



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

INFLUENCIA DE LA MICROBIOTA EN EL ACNÉ: NUEVAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2025

Autor: Eva María Ruiz Moya

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Marta González Álvarez y María Isabel González Álvarez

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| RESUMEN | 1 |
| ABREVIATURAS | 1 |
| PALABRAS CLAVE | 2 |
| INTRODUCCIÓN | 3 |
| 1. Concepto de salud y su multifactorialidad | 3 |
| 2. Adquisición y composición de la microbiota intestinal | 3 |
| 3. Funciones de la microbiota intestinal | 4 |
| A) Microbiota intestinal en la digestión y el metabolismo | 4 |
| B) Microbiota intestinal en la protección patógena | 5 |
| C) Microbiota intestinal en la inmunidad..... | 6 |
| D) Microbiota intestinal en la regulación del sistema neuroendocrino | 7 |
| I. Microbiota intestinal en la síntesis de neurotransmisores | 8 |
| 4. Diversidad microbiana y disbiosis | 9 |
| A) Factores individuales de la disbiosis | 10 |
| I. Factores genéticos..... | 10 |
| II. Edad | 10 |
| III. Enfermedades y lesiones | 11 |
| B) Factores ambientales de la disbiosis..... | 12 |
| 5. Acné vulgar | 12 |
| A) Factores hormonales influyentes en el acné | 13 |
| I. Andrógenos..... | 13 |
| II. Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1)..... | 14 |
| III. Neuropeptidos..... | 15 |
| B) Factores genéticos influyentes en el acné | 15 |
| C) Factores ambientales..... | 16 |
| OBJETIVOS | 16 |
| MATERIALES Y MÉTODOS | 17 |
| 1. Diseño del estudio | 17 |
| 2. Estrategia de búsqueda de artículos | 17 |
| A) Fuentes de obtención de datos | 17 |
| B) Tratamiento de la información | 17 |
| 3. Selección de artículos | 20 |
| 4. Extracción de variables | 22 |
| RESULTADOS | 22 |
| DISCUSIÓN | 26 |
| 1. El eje intestino-piel | 26 |
| A) Activación inmunitaria del eje intestino-piel | 26 |

| | |
|---|-----------|
| 2. Tratamientos para el acné moduladores de la microbiota intestinal | 29 |
| B) Efectos de los antibióticos sobre la microbiota intestinal | 29 |
| C) Probióticos: moduladores de la microbiota intestinal | 32 |
| 3. El papel de la nutrición clínica en el acné | 35 |
| A) Impacto de los carbohidratos en el acné | 36 |
| B) Impacto de las proteínas en el acné..... | 36 |
| C) Impacto de las grasas en el acné | 37 |
| CONCLUSIONES..... | 38 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 39 |



RESUMEN

Introducción: El acné vulgar es una enfermedad inflamatoria de la piel con múltiples causas. Recientemente se ha estudiado la relación entre la microbiota intestinal y la piel a través del eje intestino-piel.

Objetivos: Analizar el papel de la microbiota intestinal en el acné vulgar y evaluar el impacto de tratamientos como antibióticos, probióticos y nutrición clínica.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión bibliográfica en bases de datos científicas (Medline, Embase y Scopus), seleccionando artículos publicados entre 2015 y 2025.

Resultados: De un total de 427 artículos identificados, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 13 estudios relevantes. La disbiosis intestinal se relaciona con inflamación sistémica y empeoramiento del acné. Los antibióticos alteran la microbiota, mientras que los probióticos y una nutrición adecuada pueden mejorar su equilibrio.

Conclusiones: La modulación de la microbiota intestinal representa una vía prometedora en el tratamiento del acné, con beneficios potenciales frente al uso prolongado de antibióticos.

ABREVIATURAS

- **AGCC:** Ácidos Grasos de Cadena Corta
- **BHE:** Barrera Hematoencefálica
- **CRH:** Hormona Liberadora de Corticotropina
- **DHEA:** Dehidroepiandrosterona
- **DHEA-S:** Sulfato de Dehidroepiandrosterona
- **DHT:** Dihidrotestosterona
- **FoxO1:** Forkhead box protein O1
- **GABA:** Ácido γ -aminobutírico
- **GALT:** Tejido Linfoide Asociado al Intestino
- **L-DOPA:** L-dihidroxifenilalanina
- **LPS:** Lipopolisacáridos
- **PI3K:** Fosfoinositol-3-quinasa
- **POMC:** Sistema Proopiomelanocortina
- **PTPRU:** Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type U
- **SIBO:** Sobrecrecimiento Bacteriano del Intestino Delgado
- **SNC:** Sistema Nervioso Central
- **T:** Testosterona
- **TFG- β :** Factor Transformador de Crecimiento Beta

- **GLP-1:** Péptido similar al glucagón tipo 1
- **IGF-1:** Factor de Crecimiento Similar a la Insulina tipo 1
- **IL-10:** Interleucina 10
- **LCT:** Gen implicado en la digestión de la lactosa
- **TLR:** Toll-Like Receptors
- **TNF:** Factor de Necrosis Tumoral
- **TMA:** Trimetilamina
- **TMAO:** N-óxido de trimetilamina
- **Treg:** Linfocitos T reguladores

PALABRAS CLAVE

Acné vulgar, microbiota intestinal, eje intestino-piel, inflamación sistémica, disbiosis, probióticos, antibióticos, nutrición clínica, barrera intestinal, ácidos grasos de cadena corta, sistema inmunitario.



INTRODUCCIÓN

1. Concepto de salud y su multifactorialidad

La salud de una persona está determinada por diversos factores: biológicos (como la genética, el desarrollo o el envejecimiento), los hábitos de vida (alimentación, actividad física, toma de fármacos, exposición a sustancias nocivas...), el medio ambiente mediante factores externos biológicos, físicos, químicos, psicosociales, socioculturales; y del sistema sanitario del que dependa en función de la accesibilidad, efectividad y eficiencia de los recursos que disponga.¹

La microbiota juega un papel crucial en todos estos factores que condicionan la salud, ya que se reconoce que se alcanza un completo estado de salud siempre y cuando los microorganismos que habitan en nuestro cuerpo, especialmente en el tracto gastrointestinal, estén sanos y en equilibrio.² A este conjunto de microorganismos se les conoce bajo el término microbiota, la cual constituye un ecosistema complejo de 75 - 200 billones de microorganismos entre los que se encuentran bacterias, hongos, protozoos, arqueas y virus. Es en la vida fetal donde estos comienzan a colonizar diferentes nichos corporales como son la piel, la cavidad oral, el tracto genital, el sistema respiratorio y el tracto gastrointestinal.³

Un aspecto relevante es la distinción entre microbiota y microbioma, ya que aunque en muchas ocasiones se empleen indistintamente, tienen significados diferentes; se entiende por microbiota a la comunidad de microorganismos que ocupan un hábitat específico, mientras que microbioma se refiere a la microbiota y al conjunto de funciones que desempeña en dicho entorno.⁴

2. Adquisición y composición de la microbiota intestinal

Algunos estudios sugieren que el origen de nuestra microbiota tiene inicio en el útero materno, puesto que se han hallado bacterias en la placenta, saco amniótico, cordón umbilical y meconio. No obstante, se reconoce que el parto constituye un momento determinante en la colonización microbiana inicial y se encuentra influenciada por el tipo del mismo, la edad gestacional, las fuentes de nutrición

inicial, la exposición a antibióticos, etc. Los bebés que nacen por vía vaginal presentan una microbiota inicial similar a la microbiota vaginal y fecal de la madre, enriquecida en *Lactobacillus* spp., *Bacteroides* spp. y *Prevotella* spp.^{5,15} Sin embargo, los bebés nacidos por cesárea desarrollan una microbiota inicial más parecida a la de la piel de los adultos o el entorno, ya que no entra en contacto con la flora vaginal.^{1,5} Estos últimos se caracterizan por tener una colonización más retardada de bacteroides, bifidobacterias y lactobacilos, en cambio presentan más colonización de *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* y *Escherichia coli*.^{5,15}

La microbiota intestinal no es estática, sino que evoluciona a lo largo de las distintas etapas del desarrollo de una persona. Además, factores como el tipo de alimentación, la convivencia con hermanos o mascotas, y el entorno (rural o urbano) también afectan su composición. A medida que se introducen alimentos sólidos, se incrementa la diversidad microbiana y la capacidad metabólica.¹ A los tres años, la microbiota intestinal ya es similar a la del adulto en la cual el 90% de las bacterias pertenecen a los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, una forma de evaluar el equilibrio microbiano y su funcionalidad es con el ratio *Firmicutes/Bacteroidetes*.^{1,2,6,9} El 10% restante está compuesto por Proteobacterias, Actinobacterias, Fusobacterias, Verrucomicrobia. Además, incluye fagos, protistas, bacteriófagos y menos de 20 especies de levaduras (no muy diversa, pero debido a su gran tamaño celular y de genoma aporta recursos funcionales al ecosistema).

A medida que un adulto va envejeciendo, la microbiota va perdiendo diversidad y cantidad de microorganismos beneficiosos como *Faecalibacterium prausnitzii* o las bifidobacterias (los cuales tienen acción antiinflamatoria), generando un estado inflamatorio crónico conocido como *inflammaging*, que se caracteriza por debilitar la respuesta inmunitaria.¹

3. Funciones de la microbiota intestinal

A) Microbiota intestinal en la digestión y el metabolismo

El organismo es incapaz de digerir por completo todos los alimentos únicamente mediante sus propias enzimas, por lo que los residuos que no son absorbidos viajan hasta el colon, el cual alberga una gran cantidad de microorganismos con funciones metabólicas. Uno de los procesos que más se lleva a cabo es la fermentación de hidratos de carbono complejos, generando así ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico que posteriormente servirán como fuente de energía a las células del colon^{1,16} o pasarán al torrente sanguíneo, alcanzando órganos distales y desempeñando diversas funciones como la regulación del metabolismo energético, la acción antiinflamatoria o la modulación de la respuesta inmune. La obtención de energía a partir de alimentos es variable pues depende de la composición microbiana intestinal. La microbiota intestinal también participa en la producción de vitaminas del grupo B y K que el cuerpo humano por sí mismo no puede sintetizar, sino que se obtienen principalmente por la dieta o por la acción de microorganismos intestinales.^{6,7}

Otra función desempeñada por la microbiota es la gestión del almacenamiento de lípidos, lo que la convierte en un objeto de estudio en enfermedades como la obesidad o el síndrome metabólico.

