



TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Biotecnología

MICROBIOTA CUTÁNEA Y DISBIOSIS: RELACIÓN CAUSA-EFECTO Y NUEVAS TERAPIAS

Autora: **María Montserrat Orlandis Oliver**

Villaviciosa de Odón, *enero* 2026

Título del Trabajo: **MICROBIOTA CUTÁNEA Y DISBIOSIS: RELACIÓN CAUSA-EFECTO Y NUEVAS TERAPIAS**

Tutor: **Alejandro Barriga Torrejón**

Índice

RESUMEN:	4
1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. OBJETIVOS.....	9
3. MATERIALES Y MÉTODOS	10
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
4.1 Acné: alteraciones en la microbiota cutánea y su implicación en la enfermedad	14
4.2 Dermatitis atópica: interacción entre microbiota, barrera cutánea y respuesta inmunitaria	18
4.3. Psoriasis: papel secundario de la microbiota en una enfermedad inmunomediada	23
4.4 Discusión general.....	26
5. CONCLUSIONES	30
6. BIBLIOGRAFÍA	31
ANEXO I. GLOSARIO.....	36
ANEXO II. PROMPTS UTILIZADOS EN HERRAMIENTAS DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL	38
ANEXO III. TABLAS DE DATOS.....	39

RESUMEN:

Las enfermedades dermatológicas tienen una elevada prevalencia y un impacto importante en la calidad de vida de quienes las padecen. Aunque tradicionalmente se han explicado mediante factores genéticos, inmunológicos y ambientales, en los últimos años la microbiota cutánea ha adquirido un papel relevante en su estudio. Esto ha dado lugar a un debate aún abierto: si la disbiosis cutánea actúa como causa de la enfermedad o si aparece como consecuencia de una piel previamente alterada.

Este Trabajo de Fin de Grado plantea esta cuestión mediante una revisión crítica de la literatura científica reciente, centrada en tres patologías dermatológicas de alta prevalencia: acné, dermatitis atópica y psoriasis. Se analizan los cambios en la composición y diversidad de la microbiota cutánea en piel sana y enferma, así como la evidencia que apoya o cuestiona su papel en la fisiopatología de cada enfermedad. Además, se revisan distintas estrategias terapéuticas basadas en la modulación de la microbiota, como el uso de probióticos, postbióticos, fagoterapia y trasplante de microbiota cutánea.

El análisis muestra que la relación entre microbiota y enfermedad no es uniforme. En el acné, la disbiosis, especialmente a nivel de cepas de *Cutibacterium acnes*, parece desempeñar un papel activo en el desarrollo de la patología. En la dermatitis atópica, la relación es bidireccional, ya que la alteración de la barrera cutánea favorece la disbiosis y esta contribuye a mantener la inflamación. En la psoriasis, en cambio, la disbiosis se interpreta principalmente como una consecuencia del proceso inflamatorio inmunomediado. En conjunto, este trabajo resalta la necesidad de un enfoque integrador para comprender las enfermedades dermatológicas y el potencial de las terapias biotecnológicas en una dermatología más personalizada y preventiva.

Palabras clave: Microbiota, Disbiosis, Acné, Psoriasis, Dermatitis, Piel.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades dermatológicas se sitúan entre las patologías más prevalentes a nivel mundial, afectando a una proporción significativa de la población a lo largo de la vida, con especial incidencia en población pediátrica y en adultos jóvenes, y suponiendo una carga clínica, psicosocial y económica relevante para los sistemas sanitarios [1].

Aunque tradicionalmente se han atribuido a factores como la genética, la función barrera de la piel, la inmunorregulación o el ambiente, en la última década se ha establecido que la microbiota cutánea desempeña un papel mucho más relevante del que previamente se asumía [2]. El conjunto de bacterias, hongos, virus y ácaros constituye un ecosistema dinámico que participa activamente en la homeostasis de la piel mediante interacciones con el sistema inmunitario y la barrera epitelial [3], y cuya alteración —denominada disbiosis— parece estar implicada en múltiples patologías cutáneas las cuáles presentan diversas posibilidades terapéuticas [2].

1.1 La piel y los biotipos cutáneos

La piel es un órgano complejo que está formado por tres capas principales: epidermis, dermis e hipodermis. La epidermis, que es la capa más externa, está compuesta por varias capas de queratinocitos que al madurar forman el estrato córneo, una capa superficial de células muertas que actúa como barrera protectora. Hacia el interior se encuentra la dermis, rica en colágeno y elastina, y más profundamente la hipodermis, formada por tejido adiposo. [4]

El biotipo cutáneo es la clasificación del tipo de piel de una persona según sus características fisiológicas, como la cantidad de sebo que produce, su nivel de hidratación y su sensibilidad. De este modo, aparecen tres biotipos básicos de piel [4]:

- **Seca:** produce pocos lípidos y es más propensa a la deshidratación e irritaciones.
- **Grasa:** presenta abundante sebo, sobre todo en la cara, lo que puede favorecer la aparición de acné.

- **Mixta:** combina zonas con características de piel seca y grasa debido a diferencias en la producción de sebo y en el grosor del estrato córneo.

Estas características estructurales y funcionales de la piel, así como las diferencias entre biotipos cutáneos, condicionan de manera directa el microambiente cutáneo y, en consecuencia, la composición y funcionalidad de la microbiota residente [4].

1.2 Papel de la microbiota cutánea

La piel no es solo una barrera física, sino un ecosistema donde convive una gran diversidad de microorganismos que contribuyen al equilibrio y la salud del organismo. Funcionalmente, la microbiota cutánea no solo compite con patógenos y modula sus poblaciones, sino que también interactúa con el sistema inmunitario del hospedador, contribuyendo a la homeostasis de la piel y al mantenimiento de su integridad como barrera [5].

Sin embargo, su estabilidad es muy sensible a los cambios del entorno. La disbiosis cutánea surge cuando se altera el equilibrio normal de las comunidades microbianas en la piel, lo que se puede desencadenar tanto por factores externos como intrínsecos. Entre los factores exógenos se encuentran la exposición a radiación ultravioleta, la contaminación ambiental, el uso de productos cosméticos agresivos o los cambios meteorológicos, que pueden modificar las condiciones fisicoquímicas de la superficie cutánea y favorecer el crecimiento de microorganismos oportunistas [6].

