microorganismos en los cuales se haya comprobado.

En cuanto a la utilización de prebióticos su utilización es menos cuestionable y se puede destacar el correcto uso de la terminología. Se observó que los prebióticos elegidos fueron bastante similares en los productos analizados, destacando como principales componentes la inulina y oligosacáridos alfa-glucano. Algunos de ellos fueron combinados con postbióticos.

8. Conclusiones

El cuidado del microbioma de la piel es un tema en auge que seguirá creciendo en investigación y desarrollo. Como se ha descrito en este trabajo contar con un microbioma equilibrado y saludable contribuye a la salud del huésped. Además, se ha podido demostrar que determinados factores contribuyen a las diferencias existentes en el microbioma de cada individuo.

Los resultados beneficiosos obtenidos hasta el momento en los estudios realizados in vitro e in vivo con componentes que trabajan sobre este, inspiran a las industrias desarrolladoras de productos para el cuidado de la piel, a seguir estudiando y aprovechando esta nueva área que causa tanto interés por los consumidores. Se ha demostrado la importancia que tienen los microorganismos que habitan nuestra piel tanto en la protección de la misma como en el desarrollo de patologías cuando se encuentra alterado y/o desequilibrado, es por ello que esta nueva tendencia de mantener el microbioma lo más saludable posible se mantendrá en el tiempo con el fin de prevenir y tratar patologías cutáneas como el acné y la dermatitis atópica, así como también embellecer y luchar contra el antienviejimiento, un tópico tan importante en los spot publicitarios de las cremas elegidas por los consumidores.

El análisis realizado en el presente trabajo, demostró que los prebióticos probióticos y postbióticos generan un beneficio real en el microbioma de la piel e incluso presentan ciertas ventajas frente a otros productos no amigables con el microbioma. Sin embargo, la mayoría de los cosméticos actualmente comercializados utilizan estos componentes sin cumplir los criterios que sus definiciones sostienen. Incluso aquellas definiciones no son claras en el área de la cosmética como sí lo son en la industria alimenticia. Los conceptos se encuentran confundidos ya sea por desconocimiento o por estrategia de marketing y los mismos son plasmados en las etiquetas y publicidades, las cuales al fin y al cabo terminan siendo un engaño al consumidor, comercializando por ejemplo productos con postbióticos bajo la declaración de probióticos.

La falta de regulaciones de esta nueva línea de cosméticos a nivel internacional, deja grises a libre interpretación de las propias industrias. Se espera que el mercado de los cosméticos que trabajan el microbioma de la piel siga creciendo ampliamente en los próximos años, razón por la cual es momento que las agencias reguladoras de cada país mejoren ciertas cuestiones en relación a los mismos, estableciendo definiciones, criterios y requerimientos claros que deberán cumplir las industrias para comercializar sus productos. Es fundamental que se establezca como requisito la identificación precisa del componente a utilizar, ya sea probiótico, prebiótico y/o postbiótico. Sería recomendable que aquellos productos que posean probióticos en sus formulaciones sean incluidos en la clasificación de cosméticos de

grado II, ya que teniendo en cuenta que el producto estaría administrando microorganismos vivos, es indispensable comprobar la seguridad del mismo. En estos productos además se deberá reconsiderar los límites microbianos permitidos ya que la propia formulación posee ciertas cantidades de microorganismos para cumplir su acción probiótica.

Se puede concluir que los productos cosméticos que contienen prebióticos y postbióticos, es decir componentes no viables, son muy similares en cuanto a sus formulaciones, con los cosméticos habituales. Los cosméticos con probióticos por lo contrario, requieren una tecnología diferente para lograr la conservación de los microorganismos, estas técnicas como pueden ser la encapsulación, liofilización o combinación de ambas, precisan una inversión adicional a la que tendría la fabricación de cualquier otro producto, razón por la cual no muchas industrias cosméticas han desarrollado este tipo de cosméticos hasta el momento.