Pero no todas las funciones de la microbiota son beneficiosas, puesto que una de ellas es la generación de trimetilamina (TMA) a partir de colina o carnitina (compuestos hallados en alimentos como la carne, el pescado y los huevos). Posteriormente, esta se transformará en N-óxido de trimetilamina (TMAO) en el hígado y los altos niveles de este metabolito están asociados a riesgo cardiovascular.¹

B) Microbiota intestinal en la protección patógena

La microbiota intestinal protege al organismo de la colonización de microorganismos patógenos, en parte gracias al tracto gastrointestinal, ya que este actúa como una barrera selectiva. En esta protección participan las células epiteliales del intestino (CEI): enterocitos, células caliciformes (también conocidas como células de Goblet), células de Paneth y células M. Las células caliciformes secretan mucinas que

generan dos capas de moco en el intestino, lo que permite la captura de microbios además de evitar su contacto con el epitelio intestinal; las células de Paneth se encuentran en el intestino delgado y actúan directamente inhibiendo el crecimiento microbiano a través de la secreción de péptidos antimicrobianos (como defensinas, Reg-*gamma*, etc); y las células M actúan en la captura de antígenos (Figura 1).^{1,7,8}

La función de la microbiota en este punto reside en potenciar la protección proporcionada por esa barrera selectiva regulando la producción de mucinas y péptidos microbianos. Asimismo, también contribuye a que se renueven las células del epitelio intestinal y ayuda a mantener las uniones intercelulares estrechas (las cuales son reforzadas mediante la acción de los AGCC) contribuyendo al mantenimiento de la barrera intestinal y evitando que entren microorganismos patógenos o toxinas en la circulación sanguínea, además de reducir la permeabilidad e inducir propiedades antiinflamatorias.^{1,3,8,15}

C) Microbiota intestinal en la inmunidad

Otra de las funciones de la microbiota intestinal es estimular el sistema inmunitario, ya que cuando nacemos, el sistema inmune es inmaduro y no es capaz de diferenciar los microorganismos simbiotes de los patógenos. Esta situación se va revirtiendo a medida que crecemos, desarrollando respuestas tanto tolerogénicas (a microorganismos no perjudiciales) como de letalidad (contra microorganismos patógenos).^{1,7}

En la respuesta de tolerancia están involucrados los componentes del tejido linfoide asociado al intestino (GALT): células dendríticas, linfocitos T, linfocitos B y macrófagos; y también intervienen las CEI, que además de tener función protectora frente a patógenos, participan en la modulación de la respuesta inmune a través de sus receptores TLR. Los linfocitos T se diferencian a linfocitos T reguladores (Treg) gracias a la influencia de la microbiota intestinal sobre las células dendríticas del intestino, proceso en el cual participan las células M, traslocando microorganismos desde la luz intestinal hasta la lámina propia (lugar en el cual las células dendríticas lo presentan al sistema inmunitario) (Figura 1). Los linfocitos Treg secretan citoquinas antiinflamatorias como IL-10 y factor transformador de crecimiento (TFG-

β), las cuales evitan respuestas inmunes frente a antígenos de microbiota comensal o provenientes de la dieta.⁷

Otra función que llevan a cabo las células dendríticas es la activación de IgAs específicas mediante su interacción con linfocitos B y T de las placas de Peyer (Figura 1). Estas inmunoglobulinas se desplazan hasta la luz intestinal, donde se unen a enterobacterias patógenas e impiden su acceso a la mucosa, inactivando toxinas y facilitando su eliminación; además, estas inmunoglobulinas también pueden ejercer protección a nivel sistémico.¹

D) Microbiota intestinal en la regulación del sistema neuroendocrino

Además de tener funciones digestivas, inmunológicas y protectoras, la microbiota intestinal participa en la regulación del sistema neuroendocrino a través del eje microbiota-intestino-cerebro.^{1,9} Este eje está mediado por señales neurales, hormonales e inmunológicas que mantienen una comunicación bidireccional entre el intestino y el sistema nervioso central (SNC) permitiendo que la microbiota esté presente en procesos cognitivos, el comportamiento, el estado del ánimo, la termogénesis y la regulación del apetito.

Esta comunicación se produce principalmente gracias a la producción de AGCC, los cuales activan los receptores GPR41 y GPR43 y estimulan la liberación de hormonas enteroendocrinas como el péptido similar al glucagón (GLP-1) y el péptido tirosina-tirosina (PYY), secretadas por las células L (Figura 1). Los AGCC y estos péptidos actúan regulando el equilibrio energético mediante la modulación de los procesos de metabolización de la glucosa, la respuesta a la insulina, la termogénesis y el apetito. Además, ciertos metabolitos derivados de la actividad microbiana, como los indoles, hacen que la sensibilidad de las neuronas del colon al GLP-1 sea mayor, amplificando sus efectos. Por otro lado, los ácidos biliares secundarios generados por la microbiota intestinal inducen los receptores TGR5, produciendo la diferenciación de células L, aumentando la secreción de GLP-1 y mejorando la tolerancia a la glucosa.

La microbiota intestinal también está relacionada con el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) puesto que las células epiteliales sintetizan glucocorticoides con función antiinflamatoria y endocrina y los microorganismos comensales modulan circadianamente tanto esta síntesis como su expresión en respuesta a este eje. En ausencia de microbiota intestinal, se altera la secreción de corticoesterona (hormona glucocorticoide) en el íleon, pudiéndose desencadenar su hipersecreción dando lugar a hiperglucemias, resistencias a insulina e hipertrigliceridemia.¹

I. Microbiota intestinal en la síntesis de neurotransmisores

La microbiota intestinal es partícipe de la síntesis de neurotransmisores como la serotonina, la dopamina y el ácido γ -aminobutírico (GABA).^{1,7,9}

Un 90% de la serotonina producida se genera en el tracto gastrointestinal. Esto es debido a que los AGCC generados al fermentar fibras vegetales estimulan la expresión de ciertos genes como el de la enzima triptófano 1- hidroxilasa que favorece la producción de serotonina en las células enterocromafines del intestino. También existen bacterias en la microbiota intestinal como *Clostridium sporogenes* y *Ruminococcus* que transforman el triptófano en serotonina directamente, mediante hidroxilasas y descarboxilasas propias.^{1,7} Por otro lado, géneros como *Candida spp.*, *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.* y *Streptococcus spp.* están directamente implicados en la síntesis de serotonina.⁹ Tal y como relata la literatura, la serotonina producida en el intestino es poco probable que llegue al cerebro debido a la barrera hematoencefálica (BHE), ya que esta no presenta un transportador activo de serotonina en ella, por lo que sus funciones serán locales: regulación de la inflamación y la motilidad intestinal. Por el contrario, si su producción está alterada pueden desencadenarse enfermedades inflamatorias crónicas y trastornos metabólicos.^{1,9}

En cuanto al neurotransmisor GABA, este se sintetiza a partir de la descarboxilación del glutamato mediado por la glutamato descarboxilasa. Este mecanismo es llevado a cabo principalmente por bacterias de los géneros *Lactobacillus spp.* y *Bifidobacterium spp.*, las cuales gracias a este proceso mantienen su estabilidad

interna^{1,7,9}. A diferencia de los demás, este neurotransmisor sí tiene acciones sistémicas, puesto que sí atraviesa la BHE (ya que esta sí presenta transportadores activos GABA) por lo que actúa reduciendo la presión arterial, el dolor, la ansiedad, tiene efectos antidiabéticos y diuréticos, además de mejorar la actividad cerebral al regular los impulsos nerviosos y favorecer la producción de hormonas.^{1,9}

Por último, la dopamina también tiene parte de su origen en la microbiota, pues ciertas bacterias comensales producen tirosinasas que transforman la tirosina en L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), que llevaría a la producción de catecolaminas como la epinefrina, la norepinefrina y la dopamina. Este último neurotransmisor desempeña un importante papel en la regulación del comportamiento relacionado con la alimentación y el estado del ánimo.¹

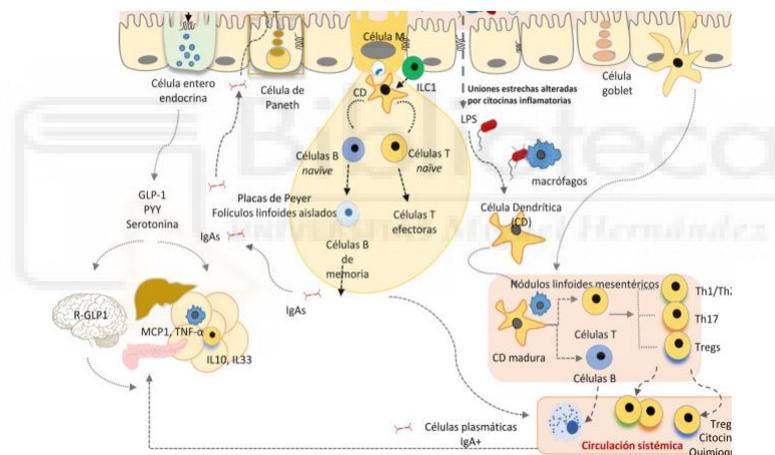


Figura 1. Esquema representativo de la interacción entre la microbiota y sus metabolitos con el sistema inmunitario, neuroendocrino y la barrera intestinal.

Diseñado por Yolanda Sanz. Tomado de Álvarez et al. ¹

4. Diversidad microbiana y disbiosis

En la microbiota intestinal se pueden distinguir 3 tipos de microorganismos en función de su relación con el huésped: mutualistas (benefician tanto al huésped como a sí mismos), comensales (únicamente se benefician a sí mismos) y patógenos (se benefician a sí mismos pero dañan al huésped).⁴ Las comunidades microbianas que ocupan un nicho de manera estable coexisten en un estado de

equilibrio caracterizado por la riqueza de especies que tienen una relación de mutualismo y comensalismo con el hospedador, produciendo una situación conocida como “eubiosis”. Cuando se altera el equilibrio de la microbiota, esta puede entrar en un estado de disbiosis, el cual puede manifestarse de distintas formas: proliferación de patobiontes (microorganismos comensales potencialmente patógenos), reducción de microorganismos beneficiosos y pérdida de diversidad microbiana inicial. Durante los primeros 20 años de vida la carga microbiana del intestino va en aumento, aunque puede verse afectada por los hábitos dietéticos, asociándose con la salud metabólica.^{5,16} Las causas de las disbiosis son múltiples y pueden clasificarse en factores individuales y ambientales.

A) Factores individuales de la disbiosis

I. Factores genéticos

Gracias a estudios realizados en gemelos monocigóticos y dicigóticos, se conoce que la microbiota de los primeros presenta mayor similitud entre sí que la de los segundos, respaldando así el papel de la genética en la composición microbiana.^{5,14} Algunas variantes genéticas predisponen a la disbiosis, fomentando enfermedades metabólicas e inmunitarias. Ciertas especies son heredables, particularmente las pertenecientes a los filos Firmicutes y Verrucomicrobia. Por otro lado, variaciones en algunos genes como LCT (gen implicado en la digestión de la lactosa), NOD2 (proteína vinculada a procesos inflamatorios), o FUT2 (gen responsable de la producción de enzimas secretoras) afectan a la conformación microbiana.⁵

II. Edad

A medida que envejecemos, la composición de la microbiota también lo hace, disminuyendo su diversidad de bacteroides, bifidobacterias, lactobacilos... y aumentando la presencia de microorganismos oportunistas como *C. perfringens* y *C. difficile*. Esto ocurre debido a la senescencia celular, la cual conduce al cambio en los hábitos de vida, el ritmo alimentario, la disminución de la actividad física, el

debilitamiento del sistema inmune, deterioro de la estructura y funcionalidad intestinal, la recurrencia de infecciones, hospitalizaciones, la toma de medicamentos, etc.¹⁵

III. Enfermedades y lesiones

La relación entre la disbiosis intestinal y la enfermedad es bidireccional: algunas enfermedades pueden inducir un estado de disbiosis, mientras que la propia disbiosis también puede desencadenar enfermedades.