De forma interna, las variaciones en la función barrera de la piel, los desequilibrios hormonales, el estrés o los cambios inmunitarios también pueden modificar la estabilidad ecológica de la microbiota, conduciendo a una pérdida de diversidad microbiana o a la sobreabundancia de ciertas cepas o especies [5]. Estas alteraciones en la composición microbiana se han asociado con la aparición y progresión de diversas enfermedades inflamatorias de la piel, como el acné, la dermatitis atópica o la psoriasis, aunque los mecanismos exactos que vinculan estos factores con la disbiosis aún no se han esclarecido completamente.

Estas disbiosis no son un detalle menor ya que pueden influir en la frecuencia y la gravedad de problemas dermatológicos habituales, e incluso en la aparición de afecciones más graves. Por ello, entender cómo varía la microbiota de la piel en un contexto ambiental cambiante resulta cada vez más importante para la salud, ya que permite anticipar riesgos, orientar estrategias preventivas y mejorar la respuesta sanitaria ante futuras necesidades dermatológicas [6].

1.3 Disbiosis cutánea y fisiopatología:

La disbiosis cutánea es una alteración del equilibrio del microbioma de la piel, que está caracterizada por la pérdida de diversidad microbiana y la sobreabundancia de ciertas especies o cepas específicas [5]. Este desequilibrio es relevante porque podría contribuir a la patogénesis de varias enfermedades inflamatorias cutáneas, entre las que se encuentran:

- Acné: es una enfermedad inflamatoria de la piel en la que los principales factores que influyen en el desarrollo de la patología son el exceso de sebo, la obstrucción del folículo piloso y la respuesta inmunitaria. Aunque el desarrollo de esta patología se ha asociado frecuentemente con *Cutibacterium acnes*, en la actualidad se sabe que el problema no es su presencia (que es común en toda la población), sino el desequilibrio entre sus cepas y la alteración del microbioma cutáneo. Esta visión microbiológica ha cambiado el enfoque del acné y ha impulsado la búsqueda de terapias que restauren un microbioma más saludable [7].
- Dermatitis atópica: es una patología inflamatoria crónica que se caracteriza por el desarrollo de eccema, picor y una barrera cutánea alterada. Esta enfermedad se asocia a una disbiosis cutánea, con menor diversidad microbiana y sobreabundancia de *Staphylococcus aureus* [8]. Además, hay evidencia de que ciertos hongos y virus están implicados en la disbiosis [9]. Esta alteración puede exacerbar la disfunción de la barrera cutánea, además de provocar inflamación, debido a lo cual se están investigando terapias para tratar esta patología que consisten en la modulación de la microbiota [10].

- Psoriasis: es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, que se caracteriza por la proliferación acelerada de queratinocitos y una fuerte activación del sistema inmunitario, particularmente de las respuestas frente a patógenos extracelulares. En pacientes con psoriasis existe una alteración de la microbiota cutánea, dado que estos individuos muestran cambios significativos en la composición microbiana, con menores niveles de *Cutibacterium acnes* y más de *Staphylococcus aureus* y *Corynebacterium* spp. [11].

1.4 Relación causal entre microbiota y patología cutánea

A pesar de que en los últimos años se ha avanzado mucho en el estudio de la microbiota cutánea, hoy en día existe bastante debate sobre si la disbiosis es realmente el origen de muchas enfermedades de la piel o si aparece después, cuando la piel ya está alterada por otros motivos. En patologías como el acné, la dermatitis atópica o la psoriasis, esta controversia es especialmente evidente, puesto que los cambios microbianos siempre están presentes pero no está claro si son el desencadenante o el resultado del proceso.

Por un lado, hay estudios que apuntan a que ciertas disbiosis, como la proliferación de cepas más proinflamatorias de *C. acnes* [7], la presencia excesiva de *S. aureus* en dermatitis atópica [8] o el aumento de *Staphylococcus* spp. y *Corynebacterium* spp. en psoriasis [11] pueden desencadenar o agravar la inflamación [7,8,11]. Según esta visión, la microbiota tendría un papel más activo de lo que se pensaba y podría actuar como un desencadenante temprano de la enfermedad.

Pero también existe una postura diferente: la idea de que la disbiosis es consecuencia de algún mecanismo patológico previo. En este sentido, en la dermatitis atópica la piel ya tiene una barrera debilitada [8], en el acné el exceso de sebo cambia el entorno del folículo [7], y en la psoriasis la hiperproliferación de queratinocitos modifica profundamente la superficie cutánea [11]. Todos estos cambios podrían alterar el ecosistema cutáneo y, como resultado, modificar la composición de la microbiota. Desde este punto de vista, la disbiosis sería un acompañante del proceso, pero no su causa principal.

La ausencia de explicaciones concluyentes de los mecanismos patogénicos de estas enfermedades refleja su complejidad y pone de manifiesto que la restauración de la microbiota no siempre se traduce en una mejoría clínica significativa [8,10], lo que refuerza la idea de que las enfermedades dermatológicas no dependen de un solo factor, sino de la interacción entre factores los genéticos e inmunológicos del individuo, del individuo, el ambiente y los microorganismos. Por este motivo, en este trabajo se estudiarán estas distintas interpretaciones disponibles para entender mejor hasta qué punto la disbiosis se puede considerar causa o consecuencia —o quizá ambas cosas a la vez—, según la patología y el contexto [1,5].

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

El objetivo principal de este trabajo es explorar si las alteraciones en la microbiota cutánea actúan como causa primaria o como consecuencia de las principales enfermedades dermatológicas, mediante una comparación crítica entre el estado de la microbiota en la piel sana y la enferma, así como realizar un análisis del potencial terapéutico de las estrategias avanzadas de restauración microbiana.

2.2 Objetivos secundarios

- Analizar la literatura científica más reciente sobre la composición, diversidad y funciones de la microbiota cutánea en individuos sanos, considerando factores como el tipo de piel, el entorno y las variaciones asociadas al grado de urbanización e industrialización (así como factores relacionados como la dieta, la exposición ambiental y el uso de antibióticos y productos cosméticos).
- Examinar los principales factores que provocan disbiosis cutánea y evaluar si dicha disbiosis actúa como causa o consecuencia en la aparición de enfermedades dermatológicas.
- Analizar el desarrollo y la eficacia de terapias avanzadas basadas en la modulación microbiana, valorando su potencial clínico.