9. Referencias bibliográficas

1. Kolarsick, P. A. J., Kolarsick, M. A., & Goodwin, C. (2011). Anatomy and Physiology of the Skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*, 3(4), 203–213. <https://doi.org/10.1097/jdn.0b013e3182274a98>
2. le Bitoux, M. A., & Haftek, M. (2008). Fisiología cutánea: queratinización epidérmica. *EMC - Podología*, 10(3), 1–10. [https://doi.org/10.1016/s1762-827x\(08\)70695-3](https://doi.org/10.1016/s1762-827x(08)70695-3)
3. Grice, E. A., & Segre, J. A. (2011b). The skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 9(4), 244–253. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2537>
4. Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Vergès, M. C. C., Charles, T., Chen, X., Cocolin, L., Eversole, K., Corral, G. H., Kazou, M., Kinkel, L., Lange, L., Lima, N., Loy, A., Macklin, J. A., Maguin, E., Mauchline, T., McClure, R., . . . Schloter, M. (2020). Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>
5. Farage, M. A., Miller, K. W., & Md, M. H. (2016). *Textbook of Aging Skin* (2nd ed.). Springer.
6. Grice, EA, Kong, HH, Conlan, S., Deming, CB, Davis, J., Young, AC, Programa de secuenciación comparativa NISC, Bouffard, GG, Blakesley, RW, Murray, PR, Green, ED, Turner, ML Y Segre, JA (2009). Diversidad topográfica y temporal del microbioma de la piel humana. *Science (Nueva York, NY)*, 324 (5931), 1190-1192. <https://doi.org/10.1126/science.1171700>
7. Bou, G., Fernández-Olmos, A., García, C., Sáez-Nieto, J. A., & Valdezate, S. (2011). Métodos de identificación bacteriana en el laboratorio de microbiología. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(8), 601–608. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.03.012>
8. *The Human Microbiome Project*. (s. f.). Baylor College of Medicine. Recuperado 3 de julio de 2021, de <https://www.bcm.edu/departments/molecular-virology-and-microbiology/research/the-human-microbiome-project>
9. Marchesi, J. R. (2019). *The Human Microbiota and Microbiome*: 25. Cabi.
10. Simmering, R., & Breves, R. (2009). Prä- und probiotische Kosmetik. *Der Hautarzt*, 60(10), 809–814. <https://doi.org/10.1007/s00105-009-1759-4>
11. Byrd, A. L., Belkaid, Y., & Segre, J. A. (2018). The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 16(3), 143–155. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>

12. Yee, A. L., Das, P., Salas Garcia, M. C., Buschmann, M. M., & Gilbert, J. A. (2020). Microbiome establishment and maturation: early life environmental factors. *The Developing Microbiome*, 21–41. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-820602-7.00002-7>
13. Center for Biologics Evaluation and Research. (2018). *Asthma: The Hygiene Hypothesis*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/consumers-biologics/asthma-hygiene-hypothesis>
14. Huang, M. C. J., & Tang, J. (2015). Probiotics in personal care products. *Microbiology Discovery*, 3(1), 5. <https://doi.org/10.7243/2052-6180-3-5>
15. Yu, Y., Dunaway, S., Champer, J., Kim, J., & Alikhan, A. (2019b). Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *British Journal of Dermatology*. Published. <https://doi.org/10.1111/bjd.18088>
16. Lee, Byun, & Kim. (2019). Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine*, 8(7), 987. <https://doi.org/10.3390/jcm8070987>
17. Al-Ghazzewi, F., & Tester, R. (2014). Impact of prebiotics and probiotics on skin health. *Beneficial Microbes*, 5(2), 99–107. <https://doi.org/10.3920/bm2013.0040>
18. *Rosacea: Who gets and causes*. (s. f.). American Academy of Dermatology Association. Recuperado 16 de junio de 2021, de <https://www.aad.org/public/diseases/rosacea/what-is/causes>
19. Knackstedt, R., Knackstedt, T., & Gatherwright, J. (2019). The role of topical probiotics in skin conditions: A systematic review of animal and human studies and implications for future therapies. *Experimental Dermatology*, 29(1), 15–21. <https://doi.org/10.1111/exd.14032>
20. Resolución 155 de 1998. Ministerio de salud y acción social. Por la cual se establece la Actualización de normas relacionadas con Productos Cosméticos para la Higiene Personal y Perfumes y las actividades inherentes a los mismos. 13 de marzo de 1998.
21. Disposición 345 de 2006. ANMAT. Por la cual se establece la clasificación de Productos de Higiene Personal, Cosméticos y Perfumes. 10 de febrero de 2006.
22. Cerra, H., Fernandez, M. C., Horak, C., Lagomarsino, M., Torno, G., & Zarankin, E. (2013). *Manual de microbiología aplicada a las industrias farmacéutica, cosmética y de productos médicos* [Libro electrónico]. Subcomisión de Buenas Prácticas de la División de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (DAMyC). <http://www.aam.org.ar/>
23. International cooperation on cosmetics regulation (2019). Overview of key scientific elements and principles to be considered in ensuring access to an appropriate

palette of preservatives.