Por un lado, se encuentran las enfermedades que causan disbiosis, tales como ciertas infecciones, trastornos inflamatorios crónicos y enfermedades autoinmunes. Estas pueden alterar el equilibrio microbiano intestinal favoreciendo el desarrollo de microorganismos entéricos patógenos que agraven la enfermedad. La disbiosis también puede desencadenarse por la debilitación del sistema inmune en pacientes inmunocomprometidos, ya que la respuesta inmunitaria en la mucosa intestinal es deficiente y facilita la translocación microbiana hacia la sangre fomentando la inflamación sistémica.⁵

Por otro lado, en las enfermedades contraídas a consecuencia de la disbiosis, el desequilibrio existente fomenta un entorno ideal para que las bacterias patógenas proliferen. Algunos mecanismos que favorecen el desarrollo y supervivencia de los microorganismos patógenos son: 1) la rivalidad por nutrientes; 2) la captación de metales como hierro o zinc, esencial para la proliferación bacteriana, pues en una microbiota alterada, las células huésped reducen la disponibilidad de hierro, intensificando la competencia y llevando a las bacterias patógenas a producir sideróforos para sobrevivir y proliferar¹²; 3) la transferencia horizontal de genes, mecanismo que, mediante la transmisión de ADN de otra bacteria, les permite adaptarse a situaciones cambiantes proporcionándole ventajas competitivas frente a otros microorganismos del entorno¹³; 4) la competencia intermicrobiana, 5) la capacidad de poder sobrevivir en condiciones aeróbicas y anaeróbicas.

Un ejemplo sería el desarrollo de cáncer colorrectal y sepsis desencadenado por sobrecrecimiento de bacterias Enterobacterales en un intestino inflamado.⁵

B) Factores ambientales de la disbiosis

Entre los factores ambientales que afectan a la microbiota intestinal destacan los fármacos y la dieta. El uso de antibióticos, inhibidores de la bomba de protones, analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos puede alterar la composición y función de la microbiota, generando disbiosis. En particular, los antibióticos dañan la barrera intestinal y los patrones moleculares, favoreciendo lesiones, inflamación y la aparición de infecciones oportunistas como *C. difficile*, *C. perfringens* o *Klebsiella* causantes de desequilibrios en el sistema inmune.^{5,10,11}

Por otro lado, la dieta juega un papel esencial, ya que una alimentación rica en fibra favorece la presencia de bacterias beneficiosas como *Eubacterium rectale*, *Roseburia spp.* y *Faecalibacterium prausnitzii*, las cuales ayudan a mantener el equilibrio microbiano mediante la producción de AGCC. En cambio, las dietas ricas en grasas, como la occidental, reducen la diversidad microbiana. De ahí la creciente importancia de la nutrición personalizada como herramienta terapéutica.⁵

Por lo tanto, haciendo referencia a la famosa frase de Hipócrates: «Toda enfermedad comienza en el intestino», se pone de manifiesto que el estudio de la interacción de la microbiota intestinal y la enfermedad cada vez adquiere más relevancia, y con ello, el desarrollo de nuevas estrategias enfocadas en la modulación microbiana.

5. Acné vulgar

El acné vulgar (o *acne vulgaris*) es una enfermedad inflamatoria que afecta a los folículos pilosos de la piel.¹⁷ Se manifiesta a través de lesiones clasificadas como inflamatorias y/o no inflamatorias que aparecen en el cuello, la cara, el pecho y la parte alta de la espalda. Las pápulas, pústulas, nódulos y quistes son afecciones inflamatorias mientras que los comedones abiertos (puntos negros) y los comedones cerrados (puntos blancos) son no inflamatorias.¹⁸ Además de afectar a la apariencia física también supone daño psicológico^{3,20} estudiado por Vasam et al. (2023) en el cual resultó que las niñas con acné severo presentaban el doble de

probabilidades de tener pensamientos suicidas comparadas con aquellas que sufrían acné leve (25,5% vs 11,9%) ; en niños con acné grave, las probabilidades de profundizar estos pensamientos fueron el triple que aquellos con afección leve (22,6% vs 6,3%).³ En cuanto a datos epidemiológicos, en 2023 el acné vulgar representaba la octava enfermedad más prevalente a nivel mundial, afectando a 9 de cada 100 personas estableciéndose como la segunda alteración cutánea más frecuente por detrás de la dermatitis.^{3,20}

La patogénesis del acné vulgar es multifactorial y está basada en cuatro mecanismos:^{3,17,18,3,20}

1. Hiperactividad de las glándulas sebáceas.
2. Acumulación excesiva de queratinocitos dentro del folículo piloso.
3. Colonización y proliferación excesiva de *Cutibacterium acnes* en el conducto pilosebáceo.
4. Respuesta inflamatoria a nivel local y sistémico en consecuencia de los mecanismos anteriores.

La interacción entre estos mecanismos, sumado de factores genéticos, hormonales y ambientales, contribuye a la variabilidad clínica del acné y hace que sea complejo el desarrollo de estrategias terapéuticas.¹⁸

A) Factores hormonales influyentes en el acné

Los factores hormonales juegan un papel fundamental en la fisiopatología del acné, sobre todo aquellos que afectan el funcionamiento de las glándulas sebáceas. Por ello, el trastorno cutáneo estudiado suele presentarse mayoritariamente en la adolescencia, momento en el cual el organismo, tanto de la mujer como el hombre, padece cambios hormonales.^{3,18,19}

I. Andrógenos

En la adolescencia se desencadena la elevación de los niveles de andrógenos a nivel sistémico (provenientes de las glándulas suprarrenales y gonadales) y a nivel local en la piel. En el torrente sanguíneo se encuentran estas hormonas en forma de: sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), dehidroepiandrosterona (DHEA), androstenediona, así como testosterona (T) y dihidrotestosterona (DHT), siendo estas dos últimas consideradas hormonas más eficaces.¹⁹ La función de estas hormonas reside en su interacción con los receptores de andrógenos presentes en los sebocitos y queratinocitos foliculares desencadenando una elevada síntesis de sebo y proliferación de la glándula sebácea. En las zonas de lesiones provocadas por acné se reúnen gran cantidad de receptores androgénicos y de la 5-alfa reductasa (permite la conversión de T en DHT, el cual tiene mayor actividad androgénica en la piel). Además, esta hormona también participa en la producción de lípidos y la maduración de los sebocitos.¹⁸

II. Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1)

Otro agente hormonal influyente en la fisiopatología del acné es el Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) el cual interviene en varios procesos:

- a) Estimula la síntesis de T y DHEA en las gónadas y glándulas suprarrenales, respectivamente; también favorece la transformación de T a DHT.¹⁹
- b) Aumento de la producción de sebo en las glándulas sebáceas y la activación del receptor nuclear de andrógenos.^{18,19} Esto ocurre debido a la represión de la función del Factor de transcripción nuclear *forkhead box protein O1* (FoxO1) como consecuencia de la activación por parte del IGF-1 o la insulina de la vía fosfoinositol-3-quinasa (PI3K)-proteína quinasa B (AKT). Este bloqueo de la función de FoxO1 impide la cesión de la lipogénesis, la síntesis de citocinas proinflamatorias y la producción de queratinocitos.¹⁹

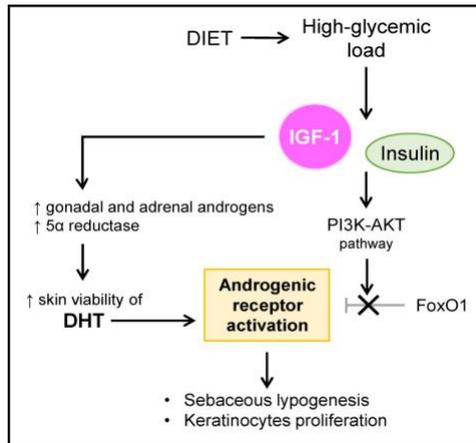


Figura 2. Mecanismos implicados en la interacción entre los andrógenos y el IGF-1 en el contexto del acné. Extraído de Sánchez-Pellicer et al.¹⁹

III. Neuropéptidos

La hormona liberadora de corticotropina (CRH), la sustancia P (SP) y el sistema proopiomelanocortina (POMC) son neuropéptidos que influyen en el funcionamiento de los sebocitos y en la modulación de la inflamación. La CRH participa en la respuesta al estrés y se ha estudiado que en personas con acné se encuentra en niveles elevados, evidenciando así que el estrés puede causar o empeorar el acné. Esta hormona también interactúa con las vías mediadas por andrógenos que favorecen la aparición del acné.¹⁸

B) Factores genéticos influyentes en el acné

Los antecedentes familiares representan un factor de riesgo en el acné, se estima que los factores genéticos participan en un 81% de los casos, según Amuzescu et al. en 2024.³ Por ejemplo, el estudio de Mina-Vargas et al. en 2017 expuso que los genes PTPRU, PIK3R1 y DCC estaban asociados a esta afección dérmica los cuales están implicados en procesos como la proliferación celular, la diferenciación y la adhesión celular, respectivamente. Atendiendo a la literatura, los genes que han sido relacionados con el acné están involucrados, generalmente, en la modulación de la respuesta inmune y en la regulación del metabolismo de los andrógenos. Más recientemente, un metaanálisis de Mitchell et al. publicado en 2022 que incluyó 20.165 sujetos acnéicos pertenecientes a 9 cohortes europeas en el cual se estudió

todo el genoma (GWAS). En él se identificaron 29 loci relacionados con la forma del folículo piloso, la formación y funcionamiento del folículo pilosebáceo y la presencia de neutrófilos en las lesiones.¹⁹

C) Factores ambientales

No se puede comprender la patogénesis del acné sin tener en cuenta los factores exposómicos como la nutrición, el clima, la contaminación o los hábitos de vida.^{17,18} Melnik et al.¹⁷ clasifican el acné como una enfermedad de la civilización occidental puesto que la dieta de occidente tiene un gran impacto en la patología, esta incluye la ingesta de elevados niveles de sacarosa (frecuentemente presente de forma encubierta en productos procesados), cereales con alto grado de procesado, mucha leche y lácteos y grasas saturadas. Estos componentes producen altos niveles de IGF-1 e insulina, que como ya se ha mencionado, aumentan la lipogénesis y la inflamación.^{17,18} Por otro lado, la hidratación cutánea o la secreción sebácea pueden verse comprometidas debido a influencias meteorológicas; cuando la piel está sometida a humedad, los queratinocitos aumentan su tamaño ocluyendo el folículo piloso generando un lugar propicio para la proliferación de *C. acnes*, otra situación que favorece el crecimiento de esta bacteria es la piel sometida a altas temperaturas ya que se favorece la producción de sebo. También se han asociado contaminantes como el NO₂ y el SO₂ al padecimiento de brotes de acné debido al estrés oxidativo de la piel.¹⁸

OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica consiste en estudiar el papel de la microbiota intestinal en la patogénesis del acné vulgar, analizando los mecanismos de interacción entre ambos. Para ello, se establecieron los siguientes objetivos específicos:

1º Conocer la naturaleza y las funciones de la microbiota intestinal en el organismo, así como el concepto de disbiosis y su impacto en la salud.