- Estudiar las implicaciones del conocimiento sobre la microbiota cutánea y el desarrollo de nuevas terapias en el marco de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), especialmente el ODS 3 (Salud y Bienestar), el ODS 9 (Industria, Innovación e Infraestructura) y el ODS 17 (Alianzas para lograr los objetivos).

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Para el desarrollo de este trabajo se ha seguido un proceso metodológico estructurado en las siguientes fases:

3.1 Diseño del estudio

El presente trabajo se desarrolló como una revisión bibliográfica centrada en el estudio de la microbiota cutánea, las disbiosis y en el desarrollo de terapias biotecnológicas en distintas enfermedades dermatológicas, y en concreto acné, dermatitis y psoriasis.

3.2 Búsqueda bibliográfica

La búsqueda de información se realizó en bases de datos biomédicas y multidisciplinarias, incluyendo PubMed/Medline, Scopus y Google Scholar.

La estrategia de búsqueda se diseñó mediante el uso de operadores booleanos (AND, OR, NOT) de forma progresiva y sistemática. Inicialmente se realizaron búsquedas amplias utilizando términos generales relacionados con la microbiota cutánea, que posteriormente se refinaron mediante la incorporación de conceptos específicos como disbiosis, inflamación y terapias biotecnológicas. Los operadores booleanos se emplearon para combinar sinónimos, ampliar o restringir los resultados y adaptar las búsquedas a las particularidades de cada base de datos.

3.3 Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron artículos originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos relevantes para los objetivos del estudio, publicados en los últimos diez años; de forma excepcional, se incorporaron algunos trabajos anteriores por su relevancia científica, y procedentes de revistas con revisión por pares.

Se excluyeron artículos duplicados, estudios con baja calidad metodológica (priorizando artículos publicados en revistas de cuartil Q1 y Q2 y considerando el índice de impacto como criterio orientativo de calidad) y se descartaron artículos con limitaciones claras en el diseño del estudio, tamaño muestral insuficiente, ausencia de controles adecuados o análisis estadístico inapropiado, publicaciones excesivamente antiguas sin relevancia actual, opiniones y documentos no revisados.

3.4 Análisis y organización de la información

Los artículos seleccionados fueron clasificados según los principales ejes temáticos del trabajo. Se realizó un análisis crítico comparativo, valorando tanto los puntos de consenso como las discrepancias entre estudios, con especial atención a aquellos que aportaban enfoques innovadores en la comprensión de la fisiopatología y en el desarrollo de terapias biotecnológicas.

3.5 Procesamiento de datos y representación gráfica

Para la elaboración de los diagramas de tipo *pie chart* representativos de la microbiota cutánea, se utilizaron datos crudos extraídos de los artículos científicos seleccionados. El nivel taxonómico escogido para su realización fue el de filo. En el caso de la dermatitis atópica, se analizaron conjuntos de datos que incluían las medias de abundancia relativa de 571 géneros bacterianos correspondientes a pacientes y controles sanos. La agregación taxonómica a nivel de filo se realizó siguiendo la clasificación de la *List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature* (LPSN) [12,13]. Para apoyar este proceso, se utilizó la herramienta de inteligencia artificial ChatGPT (OpenAI), empleada exclusivamente para la asignación género-filo a partir de la nomenclatura taxonómica. Las consultas realizadas a dicha herramienta se detallan en el Anexo II. Los resultados obtenidos se interpretaron manualmente. En el caso de los artículos en los que los datos cuantitativos no estaban disponibles, se realizó una estimación aproximada de dichos valores a partir de las figuras disponibles en los manuscritos. Para este fin, se utilizó la herramienta de inteligencia artificial ChatGPT (OpenAI) como apoyo en la estimación visual de las proporciones representadas, cuyas consultas específicas se recogen

igualmente en el Anexo I. Estos datos se emplearon únicamente con fines descriptivos y comparativos.

Los gráficos se elaboraron utilizando el software GraphPad Prism, versión 10.6.1 (GraphPad Software, Boston, Massachusetts, EE. UU.).

3.6 Uso racional de herramientas de inteligencia artificial

Las herramientas de inteligencia artificial se utilizaron de manera complementaria para apoyar la organización, facilitar la conversión de los datos y mejorar el estilo lingüístico del texto. En ningún caso la inteligencia artificial fue empleada como fuente de información científica ni sustituyó el análisis crítico ni la interpretación de los resultados.

3.7 Enfoque transversal

La organización del trabajo se estructuró a partir de un índice temático coherente con los objetivos planteados. El análisis se llevó a cabo desde una perspectiva crítica y transversal, incorporando consideraciones relacionadas con la innovación biotecnológica, la salud personalizada y pública y la equidad en el acceso a nuevas terapias.

Asimismo, se valoró cómo este estudio contribuye a distintos Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), destacando el ODS 3 (Salud y Bienestar) y el ODS 9 (Industria, Innovación e Infraestructura), además del ODS 4 (Educación de Calidad), el ODS 10 (Reducción de las Desigualdades) y el ODS 17 (Alianzas para Lograr los Objetivos), en consonancia con un enfoque científico orientado al impacto social, económico, formativo y colaborativo.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En los últimos años, la microbiota cutánea ha pasado de considerarse un componente secundario y relativamente estable a ocupar un lugar central en la comprensión de la fisiología y la fisiopatología de la piel. Este cambio se debe, en gran parte, a la creciente evidencia de que las comunidades microbianas que habitan en la superficie cutánea son mucho más dinámicas y sensibles de lo que se pensaba, ya que están moduladas por

factores ambientales y genéticos así como por los hábitos y conductas de cada individuo [1,5].

A pesar del avance de las técnicas de secuenciación y del desarrollo de análisis metagenómicos cada vez más precisos, aún queda mucho por esclarecer sobre la contribución precisa de estos microorganismos a las enfermedades dermatológicas. La relación entre microbiota y patología sigue siendo compleja y en cierto modo ambigua [2]. Por ello surge una cuestión que continúa generando debate: ¿la disbiosis cutánea actúa como desencadenante primario de ciertas enfermedades, o más bien es una consecuencia de alteraciones previas en la barrera cutánea, en la respuesta inmunitaria o en el microambiente dérmico? [1,5]

Recientemente la literatura científica ha aportado datos que apoyan posturas bastante distintas sobre el papel que desempeña la microbiota cutánea en las enfermedades de la piel. Algunos estudios sugieren que los cambios en la comunidad microbiana podrían ser un factor causal temprano [14,15]. Esta idea se apoya en distintos datos: análisis metagenómicos, la aparición de cambios en la microbiota en etapas muy tempranas de algunas dermatosis y también en estudios donde la alteración experimental de ciertas especies bacterianas provoca reacciones inflamatorias similares a las que se observan en los pacientes.