<https://www.iccr-cosmetics.org/topics-documents/10-product-preservation>

24. Leranoz, S. (2002). Conservantes cosméticos. *OFFARM*, 21(7).
<https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-conservantes-cosmeticos-13034831>
25. FAO/WHO. (2001). *Probiotics in food: Health and nutritional properties and guidelines for evaluation* (N.º 85). <http://www.fao.org/3/a0512e/a0512e.pdf>
26. Simpson, P. (2019). *Good Bacteria for Healthy Skin: Nurture Your Skin Microbiome with Pre- and Probiotics for Clear and Luminous Skin (English Edition)* (1.a ed.). Ulysses Press.
27. Williams, N. T. (2010). Probiotics. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 67(6), 449–458. <https://doi.org/10.2146/ajhp090168>
28. Bustamante, M., Oomah, B. D., Oliveira, W. P., Burgos-Díaz, C., Rubilar, M., & Shene, C. (2019). Probiotics and prebiotics potential for the care of skin, female urogenital tract, and respiratory tract. *Folia Microbiologica*, 65(2), 245–264.
<https://doi.org/10.1007/s12223-019-00759-3>
29. *Perspectiva global del mercado de cosméticos probióticos, análisis integral y pronóstico 2021–2026*. (2021, 18 junio). Revista Crossover.
<http://revistacrossover.com/perspectiva-del-mercado-de-cosmeticos-probioticos-2021/>
30. Draelos, Z. D. (2020, 13 noviembre). The role of 'biotics in skincare. *Dermatology Times*. <https://www.dermatologytimes.com/view/role-biotics-skincare>
31. Ouwehand, Arthur & Lahtinen, S. & Tiihonen, Kirsti. (2017). The Potential of Probiotics and Prebiotics for Skin Health.
https://doi.org/10.1007/978-3-662-47398-6_77
32. Santelices S, C., & Castro F, J. F. (2020). *Preservación de microorganismos por liofilización*. Instituto de Investigaciones Agropecuarias INIA.
33. Freezing of Probiotic Bacteria. (2015). *Advances in Probiotic Technology*, 187–220.
<https://doi.org/10.1201/b18807-15>
34. Vinderola, G. (2020, 5 agosto). *¿Cómo permanecen vivos los probióticos hasta el momento de ser consumidos?* International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP).
<https://isappscience.org/como-permanecen-vivos-los-probioticos-hasta-el-momento-de-ser-consumidos/>
35. Govender, M., Choonara, Y. E., Kumar, P., du Toit, L. C., van Vuuren, S., & Pillay, V. (2014). A review of the advancements in probiotic delivery: Conventional vs.

- non-conventional formulations for intestinal flora supplementation. *AAPS PharmSciTech*, 15(1), 29–43. <https://doi.org/10.1208/s12249-013-0027-1>
36. Iravani, S., Korbekandi, H., & Mirmohammadi, S. V. (2014). Technology and potential applications of probiotic encapsulation in fermented milk products. *Journal of Food Science and Technology*, 52(8), 4679–4696. <https://doi.org/10.1007/s13197-014-1516-2>
37. Salminen, S., Collado, M. C., Endo, A., Hill, C., Lebeer, S., Quigley, E. M. M., Sanders, M. E., Shamir, R., Swann, J. R., Szajewska, H., & Vinderola, G. (2021). The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. Published. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00440-6>
38. *Prebiotics*. (2020, 16 julio). International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP). <https://isappscience.org/for-scientists/resources/prebiotics/>
39. Swanson, K. S., Gibson, G. R., Hutkins, R., Reimer, R. A., Reid, G., Verbeke, K., Scott, K. P., Holscher, H. D., Azad, M. B., Delzenne, N. M., & Sanders, M. E. (2020). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(11), 687–701. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0344-2>
40. Código alimentario argentino. (2008). Capítulo XVII: Alimentos de régimen o dietéticos. http://www.alimentosargentinos.gob.ar/contenido/marco/CAA/Capitulo_17.htm
41. International cooperation on cosmetics regulation (2021). Microbiome and cosmetics: survey of products, ingredientes, terminologies and regulatory approaches. (N.o 14). <https://www.iccr-cosmetics.org/>
42. Álvarez, G., Azpiroz, F. (2015). Empleo de probióticos y prebióticos en atención primaria. *Nutrición hospitalaria*, 31(Supl. 1), 59-63.
43. Gueniche, A., Philippe, D., Bastien, P., Reuteler, G., Blum, S., Castiel-Higounenc, I., Breton, L., & Benyacoub, J. (2014). Randomised double-blind placebo-controlled study of the effect of *Lactobacillus paracasei* NCC 2461 on skin reactivity. *Beneficial Microbes*, 5(2), 137–145. <https://doi.org/10.3920/bm2013.0001>
44. Maguire, M., & Maguire, G. (2017). The role of microbiota, and probiotics and prebiotics in skin health. *Archives of Dermatological Research*, 309(6), 411–421. <https://doi.org/10.1007/s00403-017-1750-3>