2º Evidenciar la conexión entre el acné vulgar y la microbiota intestinal a través del eje intestino-piel.

3º Investigar y comparar el impacto de los tratamientos sistémicos tradicionales (antibióticos) y los emergentes (probióticos) en la microbiota intestinal y en la patogenia del acné.

4º Determinar la importancia de la nutrición clínica como método coadyuvante en el tratamiento del acné y su influencia sobre la microbiota cutánea e intestinal.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

La investigación se ha llevado a cabo mediante una búsqueda exhaustiva de artículos relacionados con el tema de estudio, seleccionando aquellos que parecían relevantes a primera vista. Posteriormente, se procedió a un análisis más detallado para determinar cuáles serían incluidos en la revisión.

2. Estrategia de búsqueda de artículos

Se realizaron búsquedas en diversas plataformas para identificar estudios previos y revisiones bibliográficas relevantes sobre la influencia de la microbiota en el acné, así como posibles enfoques terapéuticos a explorar en nuestra revisión.

A) Fuentes de obtención de datos

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en bases de datos bibliográficas especializadas en ciencias de la salud a través de la biblioteca de la Universidad Miguel Hernández (UMH), incluyendo MEDLINE y PubMed Central a través de PubMed, Embase y SCOPUS. Posteriormente, cada artículo fue analizado de manera detallada y descriptiva en relación con el tema de nuestra revisión.

B) Tratamiento de la información

Durante el proceso en el que vamos a definir las ecuaciones de búsqueda en las distintas bases de datos seleccionadas se van a utilizar varios Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) o *Medical Subject Headings* (MeSH) . Los descriptores o palabras clave que se han empleado en la búsqueda a través de PubMed son “gastrointestinal microbiome”, “bacterial typing techniques”, “acne vulgaris”, “antibacterial agents”, “probiotics”, “fecal microbiota transplantation” y “sequence analysis, dna”. En EMBASE y SCOPUS se emplearon “acne vulgaris” e “intestine flora”. Estos se agruparon según el interés, con el término AND si se querían combinar; con el término OR si estaban en la misma categoría; o separados con el símbolo “/” para refinar la búsqueda dentro de un término, enfocándose así en un ámbito determinado.

De Medline (vía PubMed) se han recopilado tres ecuaciones de búsqueda:

1.(("acne vulgaris"[MeSH Terms] OR ("acne"[All Fields] AND "vulgaris"[All Fields]) OR "acne vulgaris"[All Fields]) AND ("gastrointestinal microbiome"[MeSH Terms] OR ("gastrointestinal"[All Fields] AND "microbiome"[All Fields]) OR "gastrointestinal microbiome"[All Fields])) OR ("Bacterial Typing Techniques"[MeSH Terms] AND ("gastrointestinal microbiome/drug effects"[MeSH Terms] OR "gastrointestinal microbiome/physiology"[MeSH Terms]) AND "Probiotics"[MeSH Terms]) AND (y_10[Filter] AND fft[Filter])

2.(("acne vulgaris"[MeSH Terms] OR ("acne"[All Fields] AND "vulgaris"[All Fields]) OR "acne vulgaris"[All Fields]) AND ("anti bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti bacterial agents"[All Fields] OR ("antibacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antibacterial agents"[All Fields]) AND ("probiotic s"[All Fields] OR "probiotal"[All Fields] OR "probiotics"[MeSH Terms] OR "probiotics"[All Fields] OR "probiotic"[All Fields]) AND ("anti bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[All Fields] OR "antibiotics"[All Fields] OR "antibiotic s"[All Fields] OR "antibiotical"[All Fields])) AND ((y_10[Filter]) AND (fft[Filter]))

La búsqueda en la primera ecuación estuvo enfocada en recopilar información acerca del microbioma intestinal, su relación con la salud de la piel (específicamente con el acné vulgar) y su modulación. La segunda ecuación estuvo más enfocada en reunir información sobre tratamientos del acné que puedan alterar la microbiota intestinal.

De PubMed Central (vía PubMed) se obtuvo la siguiente ecuación:

("acne vulgaris"[MeSH Terms] OR ("acne"[All Fields] AND "vulgaris"[All Fields]) OR "acne vulgaris"[All Fields]) AND ("probiotics"[MeSH Terms] OR "probiotics"[All Fields] OR "probiotic"[All Fields]) AND ("anti-bacterial agents"[All Fields] OR "anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti-bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[All Fields]) AND ("gastrointestinal microbiome"[MeSH Terms] OR ("gastrointestinal"[All Fields] AND "microbiome"[All Fields]) OR "gastrointestinal microbiome"[All Fields])) AND ("2015/03/14"[PDat] : "2025/03/10"[PDat])

Esta ecuación de búsqueda tiene como objetivo recopilar información sobre la relación entre el eje intestino-piel y el uso de probióticos.

De Embase con una búsqueda tipo Quick, siguiendo los mismos criterios, se obtuvo la siguiente ecuación:

('acne vulgaris'/exp OR 'acne vulgaris') AND ('intestine flora'/exp OR 'intestine flora') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND (2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py OR 2025:py)

Cabe destacar que a pesar de limitar la búsqueda a artículos exclusivos de Embase, seguían saliendo estudios encontrados previamente en PubMed. Por ello, tras una breve lectura de los resultados, solo dos de ellos resultaron de interés, ya que complementaban perfectamente a los obtenidos en la base de datos anterior.

Por último, para formular la ecuación de búsqueda en SCOPUS fueron combinadas las palabras clave mencionadas anteriormente y los siguientes filtros del apartado *Keywords*: “acne vulgaris”, “acne”, “human”, “humans”, “intestine flora”,

“gastrointestinal microbiome”, “probiotics”, “microbiota”, “genetics”, “probiotic agents” y “dysbiosis”, de esta forma la búsqueda fue significativamente acotada. Por lo demás, se siguieron los mismos criterios de búsqueda que en las anteriores resultando la ecuación:

```
(TITLE-ABS-KEY(acne vulgaris) AND TITLE-ABS-KEY(gastrointestinal microbiome))  
AND PUBYEAR > 2015 AND PUBYEAR < 2025 AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD,"Probiotics" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD,"Microbiota" )  
OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD,"Genetics" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD,"Gastrointestinal Microbiome" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD,"Probiotic Agent" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD,"Dysbiosis" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD,"Acne" ) OR  
LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD,"Acne Vulgaris" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD,"Intestine Flora" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE,"English" ) )
```

Como ocurrió anteriormente, existían muchas duplicidades con las bases de datos previas. Sin embargo, tras una revisión rápida de los resúmenes disponibles, fue seleccionado un artículo que aportaba novedades en comparación con los anteriores.

Únicamente se ha incluido un artículo que no se encuentra en los resultados de las búsquedas con estas ecuaciones sino que fue encontrado mientras revisaba otros artículos relacionados en PubMed. Se trata del artículo titulado *Comparative Effects of Azithromycin and Probiotics for Treatment of Acne Vulgaris*, el cual proporciona información relevante sobre el uso combinado de probióticos y antibióticos en el tratamiento del acné, contribuyendo a una mejor comprensión de las alternativas terapéuticas disponibles. Su inclusión se justifica debido a que esta visión global es útil para contextualizar e introducir este Trabajo de Fin de Grado.

3. Selección de artículos

A la hora de seleccionar los artículos se ha tenido en cuenta que fuesen estudios originales de investigación publicados en revistas de referencia o sometidos a revisión por expertos, realizados en cualquier país y cumplieren los filtros establecidos previamente:

- Que tuvieran una fecha de publicación dentro del rango de los 10 años anteriores (2015-2025). Inicialmente, se estableció un rango de búsqueda de artículos con una fecha de publicación de los últimos 5 años (2020-2025). Sin embargo, debido a la falta de suficientes estudios relevantes en ese período, se amplió el rango a los últimos 10 años.
- Que pudiese leerse el texto completo. No todos los artículos son de acceso libre, pero al pertenecer a la UMH tenemos acceso a una gran parte de artículos tanto gratuitos como de pago.
- Que el idioma principal fuera inglés o español para facilitar la lectura y comprensión del artículo.

No se aplicaron filtros de especie, sexo ni edad en la selección de los artículos, ya que el objetivo del estudio era explorar de manera amplia la influencia de la microbiota intestinal en el acné. Excluir estos factores podría limitar la comprensión global del tema, dado que el acné afecta a personas de diferentes edades y géneros, y los estudios sugieren que la microbiota intestinal puede influir en el acné independientemente de estos factores.

Asimismo, se eliminaron los artículos duplicados, ya que Embase ofrece una herramienta específica para este propósito, lo que facilitó la exclusión de registros repetidos en el proceso de selección.

A pesar de la utilización de los filtros anteriormente mencionados, no todos los artículos que los cumplen han sido de nuestro interés. Primero ha sido llevada a cabo una lectura rápida a partir de la lectura del título y resumen; en caso de mayor interés, se llevó a cabo la lectura íntegra del texto. Se han excluido artículos debido a que:

- No daban realmente acceso completo al artículo.
- Artículos cuyo tema principal no tenía relación con la microbiota intestinal en el acné.
- Se encontraban duplicados entre bases de datos a pesar de aplicar los filtros que limitan las duplicidades.

4. Extracción de variables

Una vez seleccionados los artículos finales para la revisión bibliográfica, se procede a un análisis detallado de cada uno. Durante este proceso, se extraen las siguientes variables: nombre del primer autor y año de publicación, país de origen, objetivos del estudio, tipo de diseño, duración del estudio, características de la población estudiada (número de participantes, sexo y edad) y los resultados obtenidos.

RESULTADOS

Una vez realizada la búsqueda bibliográfica completa con los criterios de inclusión, se han obtenido 427 artículos entre Medline, PubMed Central, Embase y Scopus.

Tras aplicar los respectivos filtros, la documentación se reparte: unos 293 artículos (68,6%) proceden de PMC, 38 artículos provienen de Medline (8,9%), 39 de EMBASE (9,1%) y 57 de Scopus (13,3%).

En Medline, de los 38 resultados obtenidos entre las dos ecuaciones y tras haber hecho una lectura ligera, observamos que podrían sernos útiles 32. De esos 32, tras una lectura profunda, seleccionamos **6** que cumplen con los criterios y están directamente relacionados con el tema de estudio.

En PMC, de los 293 artículos resultantes, sólo 42 estaban relacionados directamente con el tema a tratar, de esos 42 artículos, tras una lectura superficial, seleccioné 7 artículos, de los cuales quitando las duplicidades, solo **3** artículos fueron de interés.

En Embase, de los 39 resultados que se obtienen, se preseleccionaron 11 en base a su relación con el tema, de esos 11, hay duplicidades a pesar de haber aplicado el filtro para suprimirlas, tras una exclusión manual de artículos duplicados, nos quedamos con 6. Finalmente, de esos 6, exclusivamente se incluyen **2** artículos para la realización de la revisión bibliográfica que aporta información no encontrada en otras bases.