Sin embargo, otros estudios interpretan estos mismos cambios de forma muy diferente. Desde esta perspectiva, las alteraciones de la microbiota serían más bien una consecuencia de procesos previos: una barrera cutánea ya dañada, un sistema inmunitario desregulado o un microambiente epidérmico alterado por factores ambientales, genéticos o incluso hábitos cotidianos. Es decir, la disbiosis no sería el origen del problema, sino algo que aparece después de iniciarse el proceso patogénico [5,16].

Esta diferencia es más relevante de lo que se podría pensar, dado que afecta tanto a cómo se entiende el desarrollo de las patologías dermatológicas como a las decisiones terapéuticas. Si la disbiosis fuese realmente el punto de partida, tendría sentido

intervenir directamente sobre la composición microbiana como por ejemplo con la aplicación de probióticos, prebióticos, trasplantes de microbiota u otras terapias, esperando un beneficio clínico notable [1,5]. Pero si las modificaciones en la microbiota son solo una consecuencia, centrar los tratamientos exclusivamente en ellas podría significar tratar los síntomas de la patología y no la causa de fondo.

Por este motivo, en esta sección se revisan las principales evidencias, tanto experimentales como clínicas, que apoyan o cuestionan el papel causal de la disbiosis en distintas enfermedades de la piel. También se examinan con cierto detalle los resultados obtenidos con terapias dirigidas a modificar la microbiota. Considerar sus limitaciones, las controversias existentes y los hallazgos que no terminan de coincidir permite analizar la pregunta de fondo (si la disbiosis es causa o efecto) con mayor amplitud y con una perspectiva más realista de la complejidad biológica que caracteriza a la piel y a su ecosistema microbiano [1].

4.1 Acné: alteraciones en la microbiota cutánea y su implicación en la enfermedad

El acné es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente a los folículos pilosebáceos de la piel. Se caracteriza por la presencia de diferentes tipos de lesiones, que incluyen comedones (puntos negros y puntos blancos), así como lesiones inflamatorias como pápulas, pústulas, nódulos y quistes [17].

Esta patología tiene un impacto significativo en la vida de quienes lo padecen, no solo desde el punto de vista clínico, sino también debido sus repercusiones a nivel emocional y psicológico. El acné puede causar preocupación por la apariencia, baja autoestima, ansiedad, depresión y socialización limitada, especialmente en adultos, mujeres y personas con formas de acné graves [18]. Esto evidencia la necesidad de considerar no solo los aspectos físicos, sino también el impacto psicosocial de la enfermedad.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el desarrollo de acné ya no se considera únicamente un problema derivado del exceso de sebo o de la obstrucción del folículo pilosebáceo, sino una enfermedad en la que la alteración del equilibrio de la microbiota cutánea desempeña un papel fundamental. La evidencia científica muestra que las

personas con acné presentan cambios en la diversidad y proporción de microorganismos, así como un predominio de cepas concretas de *Cutibacterium acnes* (previamente denominadas *Propionibacterium acnes*) que destacan por su mayor capacidad inflamatoria y virulencia frente a las que se encuentran en la piel sana. Aunque la cantidad total de *C. acnes* no siempre difiere entre individuos sanos e individuos con acné, sí lo hacen las cepas presentes y su interacción con el sistema inmunológico, que son factores clave en la aparición y gravedad de los brotes [14]. En conjunto, estos hallazgos refuerzan la idea de que el acné refleja un ecosistema cutáneo desequilibrado, donde la composición y el comportamiento funcional de la microbiota influyen directamente en su desarrollo [7]. Por ello se analizarán las diferencias en la microbiota cutánea de individuos sanos y pacientes con acné, con el fin de comprender cómo estas alteraciones contribuyen al desarrollo de la enfermedad y explorar las posibles estrategias terapéuticas que puedan derivarse de su estudio.

La comparación de la composición microbiana entre piel sana y piel acneica se representa en la Figura 1, donde se muestran las diferencias en la abundancia relativa de los principales filos bacterianos [19].

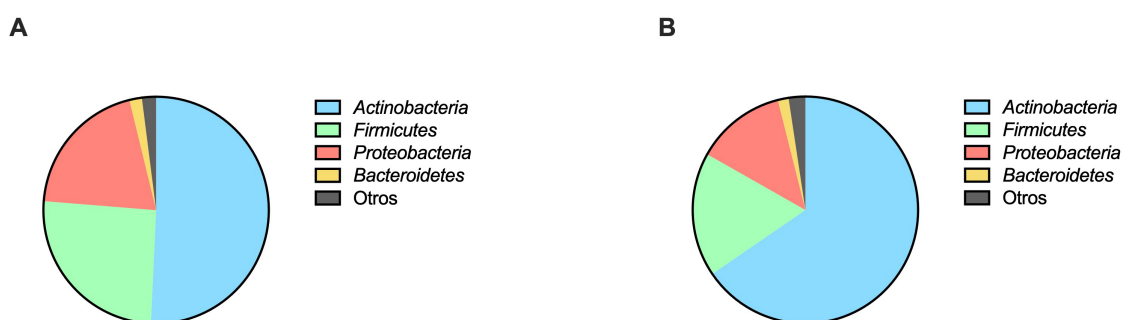


Figura 1. Distribución relativa de los principales filos bacterianos implicados en acné. Se representa la abundancia relativa de filos bacterianos en individuos sanos (A) y la redistribución de la microbiota asociada al estado inflamatorio de la piel de pacientes con acné (B). La figura se elaboró a partir de los datos suplementarios publicados en la Tabla Suplementaria 6 del artículo original [19] y se representó gráficamente utilizando GraphPad Prism.