45. Bockmühl, D., Jassoy, C., Nieveler, S., Scholtyssek, R., Wadle, A., & Waldmann-Laue, M. (2007). Prebiotic Cosmetics: An Alternative to Antibacterial Products. *International Journal of Cosmetic Science*, 29(1), 63–64. https://doi.org/10.1111/j.1467-2494.2007.00355_2.x
46. Bowe, WP, Filip, JC, DiRienzo, JM, Volgina, A. y Margolis, DJ (2006). Inhibición de propionibacterium acnes por sustancias inhibidoras de tipo bacteriocina (BLIS) producidas por Streptococcus salivarius. *Revista de medicamentos en dermatología: JDD* , 5 (9), 868–870.
47. Di Marzio, L., Cinque, B., De Simone, C., & Cifone, M. G. (1999). Effect of the lactic acid bacterium Streptococcus thermophilus on ceramide levels in human keratinocytes in vitro and stratum corneum in vivo. *The Journal of investigative dermatology*, 113(1), 98–106. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1999.00633.x>
48. Baba, H., Masuyama, A., & Takano, T. (2006). Short Communication: Effects of Lactobacillus helveticus-Fermented Milk on the Differentiation of Cultured Normal Human Epidermal Keratinocytes. *Journal of Dairy Science*, 89(6), 2072–2075. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(06\)72275-5](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(06)72275-5)
49. Paetzold, B., Willis, J. R., Pereira de Lima, J., Knödseder, N., Brüggemann, H., Quist, S. R., Gabaldón, T., & Güell, M. (2019). Skin microbiome modulation induced by probiotic solutions. *Microbiome*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0709-3>
50. Miyazaki, K., Hanamizu, T., Iizuka, R., & Chiba, K. (2003). Bifidobacterium-Fermented Soy Milk Extract Stimulates Hyaluronic Acid Production in Human Skin Cells and Hairless Mouse Skin. *Skin Pharmacology and Physiology*, 16(2), 108–116. <https://doi.org/10.1159/000069031>
51. Guéniche, A., Dahel, K., Bastien, P., Martin, R., Nicolas, J., & Breton, L. (2008). Vitreoscilla filiformis bacterial extract to improve the efficacy of emollient used in atopic dermatitis symptoms. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 22(6), 746–747. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02428.x>
52. Guéniche, A., Bastien, P., Ovigne, J. M., Kermici, M., Courchay, G., Chevalier, V., Breton, L., & Castiel-Higounenc, I. (2009). Bifidobacterium longum lysate, a new ingredient for reactive skin. *Experimental Dermatology*, 19(8), e1-e8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00932.x>
53. Kang, B. S., Seo, J. G., Lee, G. S., Kim, J. H., Kim, S. Y., Han, Y. W., Kang, H., Kim, H. O., Rhee, J. H., Chung, M. J., & Park, Y. M. (2009). Antimicrobial activity of enterocins from Enterococcus faecalis SL-5 against Propionibacterium acnes, the causative agent in acne vulgaris, and its therapeutic effect. *The Journal of Microbiology*, 47(1), 101–109. <https://doi.org/10.1007/s12275-008-0179-y>

54. Notay, M., Saric-Bosanac, S., Vaughn, A. R., Dhaliwal, S., Trivedi, M., Reiter, P. N., Rybak, I., Li, C. C., Weiss, L. B., Ambrogio, L., Burney, W., & Sivamani, R. K. (2020). The use of topical *Nitrosomonas eutropha* for cosmetic improvement of facial wrinkles. *Journal of cosmetic dermatology*, *19*(3), 689–693.
<https://doi.org/10.1111/jocd.13060>