En Scopus de los 57 artículos, únicamente preseleccioné 11 en la primera lectura rápida, basándome en la relación con el tema. Tras eliminar los duplicados, se descartan 5 artículos y de los 6 restantes, tras una lectura detenida he seleccionado 1 artículo que cumplía con los criterios buscados y aportaba contenido relevante para el trabajo.

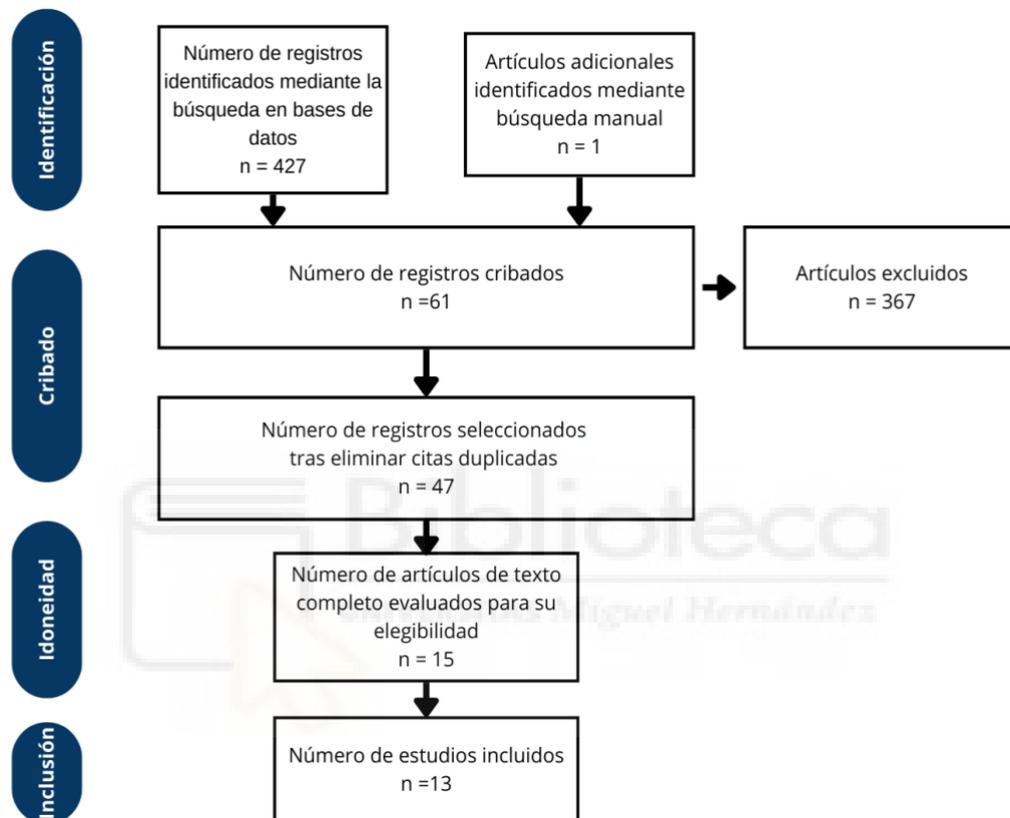


Figura 3. Diagrama de flujo de artículos seleccionados

| TÍTULO ARTÍCULO | TIPO DE ARTÍCULO | AUTORES | AÑO | REVISTA | JIF (2023) |
|--|------------------------|--|------|---|------------|
| Probiotics and gut microbiota modulation: implications for skin health and disease management ³ | Revisión bibliográfica | Elahe Parhizkar, Parisa Vosough, Maryam Baneshi, Abdolkhalegh Keshavarzi, Parvin Lohrasbi, Saeed Taghizadeh y Amir Savardashtaki | 2025 | Archives of Microbiology | 2,3 |
| Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases ¹¹ | Revisión sistemática | Md Rayhan Mahmud, Sharmin Akter, Sanjida Khanam Tamanna, Lincon Mazumder, Israt Zahan Esti, Sanchita Banerjee, Sumona Akter, Md Rakibul Hasan, Mrityunjoy Acharjee, Md Sajjad Hossain, Anna Maria Pirttilä | 2022 | Gut Microbes | 12,2 |
| The impact of clinical nutrition on inflammatory skin diseases ¹⁷ | Revisión bibliográfica | Anne Gürtler, Schmitt Laurenz | 2022 | Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft | 5.6 |
| Exploring Acne Treatments: From Pathophysiological Mechanisms to Emerging Therapies ¹⁸ | Revisión bibliográfica | Hyun Jee Kim, Yeong Ho Kim | 2024 | International Journal of Molecular Sciences (IJMS) | 4,9 |
| Acne, Microbiome, and Probiotics: The Gut–Skin Axis ¹⁹ | Revisión bibliográfica | Pedro Sánchez Pellicer, Laura Navarro Moratalla, Eva Núñez Delegido, Beatriz Ruzafa Costas, Juan Agüera Santos, Vicente Navarro-López | 2022 | Microorganisms | 4,1 |
| Efficacy of Probiotic Supplements and Topical Applications in the Treatment of Acne: A Scoping Review of Current Results ²⁰ | Revisión sistemática | Ida Ayu Manik Partha Sutema, Irma Rahayu Latarissa, I Gusti Ayu Rai Widowati, Cynthia Retna Sartika, Ni Wayan Eka Ciptasari, Keri Lestari | 2025 | Journal of Experimental Pharmacology | — |
| Edible Plants and Their Influence on the Gut Microbiome and Acne ²¹ | Revisión bibliográfica | Ashley K Clark, Kelly N Haas, Raja K Sivamani | 2017 | International Journal of Molecular Sciences | 4,9 |
| Gender-Specific Differences in Gut | Estudio | | | | |

| | | | | | |
|---|--|--|------|---|-----|
| Microbiota Composition Associated with Microbial Metabolites for Patients with Acne Vulgaris ²² | observacional transversal | Yukun Huang, Lu Liu, Linna Chen, Lin Zhou, Xia Xiong, and Yongqiong Deng | 2021 | Annals of dermatology | 1,5 |
| Profiling the Effects of Systemic Antibiotics for Acne, Including the Narrow-Spectrum Antibiotic Sarecycline, on the Human Gut Microbiota ²³ | Investigación original (experimental <i>in vitro</i>) | Ines B. Moura, Ayman Grada, William Spittal, Emma Clark, Duncan Ewin, James Altringham, Emilio Fumero, Mark H. Wilcox, Anthony M. Buckley | 2022 | Frontiers in Microbiology Sección: antimicrobials, resistance and chemotherapy | 4 |
| Comparative Effects of Azithromycin and Probiotics for Treatment of Acne Vulgaris ²⁴ | Estudio cuasi-experimental prospectivo | Mushayada Irshad, Akbar Waheed Syed, Muhammad Waseem Shahid, Uzma Naeem, Mehreen Mirza, Samarah Naeem | 2023 | Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan | 0,7 |
| Nutritional and Microbial Strategies for Treating Acne, Alopecia, and Atopic Dermatitis ²⁵ | Revisión bibliográfica | Alejandro Borrego-Ruiz, Juan J Borrego | 2024 | Nutrients | 4,8 |
| The role of short-chain fatty acids in inflammatory skin diseases ²⁶ | Revisión bibliográfica | Xianjun Xiao, Xiaoshen Hu, Junpeng Yao, Wei Cao, Zihao Zou, Lu Wang, Haiyan Qin, Dongling Zhong, Yuxi Li, Peiwen Xue, Rongjiang Jin, Ying Li, Yunzhou Shi, Juan Li | 2023 | Frontiers in Microbiology Sec. Microbial Physiology and Metabolism | 4 |
| A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of an Oral Probiotic in Acne Vulgaris ²⁷ | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, 12 semanas de duración | Cristina Eguren, Ariadna Navarro Blasco, Marina Corral Forteza, Alejandra Reolid Pérez, Núria Setó Torrent, Alejandro García Navarro, David Prieto Merino, Eva Núñez Delegido, Pedro Sánchez Pellicer, Vicente Navarro López | 2024 | Acta Dermato-Venereologica | 3,5 |

Figura 4. Tabla de artículos seleccionados para la revisión bibliográfica.

DISCUSIÓN

1. El eje intestino-piel

En los últimos años, la investigación en enfermedades cutáneas ha ido más allá del estudio de los factores clásicos (hormonales, genéticos, ambientales), explorando nuevas perspectivas en torno a la patogénesis. Entre ellas, destaca la relación de la microbiota intestinal con la salud de la piel, lo que da lugar al concepto del eje intestino-piel.

El eje intestino-piel se refiere a la interacción entre la microbiota intestinal y la cutánea, el origen del estudio de esta relación surge en 1930 de la mano de John H. Stokes y Donald M. Pillsbury, dos dermatólogos que propusieron la existencia de un vínculo entre la microbiota intestinal y la inflamación cutánea.^{17,21} Esta relación la sugieren al observar en sus estudios que el 40% de los pacientes con acné tenían disminuida la capacidad de secretar ácidos gástricos y por ende, la capacidad de eliminar bacterias, enlazándolo con la hipótesis de que podría existir una translocación de bacterias del colon al intestino delgado. Este hallazgo ha sido respaldado en investigaciones más recientes, ya que se conoce que la hipoclorhidria es un factor de riesgo significativo en el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO), lo cual aumenta la permeabilidad intestinal (permitiendo el paso de bacterias y toxinas a la sangre) y favorece la inflamación sistémica.²¹

Un intestino sano, con una barrera intestinal íntegra y sin pérdida de funcionalidad favorece la homeostasis cutánea. Por el contrario, si la barrera se encuentra comprometida por un estado de desequilibrio microbiano (disbiosis), se desencadenará un estado de inflamación sistémica persistente que puede repercutir negativamente en la piel.³

A) Activación inmunitaria del eje intestino-piel

La disbiosis intestinal provoca un incremento de la síntesis de lipopolisacáridos (LPS) los cuales son componentes proinflamatorios de bacterias Gram -, cuyo exceso desencadena el deterioro y la permeabilidad de la barrera intestinal.