En los diagramas representados se observa una redistribución de los principales filos bacterianos entre la piel sana y la piel con acné, sin que se evidencien cambios drásticos en la composición global de la microbiota cutánea. Estas diferencias sugieren que el acné no se asocia a una alteración cuantitativa marcada del ecosistema microbiano, sino a cambios más sutiles en su equilibrio. Este patrón apoya la idea de que la disbiosis

asociada al acné implica tanto cambios cuantitativos, como el aumento relativo de *Actinobacteria* (filo que incluye a *Cutibacterium acnes*), así como alteraciones cualitativas relacionadas con el predominio de cepas específicas de *C. acnes* con mayor potencial inflamatorio. [7,14,19].

Los tratamientos convencionales para el acné abarcan opciones tópicos, orales y también algunos procedimientos físicos, y suelen elegirse según la gravedad del problema. Entre los más usados destacan las combinaciones tópicos, como las que unen retinoides con peróxido de benzoilo o con clindamicina. Estas mezclas han demostrado ser especialmente efectivas para reducir las lesiones tanto en el acné leve-moderado como en el moderado-severo. También existen tratamientos tópicos individuales (retinoides, el peróxido de benzoilo o el ácido azelaico), aunque por lo general funcionan mejor cuando se combinan entre sí [20].

Cuando el acné es más severo, suele recurrirse a tratamientos orales, en especial a los antibióticos de la familia de las tetraciclinas acompañados de productos tópicos, o a la isotretinoína, que destaca como la opción más eficaz en los casos difíciles [20].

Dado que el acné no depende solo del exceso de sebo, sino también de alteraciones en la microbiota cutánea e intestinal y de una respuesta inflamatoria desregulada surge la necesidad de investigar estrategias terapéuticas que actúen de forma más específica sobre estos mecanismos. En particular, la disbiosis intestinal puede comprometer la integridad de la barrera intestinal, favoreciendo el aumento de la permeabilidad y el paso de bacterias y metabolitos proinflamatorios a la circulación sistémica. Este proceso puede amplificar la inflamación cutánea y contribuir al agravamiento del acné, estableciendo un bucle de retroalimentación positiva entre la disbiosis, la inflamación sistémica y la patología cutánea [21].

En este sentido, el uso de probióticos —microorganismos vivos que puedan restaurar el equilibrio de la microbiota— se están estudiando como una estrategia terapéutica potencial. Aunque los ensayos clínicos que han utilizado probióticos para el acné son escasos, se ha demostrado *in vitro* el potencial de las cepas probióticas para producir

sustancias microbianas capaces de inhibir el crecimiento de *C. acnes* mediante diversos mecanismos, lo que sugiere un posible papel modulador tanto a nivel intestinal como cutáneo [21].

Entre los probióticos estudiados para el acné destacan *Streptococcus salivarius*, *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116 y *Weissella viridescens* UCO-SMC3. *Streptococcus salivarius* es capaz de producir bacteriocinas capaces de inhibir el crecimiento de *C. acnes*, y su cepa K12 además estimula una respuesta antiinflamatoria y modula genes relacionados con la adhesión epitelial, contribuyendo a proteger la piel frente a la inflamación inducida por patógenos. *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116 ha demostrado efectos beneficiosos sobre la función barrera cutánea, como la reducción de la liberación de TNF- α inducida por la sustancia P. Por su parte, *Weissella viridescens* UCO-SMC3 inhibe el crecimiento de aislados clínicos de *C. acnes* y reduce su adhesión a queratinocitos [21].

Otra línea terapéutica novedosa es la fagoterapia, que se define como el uso de virus bacteriófagos (también denominados simplemente fagos) que tienen la capacidad de infectar y destruir especies bacterianas específicas. Esta es una nueva terapia biotecnológica muy prometedora ya que, como se ha mencionado anteriormente, una de las principales terapias clásicas para el tratamiento es el uso de antibióticos, que pueden dañar la microbiota beneficiosa e incluso contribuir a la aparición de cepas multirresistentes. Los fagos, al ser virus capaces de reconocer y destruir únicamente bacterias específicas sin alterar el resto de la microbiota cutánea, ofrecen un enfoque mucho más selectivo y respetuoso con la piel [22].

Se han identificado ocho nuevos fagos líticos capaces de eliminar *C. acnes* en condiciones *in vitro*, y su combinación con antibióticos logró cubrir el 100% de las cepas analizadas. Además, se ha visto que la aplicación tópica de uno de los fagos en un modelo murino al que se le indujeron lesiones similares al acné humano redujo la carga bacteriana y la inflamación, con menor infiltración de neutrófilos y un descenso de las citoquinas proinflamatorias como TNF- α y las interleuquinas (IL) IL-6 y IL-17, así como

la quimioquina CXCL2. El fago se mantuvo estable en un gel tópico y pudo penetrar la piel, lo que permitiría que esta estrategia de fagoterapia se convierta en un valioso tratamiento para el acné, especialmente ante el aumento de resistencias a antibióticos, aunque aún son necesarios estudios clínicos en humanos para determinar su eficacia y seguridad [23].

Finalmente, cabe destacar que, si bien hace años una vacuna frente al acné parecía algo muy lejano o incluso inimaginable, los avances recientes en el conocimiento de la microbiota cutánea y en la caracterización de *Cutibacterium acnes* han abierto un nuevo horizonte terapéutico. Las vacunas frente al acné se encuentran actualmente en fase de investigación y desarrollo y actúan modulando la respuesta inmunitaria del huésped mediante la inducción de respuestas específicas frente a *C. acnes* o frente a factores de virulencia implicados en la patogénesis de la enfermedad. Entre los mecanismos propuestos se incluyen vacunas basadas en ARN mensajero, capaces de inducir la producción de anticuerpos que limitan su actividad patogénica, y estrategias dirigidas a la neutralización de enzimas bacterianas como la hialuronidasa, con el objetivo de reducir la activación de vías proinflamatorias sin la eliminación de la microbiota cutánea [24].

Estos avances no solo cuestionan la percepción tradicional del acné como una patología tratable exclusivamente con fármacos tópicos o sistémicos, sino que también ponen de manifiesto el rápido progreso de la biotecnología en la búsqueda de terapias innovadoras [24].

4.2 Dermatitis atópica: interacción entre microbiota, barrera cutánea y respuesta inmunitaria

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica, pruriginosa y recurrente, que se caracteriza por alteraciones de la barrera epidérmica, disfunción inmunológica y una elevada susceptibilidad a infecciones cutáneas. Su prevalencia es especialmente elevada en la población pediátrica, afectando al 15–25 % de los niños, frente al 2–10 %

de la población adulta, lo que pone de manifiesto su importante impacto en la infancia [25].

En los niños, la DA repercute significativamente en la calidad de vida debido a que interfiere con el sueño, aumenta las infecciones cutáneas, condiciona ausencias escolares y se asocia al desarrollo de otras enfermedades alérgicas como el asma o las rinitis alérgicas, formando parte de la denominada marcha atópica [26]. La marcha atópica, es un proceso clínico en el que los niños con DA presentan mayor riesgo de desarrollar alergias alimentarias, rinitis alérgica y asma a lo largo de la vida del individuo [27]. Todo esto demuestra que la dermatitis atópica va mucho más allá de ser un simple problema cutáneo, pues refleja un desequilibrio profundo del sistema inmunológico desde la infancia. Por eso, la DA es una patología multifactorial en la que se combinan alteraciones de la barrera cutánea, una respuesta inmunitaria desregulada y cambios en la microbiota, alterando la eubiosis natural que mantiene la piel en equilibrio [26,27].

La microbiota cutánea sana constituye un ecosistema diverso compuesto por bacterias, hongos, virus y arqueas que contribuyen al equilibrio de la barrera y modulan la inmunidad local. En condiciones normales, los filos bacterianos dominantes en piel sana son *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, con géneros destacables como *Cutibacterium* y *Corynebacterium* o especies como *Staphylococcus epidermidis* [5].

En niños sanos, la microbiota se caracteriza por una elevada diversidad y una proporción alta de *Actinobacteria*, seguida de *Proteobacteria* y *Firmicutes* [28]. La microbiota sana contribuye a mantener el pH ácido, la competencia con patógenos y la regulación adecuada de la respuesta inmunitaria [5].

Con el objetivo de analizar comparativamente la composición de la microbiota cutánea en piel sana y en dermatitis atópica pediátrica, se emplearon datos publicados de abundancia relativa a nivel de género. Los géneros identificados fueron posteriormente agrupados por filos bacterianos (*Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y *Proteobacteria*), mientras que los filos minoritarios se integraron en la categoría

“Otros”, siguiendo la clasificación taxonómica LPSN [12,13]. Este procesamiento permitió elaborar representaciones gráficas que facilitan la visualización de las diferencias globales entre ambos estados (Figura 2) [9].

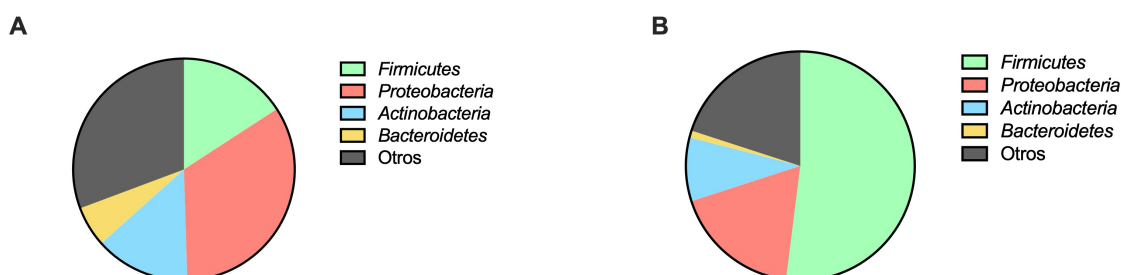


Figura 2. Composición relativa de los principales filos bacterianos de la microbiota cutánea en dermatitis atópica infantil. Se representa la abundancia relativa de los principales filos bacterianos de la microbiota cutánea en piel sana infantil (A) y la redistribución de la microbiota asociada al estado inflamatorio en pacientes pediátricos con dermatitis atópica (B). La figura se elaboró a partir de los datos suplementarios publicados en la Tabla Suplementaria 2 del artículo original [9] y se representó gráficamente utilizando GraphPad Prism.

En conjunto, la información representada pone de manifiesto que la dermatitis atópica se asocia a una disbiosis cutánea caracterizada por una pérdida de diversidad microbiana y por una redistribución de los principales filos bacterianos, fenómeno estrechamente vinculado a la sobreabundancia de *Staphylococcus aureus*, lo que se refleja en el aumento relativo del filo *Firmicutes* [8,9,10]. Este desequilibrio no solo refleja una alteración del ecosistema microbiano, sino que contribuye activamente al deterioro de la barrera cutánea y al mantenimiento de la inflamación, favoreciendo la cronificación de la enfermedad.

El conocimiento detallado de la microbiota cutánea en la dermatitis atópica ha impulsado la investigación y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas basadas en su modulación, entre las que se incluye el uso de probióticos. Diversos ensayos clínicos y metaanálisis han evaluado los probióticos como terapia adyuvante en pacientes con dermatitis atópica, con resultados variables, dependientes de tipo de cepa, la población estudiada y la duración del tratamiento [29,30,31].

Un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo ha mostrado que la administración de mezclas de probióticos se asocia con una disminución de la

sintomatología y con una menor necesidad de corticosteroides tópicos en comparación con el placebo [29]. En este sentido, los resultados de algunos metaanálisis que incluyen a más de mil pacientes describen una reducción significativa de la puntuación SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*) en aquellos pacientes tratados con probióticos, aunque con una considerable variabilidad en los resultados en función de las cepas empleadas, la edad de los pacientes y la duración del tratamiento [30,31].

Como alternativa potencialmente más segura a las terapias basadas en microorganismos vivos, los postbióticos han despertado un creciente interés en la estrategia terapéutica de la dermatitis atópica. Estos son metabolitos o componentes derivados de microorganismos no viables que permiten modular la respuesta inmunitaria y reforzar la función barrera cutánea sin necesidad de introducir microorganismos vivos, que pueden provocar efectos secundarios indeseables. Se ha descrito que ciertos postbióticos presentan propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antimicrobianas, contribuyendo a la inhibición de patógenos como *Staphylococcus aureus* y a la restauración del equilibrio microbiano. Además, su mayor estabilidad y su buena tolerabilidad los convierten en candidatos adecuados para su aplicación tópica, aunque la evidencia clínica disponible sigue siendo limitada y requiere la realización de ensayos clínicos de mayor escala [32].