Además, ante un estado alterado de la microbiota también puede disminuir la producción de AGCC que, en un estado eubiótico, tienen función protectora al actuar fortaleciendo las uniones estrechas entre las células epiteliales y presentan propiedades antiinflamatorias, por lo que su disminución debilita la barrera favoreciendo el paso de bacterias y toxinas de la luz intestinal a la lámina propia, y desde allí al torrente sanguíneo. Esta translocación bacteriana genera una respuesta inmunitaria en el organismo que activará la diferenciación de linfocitos T vírgenes a linfocitos T efectores, estos generarán citocinas proinflamatorias aumentando la inflamación. Al mismo tiempo, la presencia de Treg y citocinas antiinflamatorias (como IL-10) va disminuyendo. Las células inmunitarias efectoras y los metabolitos proinflamatorios acceden al flujo sanguíneo, momento en el que alcanzan la piel y se produce la interacción con la microbiota cutánea, activándose la respuesta inflamatoria cutánea mediada por el aumento de IL-4 y el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) (Figura 5).³ Una vez que la inflamación sistémica se ha establecido, se activa la vía mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*) la cual actúa regulando la expansión celular en las glándulas sebáceas, lo que aumenta la síntesis de sebo haciendo que se acumule en los conductos sebáceos, se favorezca la proliferación de *C. acnes*, se refuerce la inflamación local en la piel y consecuentemente, se potencia la patogénesis del acné.¹⁸

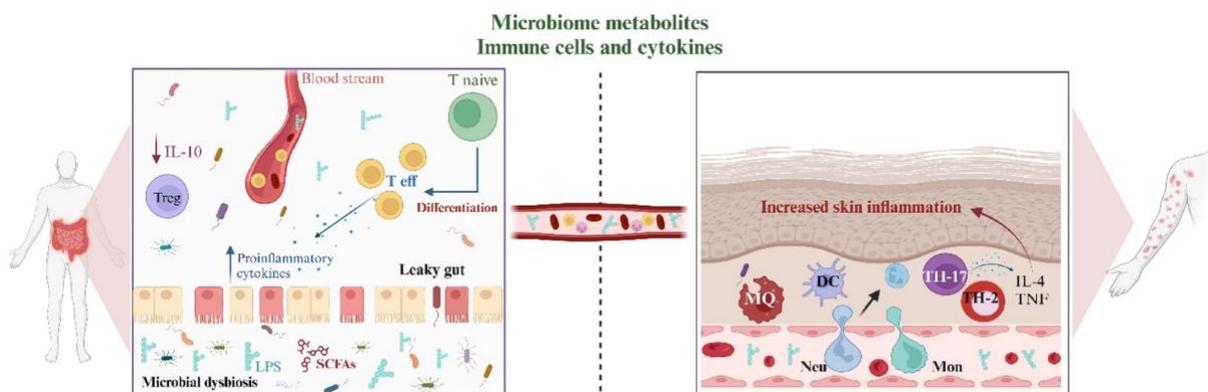


Figura 5. Interacción inmunológica del Eje intestino-piel. Tomado de Parhizkar et al.³

MQ: macrófago, DC: célula dendrítica, Neu: neutrófilo, SCFA: ácidos grasos de cadena corta

La forma en la que se desequilibra la microbiota intestinal bajo un estado de disbiosis en pacientes con acné ha sido estudiada a lo largo de los últimos años. Un

estudio realizado por Deng et al. en 2018.³ investigó la composición de la microbiota intestinal en pacientes con acné vulgar evidenciando que estos sufren una pérdida de diversidad microbiana y una reducción en la proporción Firmicutes/Bacteroidetes en comparación con pacientes sanos.

De forma complementaria, Yan et. al en 2018³ analizó mediante secuenciación ARNr 16s a 31 pacientes con acné moderado-severo y a 31 pacientes sanos (grupo control), dando como resultado que los pacientes con acné tenían una disminución significativa de Actinobacteria con respecto a los controles (0,89% frente a 2,84% en los controles) y un aumento de Proteobacteria (8,35% frente a 7,01%). Sumado a esto, en los pacientes con acné, se registró menor abundancia significativa de géneros beneficiosos como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Butyricoccus* y *Allobaculum*.³

Partiendo de esa base, Huang et al. en 2021²² realizó un estudio pionero, acerca de las diferencias de género de la composición intestinal y los metabolitos microbianos en pacientes con acné de origen asiático. En él se analizaron muestras fecales de 43 pacientes con acné y 43 pacientes sanos, fueron clasificados por edad y género. Mediante técnica de secuenciación ARNr 16s y cromatografía de gases con espectrometría de masas de tiempo de vuelo (para la detección de los metabolitos). Los resultados fueron los recopilados en la Figura 6.

| DIFERENCIAS RESPECTO A LOS PACIENTES SANOS | PACIENTES CON ACNÉ | |
|--|--|---|
| | HOMBRES | MUJERES |
| AUMENTO | - | <i>Clostridium sensu stricto</i> |
| DISMINUCIÓN ABUNDANCIA | <i>Lysinibacillus</i> , <i>Paenibacillus</i> , <i>Aerococcus</i> , <i>Alkaliphilus</i> , <i>Carnobacterium</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Oceanobacillus</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Blautia</i> , <i>Butyricoccus</i> , <i>Gemmiger</i> , <i>Lachnospiracea incertae sedis</i> , <i>Exiguobacterium</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Bilophila</i> y <i>Ruminococcus</i> | <i>Oscillibacter</i> y <i>Odoribacterin</i> |
| METABOLISMO ALTERADO | De los ácidos grasos | De los aminoácidos |

Figura 6. Diferencias en la composición intestinal y los metabolitos microbianos en el acné según género. Adaptado a partir de Huang et al.²²

El estudio mostró que los pacientes con acné presentan una disbiosis intestinal y alteraciones en metabolitos microbianos con diferencias dependiendo del género. Estudios previos como el de Consolandi et al. (2015).²² han demostrado que una baja diversidad microbiana se asocia con un perfil inflamatorio más marcado. En el caso del acné vulgar, esto podría explicar por qué los hombres suelen presentar formas más graves de la enfermedad, posiblemente debido a una menor riqueza bacteriana intestinal. Además, la alteración del metabolismo de los ácidos grasos también se relaciona con una mayor activación de la vía mTOR, contribuyendo a la gravedad de la patología en varones. En mujeres, las alteraciones observadas en la vía de los aminoácidos tienden a ser relacionadas con mecanismos inmunológicos y hormonales, aunque se requieren más estudios para aclarar su implicación específica en la fisiopatología del acné.²²

2. Tratamientos para el acné moduladores de la microbiota intestinal

El abordaje terapéutico del acné ha ido evolucionando notablemente en los últimos años. Los tratamientos clásicos incluyen agentes tópicos como retinoides o peróxido de benzoilo y suelen ser necesarios en presentaciones de acné leve, mientras que los sistémicos abarcan antibióticos, agentes hormonales y retinoides orales y son empleados en acné moderado-severo (con la posibilidad de necesitar también agentes tópicos).^{18,20}

Por otro lado, se encuentran los tratamientos emergentes, estos nacen con el objetivo de explorar nuevas facetas de la patología, centrándose en aspectos como la actividad de las glándulas sebáceas, el proceso inflamatorio, la microbiota intestinal e incluso la nutrición personalizada (como herramienta para actuar a nivel sistémico).¹⁸ El presente trabajo se centrará en aquellos tratamientos relacionados directamente con la microbiota intestinal: probióticos y la nutrición clínica.

B) Efectos de los antibióticos sobre la microbiota intestinal

Las tetraciclinas, específicamente la limeciclina y la doxiciclina se encuentran como tratamiento oral de primera línea en acné moderado-grave, de acuerdo a Santer et al.¹⁸ en 2023. Su mecanismo de acción se basa en inhibir la producción de

proteínas bacterianas y el tratamiento no debe exceder los 3 meses según las directrices europeas para evitar la resistencia bacteriana. No obstante, las más utilizadas son la minociclina y la doxiciclina por su sencilla posología, su buena tolerancia alimentaria y su efectividad en alcanzar los folículos.¹⁸ Todos los antibióticos mencionados son de amplio espectro y actúan contra Gram + y Gram –, contribuyendo a un impacto negativo en la microbiota intestinal puesto que no se limitan a eliminar bacterias patógenas sino que también puede actuar sobre las comensales beneficiosas, favoreciendo la disbiosis.²³ Por ello, el tratamiento del acné ha comenzado a orientarse hacia el uso de antibióticos con espectro reducido, con el objetivo de minimizar el impacto sobre la microbiota. Un ejemplo de ello es la sareciclina la cual fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2018, este antibiótico presenta la ventaja de actuar de forma dirigida contra *C. acnes*, limitando su impacto en los microorganismos intestinales y también podría reducir la probabilidad de aparición de resistencias bacterianas. Otro punto positivo de la sareciclina es su menor incidencia de efectos adversos.¹⁸

Un estudio experimental *in vitro* realizado por Moura et al. en 2022²³ investigó específicamente la influencia de la sareciclina (16,99 mg/L, 1 vez/día), la minociclina (19,3 mg/L, 2 veces/día) y la doxiciclina (22 mg/L, 1 vez/día) sobre la microbiota intestinal durante 21 días. Para ello, fue creado un modelo intestinal integrado por 3 etapas que reproducían los parámetros fisiológicos del colon humano en sus tres porciones (proximal, medial, distal). Para imitar la microbiota humana, cada recipiente (que emula cada porción) fue sembrado con una mezcla de heces de cinco adultos sanos que no habían consumido antibióticos en los 3 meses previos, tras ese proceso se dejó el modelo reposar durante 2 semanas con el fin de que los microorganismos se estabilizaran y entraran en estado estacionario.

Durante las tres semanas posteriores a la administración del antibiótico, los investigadores observaron la evolución de la microbiota para valorar su capacidad de recuperación. Este periodo permitió que se mantuviera estable la concentración del fármaco, lo que facilitó una evaluación precisa del efecto máximo que podía ejercer sobre el ecosistema intestinal. Emplearon los valores previos a la adición del antibiótico como referencia, consideraron que un antibiótico afectaba

significativamente a grupos bacterianos cuando estos aumentaban o disminuían al menos 4 veces en comparación con los niveles iniciales. Una vez recogidas las muestras del recipiente 3 (porción distal), se centrifugaron y del sedimento se extrajo ADN bacteriano que fue almacenado a -80°C para su conservación.

En los resultados (Figura 7), la sareciclina mostró un leve descenso inicial en la diversidad microbiana según el Índice de Shannon, pero este se estabilizó en las semanas posteriores y se recuperó tras la retirada del antibiótico. La minociclina causó una reducción significativa y sostenida de la diversidad, acompañada de pérdida de familias bacterianas beneficiosas como Bifidobacteriaceae y Lactobacillaceae e incremento de Enterococcaceae y Enterobacteriaceae (grupos patógenos), sin recuperación total posterior. La doxiciclina provocó una disminución progresiva de la diversidad, con una recuperación incompleta.



Figura 7. Modificaciones en la abundancia taxonómica de las bacterias en respuesta a sareciclina, minociclina y doxiciclina, respectivamente, representado a través del Índice de Shannon. Procedente de Moura et al. ²³

Este estudio demuestra experimentalmente que el antibiótico de espectro reducido presenta un impacto menor contra la microbiota intestinal y sus efectos son reversibles, mientras que la minociclina y la doxiciclina generan mayor alteración microbiana en diversidad y abundancia y sufren una recuperación del equilibrio lenta llegando a ser irreversible en algunas familias bacterianas.

Por último, se ha de tener en cuenta que en caso de que las tetraciclinas estén contraindicadas, se valoraría emplear otros antibióticos orales (a pesar de que su eficacia en acné no sea tan elevada como los mencionados anteriormente) como macrólidos (como eritromicina y azitromicina), trimetoprima/sulfametoxazol, cefalexina o penicilinas (como amoxicilina y ampicilina).