Una estrategia más dirigida es la fagoterapia, ya que permite intervenir de forma directa sobre uno de los principales factores implicados en la patogenia de la dermatitis atópica: la sobreabundancia de *Staphylococcus aureus*. En este sentido, la terapia con bacteriófagos no se limita a aliviar la sintomatología, sino que reduce activamente la carga bacteriana patógena sin alterar la microbiota comensal. En modelos experimentales de dermatitis atópica, la aplicación tópica del bacteriófago SaGU1 produjo una disminución significativa de *S. aureus* en la piel, acompañada de una disminución de los brotes, una reducción de los niveles de IgE y una reducción del infiltrado inflamatorio y de las alteraciones histológicas características de la dermatitis atópica, reflejando una mejor conservación de la estructura cutánea [33]. Estos resultados respaldan la fagoterapia como una estrategia biotecnológica dirigida y

específica, capaz de modular el curso de la enfermedad al actuar sobre un determinante clave de la disbiosis cutánea, aunque su aplicación clínica aún requiere validación mediante ensayos en humanos [33].

El trasplante de microbiota cutánea tiene como finalidad corregir de manera global la disbiosis asociada a la dermatitis atópica mediante la reintroducción de microorganismos comensales funcionales. Se ha comprobado que la aplicación tópica de bacterias gramnegativas cultivables procedentes de piel sana, especialmente *Roseomonas mucosa*, produce mejoras significativas en modelos experimentales, incluyendo el refuerzo de la función barrera, la reducción de la pérdida transepidérmica de agua y una disminución de los niveles de IgE, junto con un mejor control del crecimiento de *Staphylococcus aureus*. Estos efectos no se reprodujeron cuando se emplearon cepas derivadas de pacientes con dermatitis atópica, lo que sugiere que no solo la presencia bacteriana, sino la funcionalidad de comunidades microbianas específicas, resulta determinante en la modulación de la enfermedad. Desde un punto de vista comparativo, el trasplante de microbiota cutánea difiere de la fagoterapia en su aproximación terapéutica: mientras que la fagoterapia actúa de forma altamente específica sobre *S. aureus*, el trasplante persigue restablecer un ecosistema microbiano equilibrado capaz de ejercer un control indirecto y sostenido sobre el patógeno y la inflamación cutánea. No obstante, ambos tratamientos comparten limitaciones relevantes, como su carácter experimental y la ausencia de ensayos clínicos amplios, lo que pone de manifiesto que, pese a su potencial, estas estrategias requieren una mayor validación antes de su aplicación clínica rutinaria [33,34].

En línea con los resultados observados en estrategias de restauración microbiana más amplias, el uso de péptidos antimicrobianos tópicos ha mostrado capacidad para modular la disbiosis cutánea en dermatitis atópica. En un ensayo clínico de fase II, la aplicación tópica del péptido antimicrobiano sintético omiganan permitió recuperar parcialmente el equilibrio de la microbiota cutánea en pacientes con dermatitis atópica leve a moderada. Sin embargo, esta mejoría en la ecología de la microbiota no se tradujo en una reducción significativa de la sintomatología clínica [35].

En conjunto, estos datos sugieren que la corrección aislada de la disbiosis puede resultar insuficiente si no se acompaña de una restauración efectiva de la función barrera y de la regulación de la respuesta inflamatoria, subrayando el carácter multifactorial de la dermatitis atópica [8, 10, 16, 35].

4.3. Psoriasis: papel secundario de la microbiota en una enfermedad inmunomediada

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel considerada actualmente una patología inmunomediada en la que interactúan factores genéticos, ambientales e inmunológicos [36, 37]. Clínicamente se caracteriza por la aparición de placas eritemato-descamativas bien delimitadas, que pueden afectar a distintas localizaciones corporales y tienen un impacto significativo en la calidad de vida del paciente [37].

Desde el punto de vista fisiopatológico, la psoriasis se origina a partir de una activación anómala de tanto el sistema inmunitario innato como el adaptativo en la piel. En individuos genéticamente predispuestos, diversos estímulos ambientales, favorecen la activación de células dendríticas cutáneas, las cuales producen citoquinas clave como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleuquina 23 (IL-23), iniciando y perpetuando la cascada inflamatoria [37, 38]. Estas señales conducen a la expansión y activación de subpoblaciones de linfocitos T, dando lugar al despliegue de un patrón de respuesta Th17, que desempeña un papel central en la enfermedad [36, 38].

El eje IL-23/IL-17 se considera actualmente el principal motor de la inflamación psoriásica. La IL-17A, producida tanto por linfocitos T como por células inmunitarias innatas, actúa directamente sobre los queratinocitos, induciendo la expresión de mediadores proinflamatorios, quimioquinas y péptidos antimicrobianos, así como favoreciendo la hiperproliferación y la alteración de la diferenciación epidérmica [36, 38]. Esta interacción bidireccional entre queratinocitos y células inmunitarias genera un circuito inflamatorio autoamplificado que cronifica la lesión [36, 37].

Además, los queratinocitos no actúan únicamente como células diana, sino que participan activamente en la patogénesis de la psoriasis mediante la liberación de

señales de peligro y mediadores inflamatorios que refuerzan la activación inmunitaria local [37,38]. En conjunto, la psoriasis se entiende actualmente como una enfermedad multifactorial compleja, en la que la desregulación inmunológica ocupa un papel central, y en la que otros factores, como las alteraciones de la microbiota cutánea o sistémica, pueden desempeñar un papel modulador del proceso inflamatorio, más que actuar como causas primarias de la enfermedad [38].

En términos generales, la literatura sugiere que el papel de la microbiota en la psoriasis no depende exclusivamente de la presencia de microorganismos patógenos específicos, sino de la pérdida de bacterias comensales con funciones inmunorreguladoras. Esta alteración del equilibrio microbiano puede favorecer la activación de respuestas inflamatorias, en particular del eje Th17, contribuyendo a la perpetuación del proceso inflamatorio cutáneo. La disbiosis observada en psoriasis se interpreta mayoritariamente como una consecuencia del microambiente inflamatorio persistente, aunque con capacidad para modular la evolución de la enfermedad [15].