C) Probióticos: moduladores de la microbiota intestinal

Dado que el uso generalizado a largo plazo de antibióticos ha conducido a una creciente resistencia (especialmente a *C. acnes* y *S. aureus*), la OMS ha clasificado la situación como un riesgo para la salud global. Es por ello que se están explorando nuevas terapias, como el uso de probióticos, aprovechando la creciente relevancia de la microbiota en enfermedades extraintestinales, incluidas las dermatológicas.³

Los probióticos, de acuerdo a la definición ofrecida por la OMS, son microorganismos vivos que, al ingerirlos en ciertas cantidades, pueden resultar beneficiosos para el organismo.^{11,24} Pueden presentarse en forma de alimentos (chucrut, kimchi, miso, yogurt, kombucha...)¹⁷, suplementos dietéticos o medicamentos y los microorganismos más empleados actualmente pertenecen a las familias: *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Saccharomyces*, *Escherichia* y *Streptococcus*.¹¹ Entre sus principales funciones destacan la prevención de la colonización por microorganismos patógenos, la síntesis de compuestos antimicrobianos, la competencia por los sitios de adhesión, y el consumo de micronutrientes aprovechados por microorganismos perjudiciales. Además, a nivel sistémico ejercen efectos beneficiosos como la reducción del estrés oxidativo, la regulación de citocinas, la inhibición de procesos inflamatorios y la estimulación de la respuesta inmunitaria. También se ha observado que pueden restablecer la integridad de la barrera intestinal y actuar sobre las vías metabólicas que están implicadas en el acné, como la del IGF-1.^{11,19,21,25}

Diversos estudios clínicos recientes han analizado el papel de distintos probióticos, tanto en monoterapia como en combinación con antibióticos y pautas dietéticas, en la mejora del acné. A continuación, se resumen algunos ensayos que analizan su eficacia y mecanismos de acción.

En primer lugar, Jung et al. (2013)²⁰ mediante un ensayo prospectivo aleatorizado con 45 participantes de entre 18 y 35 años con acné leve a moderado comparó tres brazos de tratamiento: uno con probióticos orales constituido por *Lactobacillus acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* y *Bifidobacterium bifidum* dos veces al

día; otro con minociclina oral cada día tras la cena y un tercero con la combinación de ambos tratamientos durante 12 semanas. Los resultados evidenciaron que, tras 4 semanas, todos los grupos disminuyeron de forma significativa el número de lesiones ($p < 0,001$), pero el brazo con la combinación destacaba pues la mejora era más notoria. Por lo tanto este estudio sugiere que la suma de antibióticos y probióticos podría ser eficaz en el tratamiento del acné.

Otra investigación similar fue la de M. Irshad et al. (2022)²⁴ en la cual reclutaron a 75 personas de 15 a 35 años con acné leve o moderado. Al igual que en el estudio anterior, también se formaron 3 grupos: el grupo A fue pautaado con 250 mg de azitromicina en días alternos durante 3 meses; el grupo B únicamente tomaba el probiótico HiFlora (*Lactobacillus acidophilus* LA85, *Lactobacillus rhamnosus* LRa05, *Bifidobacterium lactis* BLa80, *Bifidobacterium bifidum* BBi32), 1 sobre oral diario durante 3 meses. Por último, el grupo C recibió la combinación de azitromicina y probióticos (en la misma posología que en el grupo A y B). En los 3 grupos fue recomendado el uso de peróxido de benzoilo al 4% sobre las lesiones cada 12 horas. Los pacientes llevaban un seguimiento en la semana 2, 4, 8 y 12.

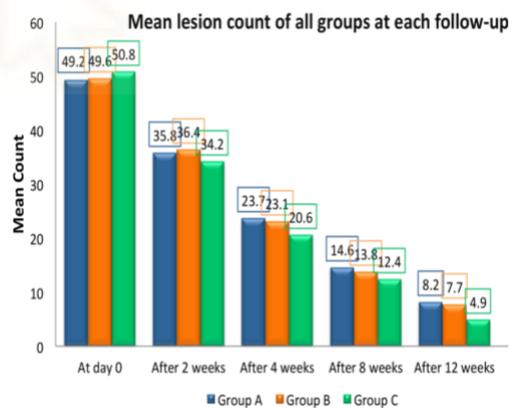


Figura 8: Gráfico de barras que muestra la evolución del número medio de lesiones en los grupos A, B y C a lo largo del estudio.²⁴

Tal y como refleja la Figura 8, tras tres meses de tratamiento, el grupo A, correspondiente a la azitromicina, manifestó una disminución del 83,3 % en el número medio de lesiones, un porcentaje cercano a otros estudios previos con eficacias similares. El grupo B, perteneciente a los probióticos, disminuyó un 84,4 %

pese a la limitada disponibilidad de literatura sobre su uso independiente en el acné. Por último, el grupo C, que engloba a la azitromicina y a los probióticos, mostró una reducción del 90,3%, obteniendo así los mejores resultados y reforzando la hipótesis de que la combinación de antibióticos y probióticos es efectiva para el tratamiento del acné.

Por otro lado, el ensayo clínico de Eguren et al. (2024)²⁷, llevado a cabo en España, en personas que padecían acné leve de entre 12 a 30 años de edad, analizó el impacto de un probiótico constituido por *Lactobacillus rhamnosus* CECT 30031 y la cianobacteria *Arthrospira platensis*, en combinación con recomendaciones dietéticas durante el estudio acerca de la disminución de alimentos hiperglucémicos, grasos y lácteos. Fue seleccionado ese probiótico pues, acorde a estudios previos, tiene capacidad en la mejora de: la permeabilidad intestinal, el desequilibrio microbiano del intestino, la regulación de marcadores inflamatorios (Th17, Treg) y la reducción de mediadores proinflamatorios; por otro lado, la cianobacteria tiene propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias.

Los resultados del estudio denotaron que los probióticos disminuyeron las lesiones no inflamatorias (éstas de forma estadísticamente significativas) y totales. Por otro lado, no hubo diferencias en cuanto al número de reacciones adversas entre ambos grupos, los efectos adversos notificados fueron clasificados como *leves* y todos se relacionaban con afectación digestiva. Este enfoque aporta una dimensión dietética que va más allá de los probióticos, abarcando también el estilo de vida y proporcionando así una nueva perspectiva respecto a los tratamientos convencionales.

Además, Fabbrocini et al.²⁷ hizo uso de una cepa diferente de *Lactobacillus rhamnosus*, se observó una reducción en la expresión del gen IGF-1 y un aumento en la expresión del gen FoxO1 en las áreas afectadas por acné vulgar en la piel. Estos resultados sugieren una posible disminución en la activación de los receptores de andrógenos en la piel, un mecanismo patogénico clave en el desarrollo del acné.^{3,27}

En una línea similar, el estudio de Manzhali et al. (2016)²⁰ en Ucrania, con 57 sujetos que recibieron un probiótico oral de *Escherichia coli Nissle* y dieta vegetariana, encontró que el grupo tratado mostró una mejoría significativa del 89%, a diferencia del 56% del grupo control, además de mejorar parámetros inmunológicos e intestinales. Este estudio también reportó una disminución importante de IL-8 en el grupo tratado, lo que muestra un efecto antiinflamatorio considerable, además de un aumento de IgA y una disminución de flora patógena. Este estudio, al igual que el de Eguren et al., manifiesta la relevancia de un enfoque integral que aúne probióticos con cambios dietéticos.

Finalmente, el estudio de Rybak et al. (2023)²⁰, realizado en Estados Unidos, analizó los efectos de un probiótico a base de esporas *Bacillus indicus, subtilis, coagulans, licheniformis* y *clausii* sobre el microbioma intestinal en pacientes con acné. Los resultados reflejaron una reducción en el sebo facial, una mejoría en la permeabilidad intestinal y un cambio positivo en la composición del microbioma, concretamente un aumento de *Akkermansia* en los sujetos sin acné, lo que aporta evidencia adicional sobre la influencia de la microbiota intestinal en el tratamiento del acné.

En conjunto, los estudios sugieren que el uso de probióticos, especialmente cuando se combinan con antibióticos o con consejos nutricionales, puede contribuir a mejorar el acné leve a moderado al reducir la inflamación y favorecer el equilibrio de la microbiota, ofreciendo así un enfoque complementario a los tratamientos convencionales.

3. El papel de la nutrición clínica en el acné

Se entiende por nutrición clínica a la disciplina médica encargada de estudiar y analizar la influencia de la alimentación en la salud y en el tratamiento de enfermedades. Además de aportar las calorías o los nutrientes, tales como proteínas, carbohidratos, minerales, grasas o vitaminas, también concibe la dieta como una herramienta terapéutica. A su vez, también evalúa las necesidades nutricionales de cada persona dependiendo de su estado de salud y cómo esos nutrientes afectan al sistema inmunitario, a procesos inflamatorios o a la microbiota

intestinal. De esta manera, es clave entender cómo los macronutrientes influyen en la salud cutánea y, específicamente, en el desarrollo del acné, a través de su impacto sobre la microbiota intestinal.¹⁷

A) Impacto de los carbohidratos en el acné

Los alimentos que inducen altos índices glucémicos, como dulces, refrescos, comida rápida o ultraprocesados se caracterizan por aumentar los niveles de IGF-1 e insulina, afectando así a la actividad de FoxO1 y estimulando la excesiva generación de sebo y queratinocitos y la liberación de citocinas proinflamatorias. Al alterar FoxO1, también se ve afectada la proteína SREBP-1, pues depende de FoxO1. Esta proteína influye en la inflamación y en la regulación de enzimas productoras de ácidos grasos del sebo, contribuyendo a la patogenia del acné. No obstante, este efecto va más allá de la piel, pues también repercute a nivel intestinal, alterando la microbiota y favoreciendo un entorno inflamatorio crónico que no solo irrita las condiciones de la piel, sino que también contribuye al desequilibrio microbiano, un posible agravante del acné.^{17,19}

Kwon et al.¹⁷ llevaron a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado y con ciego, en el cual evalúa cómo actúa el organismo de pacientes con acné ante una dieta con baja carga glucémica (rica en productos integrales, pescado, fruta, verduras) durante 10 semanas. El resultado se basó en una mejora clínica del acné y una disminución significativa de la actividad SREBP-1 en biopsias de las lesiones acnéicas, corroborando el papel de la dieta en la modulación de los mecanismos metabólicos e inflamatorios implicados en el desarrollo de la patología.

B) Impacto de las proteínas en el acné

Las dietas ricas en proteínas de origen animal, especialmente las que se basan en carne y lácteos, aportan altos niveles de leucina, la cual activa la vía mTOR, estimulando la lipogénesis en la glándula sebácea y potenciando la inflamación relacionada con el acné. Un aspecto a destacar es que este tipo de dietas influyen en la microbiota intestinal reduciendo su diversidad, a diferencia de las dietas

basadas en vegetales, que la favorecen. Esta alteración microbiana contribuye al desequilibrio inmunológico e inflamatorio implicado en la aparición y agravamiento del acné. Además, las proteínas lácteas, como la caseína y el suero, aumentan la producción de insulina lo que refuerza la vía mTOR.^{17,19}

Por otro lado, aunque las proteínas animales pueden tener efectos negativos sobre la salud cutánea, ciertos péptidos bioactivos derivados de proteínas dietéticas, como los glicomacropéptidos (GMP) presentes en los lácteos, pueden favorecer la producción de AGGC, los cuales desempeñan un papel clave en el mantenimiento de la integridad de la barrera cutánea. En modelos animales, se ha observado que la ingesta de GMP puede prevenir y revertir alteraciones cutáneas. Un estudio de Jiménez et al. (2020)²⁶ sugiere que el efecto protector de estos péptidos se debe, en parte, a la acción directa del acetato y el butirato sobre las células de la piel, favoreciendo la regulación de la respuesta inflamatoria y la función barrera. Aunque estos resultados son prometedores, aún se requieren estudios clínicos en humanos que confirmen la eficacia de la suplementación oral con AGCC en el tratamiento de enfermedades inflamatorias cutáneas.

C) Impacto de las grasas en el acné

Una alimentación alta en grasas se vincula con una menor diversidad microbiana en el intestino y un incremento de endotoxinas en sangre, lo que compromete la integridad del epitelio intestinal, reduce el grosor de la mucosa y favorece la liberación de citocinas proinflamatorias. Estos efectos a nivel intestinal contribuyen a un entorno inflamatorio del sistema, implicado en el desarrollo del acné.¹⁹

Cabe destacar que no todas las grasas tienen un efecto perjudicial a nivel intestinal, los ácidos grasos omega-3 como el ácido eicosapentaénico (EPA) o el ácido docosahexánico (DHA) pertenecen al grupo de ácidos grasos poliinsaturados y poseen actividad antiinflamatoria, de manera que sirven como base para la producción de leucotrienos del tipo 5 y prostaglandinas del tipo 3, ambos con efectos antiinflamatorios. También ayudan a disminuir los niveles de IGF-1 (evitando así el exceso de producción de sebo, la inhibición de FoxO1 y la activación de la vía mTOR, mecanismos clave implicados en la inflamación y el desarrollo del acné).

Estos ácidos grasos se encuentran en semillas, las nueces, las algas y los pescados.¹⁷

El estudio de Jung et al.¹⁷ se centró en analizar el efecto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 en pacientes con acné. En él intervinieron 45 pacientes tratados con EPA y DHA durante 10 semanas. Como resultado, se observó una reducción significativa de las lesiones inflamatorias en la piel. Además, las biopsias de piel reflejaron una disminución de los mediadores inflamatorios. Sin embargo, los autores sugieren que es necesario llevar a cabo un periodo de seguimiento más largo para evaluar de manera precisa los beneficios de los ácidos grasos omega-3 en el tratamiento del acné.

En conclusión, y aludiendo de nuevo a una frase célebre de Hipócrates: «Que la comida sea tu medicina y la medicina sea tu alimento», en la actualidad es innegable el papel de la nutrición en el desarrollo y la progresión de diversas enfermedades, incluidas las dermatológicas. Por ello, los enfoques terapéuticos actuales deben ahondar más allá del tratamiento sintomático y abordar los distintos factores del exposoma que influyen en la salud del organismo. Una alimentación orientada al cuidado de la salud cutánea debería fundamentarse en el consumo de alimentos frescos, de temporada, mínimamente procesados y, en su mayoría, de origen vegetal. En especial, la ingesta variada de frutas, verduras, legumbres, semillas y frutos secos parece desempeñar un papel clave en la protección frente a enfermedades, favoreciendo tanto el equilibrio del microbioma intestinal como del cutáneo.

CONCLUSIONES

Las conclusiones de este trabajo son:

La microbiota intestinal además de participar en la digestión y el metabolismo, interviene en la defensa frente a patógenos, la inmunidad y la regulación del sistema neuroendocrino. Su disbiosis incrementa la inflamación y favorece enfermedades como el acné.

Los pacientes con acné presentan una menor diversidad microbiana intestinal y alteraciones en ciertos grupos bacterianos. Estos desequilibrios se relacionan con la aparición y severidad del acné a través del eje intestino-piel.

Se ha demostrado que los antibióticos tradicionales empleados en el acné desequilibran la microbiota intestinal, mientras que los probióticos emergen como una opción terapéutica que mejora el equilibrio microbiano y puede reducir la inflamación sistémica y cutánea.

La nutrición clínica influye en la microbiota intestinal y cutánea, ayudando a disminuir la inflamación implicada en el acné. Por ello, se considera una herramienta complementaria en su tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Gut microbes and health. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44(7):519–35. doi:10.1016/j.gastrohep.2021.01.009
2. Del Campo-Moreno R, Alarcón-Cavero T, D'Auria G, Delgado-Palacio S, Ferrer-Martínez M. Microbiota and Human Health: characterization techniques and transference. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2018 Apr;36(4):241-245. English, Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2017.02.007. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28372875.
- 3 Parhizkar E, Vosough P, Baneshi M, Keshavarzi A, Lohrasbi P, Taghizadeh S, Savardashtaki A. Probiotics and gut microbiota modulation: implications for skin health and disease management. *Arch Microbiol*. 2025 Feb 23;207(3):68. doi: 10.1007/s00203-025-04267-6. PMID: 39988585.
4. Moreno del Castillo MC, Valladares-García J, Halabe-Cherem J. Microbioma humano [Internet]. *Rev Fac Med (Méx)*. 2018;61(6):7–19. doi:10.22201.fm.24484865e.2018.61.6.02
5. Moreno Calderón X. Disbiosis en la microbiota intestinal. *Rev Gen (Gastroenterol Nac)*. 2022;76(1):17-23.
6. Siddiqui R, Makhlouf Z, Khan NA. The increasing importance of the gut microbiome in acne vulgaris. *Folia Microbiol (Praha)*. 2022 Dec;67(6):825-835. doi: 10.1007/s12223-022-00982-5. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35711021.
7. Garza-Velasco R, Garza-Manero SP, Perea-Mejía LM. Microbiota intestinal: aliada fundamental del organismo humano. *Educ Quím*. 2021;32(1):10. doi:10.22201/fq.18708404e.2021.1.75734

8. Salvo-Romero E, Alonso-Cotoner C, Pardo-Camacho C, Casado-Bedmar M, Vicario M. Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015 Nov;107(11).
9. Socała K, Doboszevska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res.* 2021;172:105840. doi:10.1016/j.phrs.2021.105840
10. Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Bravo-Henríquez A, Fernández-Ramírez A, Reyna-Villasmil E. Fármacos de uso común y disbiosis de la microbiota intestinal. *Avan Biomed.* 2021;10(1):7-14.
11. Mahmud MR, Akter S, Tamanna SK, Mazumder L, Esti IZ, Banerjee S, et al. Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases. *Gut Microbes.* 2022;14(1):2096995. doi:10.1080/19490976.2022.2096995
12. Zeng MY, Inohara N, Nuñez G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut. *Mucosal Immunol.* 2017;10(1):18–26. doi:10.1038/mi.2016.75
13. Brito IL. Examining horizontal gene transfer in microbial communities. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(7):442–53. doi:10.1038/s41579-021-00534-7
14. Goodrich JK, Davenport ER, Beaumont M, Jackson MA, Knight R, Ober C, et al. Genetic determinants of the gut microbiome in UK twins. *Cell Host Microbe.* 2016;19(5):731–43. doi:10.1016/j.chom.2016.04.017
15. Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, Wang S, Singh R, Kavanagh K, et al. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutr Healthy Aging.* 2018;4(4):267–85. doi:10.3233/NHA-170030
16. Zhao M, Chu J, Feng S, Guo C, Xue B, He K, et al. Immunological mechanisms of inflammatory diseases caused by gut microbiota dysbiosis: A review. *Biomed Pharmacother.* 2023;164:114985. doi:10.1016/j.biopha.2023.114985
17. Gürtler A, Laurenz S. The impact of clinical nutrition on inflammatory skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022 Feb;20(2):185-202. doi: 10.1111/ddg.14683. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35088524.
18. Kim HJ, Kim YH. Exploring Acne Treatments: From Pathophysiological Mechanisms to Emerging Therapies. *Int J Mol Sci.* 2024 May 13;25(10):5302. doi: 10.3390/ijms25105302. PMID: 38791344; PMCID: PMC11121268.
19. Sánchez-Pellicer P, Navarro-Moratalla L, Núñez-Delegido E, Ruzafa-Costas B, Agüera-Santos J, Navarro-López V. Acne, Microbiome, and Probiotics: The Gut-Skin Axis. *Microorganisms.* 2022 Jun 27;10(7):1303. doi: 10.3390/microorganisms10071303. PMID: 35889022; PMCID: PMC9318165.
20. Sutema IAMP, Latarissa IR, Widowati IGAR, Sartika CR, Ciptasari NWE, Lestari K. Efficacy of Probiotic Supplements and Topical Applications in the Treatment of Acne: A

Scoping Review of Current Results. *J Exp Pharmacol*. 2025 Jan 9;17:1-14. doi: 10.2147/JEP.S498769. PMID: 39810881; PMCID: PMC11727500.

21. Clark AK, Haas KN, Sivamani RK. Edible Plants and Their Influence on the Gut Microbiome and Acne. *Int J Mol Sci*. 2017 May 17;18(5):1070. doi: 10.3390/ijms18051070. PMID: 28513546; PMCID: PMC5454980.

22. Huang Y, Liu L, Chen L, Zhou L, Xiong X, Deng Y. Gender-Specific Differences in Gut Microbiota Composition Associated with Microbial Metabolites for Patients with Acne Vulgaris. *Ann Dermatol*. 2021 Dec;33(6):531-540. doi: 10.5021/ad.2021.33.6.531. Epub 2021 Nov 4. PMID: 34858004; PMCID: PMC8577912.

23. Moura IB, Grada A, Spittal W, Clark E, Ewin D, Altringham J, Fumero E, Wilcox MH, Buckley AM. Profiling the Effects of Systemic Antibiotics for Acne, Including the Narrow-Spectrum Antibiotic Sarecycline, on the Human Gut Microbiota. *Front Microbiol*. 2022 May 31;13:901911. doi: 10.3389/fmicb.2022.901911. PMID: 35711781; PMCID: PMC9194605.

24 Irshad M, Syed AW, Shahid MW, Naeem U, Mirza M, Naeem S. Comparative Effects of Azithromycin and Probiotics for Treatment of Acne Vulgaris. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2023 May;33(5):516-520. doi: 10.29271/jcpsp.2023.05.516. PMID: 37190684.

25. Borrego-Ruiz A, Borrego JJ. Nutritional and Microbial Strategies for Treating Acne, Alopecia, and Atopic Dermatitis. *Nutrients*. 2024 Oct 20;16(20):3559. doi: 10.3390/nu16203559. PMID: 39458553; PMCID: PMC11510041.

26. Xiao X, Hu X, Yao J, Cao W, Zou Z, Wang L, et al. The role of short-chain fatty acids in inflammatory skin diseases. *Front Microbiol*. 2023;13:1083432. doi:10.3389/fmicb.2022.1083432

27. Eguren C, Navarro-Blasco A, Corral-Forteza M, Reolid-Pérez A, Setó-Torrent N, García-Navarro A, Prieto-Merino D, Núñez-Delegido E, Sánchez-Pellicer P, Navarro-López V. A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of an Oral Probiotic in Acne Vulgaris. *Acta Derm Venereol*. 2024 May 15;104:adv33206. doi: 10.2340/actadv.v104.33206. PMID: 38751177; PMCID: PMC11110809.