La comparación de la composición microbiana entre piel sana, piel no lesionada de pacientes con psoriasis y piel lesionada permite visualizar una redistribución progresiva de la microbiota cutánea asociada al grado de inflamación (Figura 3) [15].

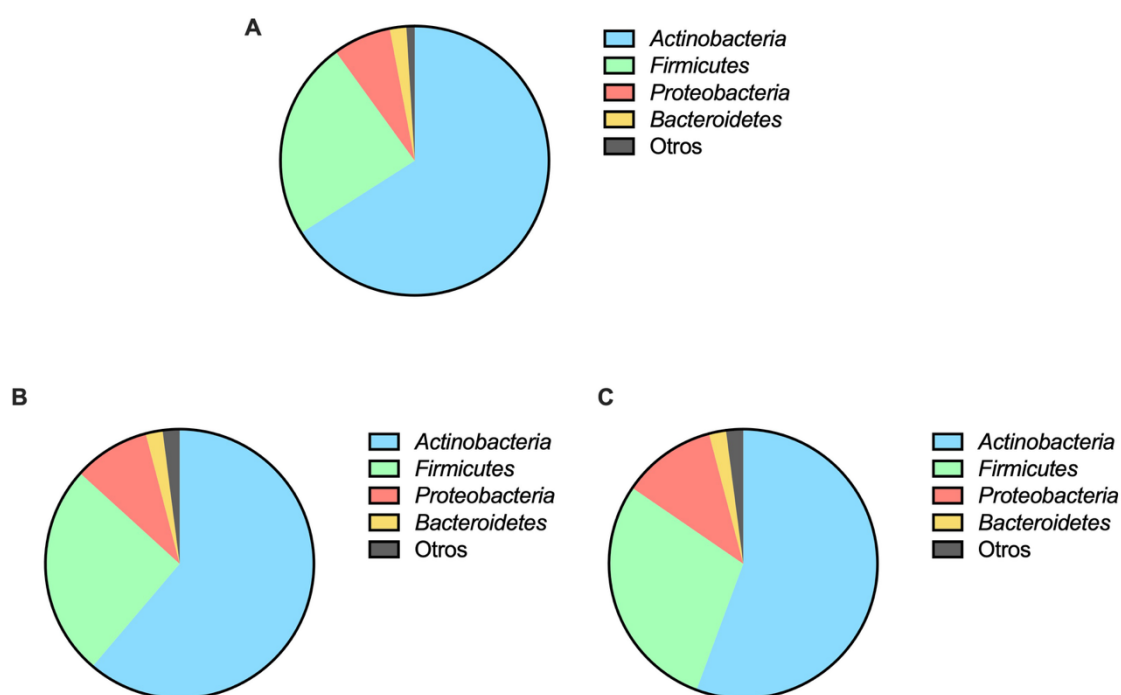


Figura 3. Distribución relativa de los principales filos bacterianos en piel sana, piel de paciente con psoriasis sin lesión y piel lesionada en psoriasis. Se representa la abundancia relativa de los principales filos bacterianos en piel sana (A), piel no lesionada de pacientes con psoriasis (B) y piel lesionada (C). Los datos se expresan como abundancia relativa y reflejan una redistribución progresiva de la microbiota cutánea asociada al estado inflamatorio. La figura se elaboró a partir de la extracción de datos cuantitativos obtenidos de representaciones gráficas publicadas en el estudio original, ante la ausencia de tablas suplementarias con los valores numéricos completos [15].

En los diagramas representados se observa una redistribución progresiva de los principales filos bacterianos, con variaciones en la abundancia relativa de *Actinobacteria*, *Firmicutes* y *Proteobacteria* en función del estado inflamatorio de la piel. Estas diferencias sugieren que el proceso inflamatorio local condiciona la composición de la microbiota cutánea, reforzando la idea de que, en la psoriasis —entendida actualmente como una enfermedad inmunomediada caracterizada por una disregulación del sistema inmunitario—, la disbiosis cutánea es en gran medida consecuencia del microambiente inflamatorio alterado, aunque con capacidad para modular secundariamente la evolución de la enfermedad [11,15,36,37].

El desarrollo de terapias biotecnológicas en psoriasis se basa en la comprensión de esta patología como una enfermedad inflamatoria crónica inmunomediada, en la que la disregulación del sistema inmunitario constituye el eje central de su fisiopatología. En este contexto, las citoquinas del eje Th17 desempeñan un papel clave en el mantenimiento de la inflamación cutánea y en la alteración de la proliferación y diferenciación de los queratinocitos, lo que las convierte en dianas terapéuticas prioritarias [39].

Los anticuerpos monoclonales dirigidos frente al eje IL-23/IL-17 han demostrado una elevada eficacia clínica en pacientes con psoriasis moderada a grave, con mejoras significativas en los índices de actividad de la enfermedad y un perfil de seguridad favorable en comparación con los tratamientos sistémicos convencionales [37,39]. Entre ellos se incluyen inhibidores de IL-17, como secukinumab, ixekizumab y brodalumab, así como inhibidores de IL-23, como ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab y risankizumab [39]. La inhibición selectiva de estas vías permite interrumpir el bucle inflamatorio que se establece entre células inmunitarias y queratinocitos, lo que explica la rapidez y la durabilidad de la respuesta terapéutica observada [37,39].

De forma complementaria, se ha explorado el potencial de los probióticos como estrategias moduladoras de la inflamación en psoriasis. La suplementación con probióticos puede considerarse una herramienta adyuvante, ya que la literatura sugiere que puede aminorar la inflamación asociada a la psoriasis mediante la modulación de la microbiota intestinal y de la respuesta inmunitaria [40]. En modelos experimentales de psoriasis inducida en ratones, cepas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* aumentaron la producción de ácidos grasos de cadena corta y otros metabolitos beneficiosos, lo que se correlacionó con una reducción de citoquinas proinflamatorias implicadas en la enfermedad [40]. No obstante, estos efectos no constituyen una alternativa a la inmunoterapia dirigida, puesto que su efecto parece limitarse a la atenuación de la sintomatología inflamatoria sin actuar sobre los mecanismos inmunológicos centrales que subyacen a la psoriasis [36,37].

4.4 Discusión general

El objetivo de este trabajo fue analizar si las alteraciones de la microbiota cutánea actúan como causa primaria o como consecuencia de distintas enfermedades dermatológicas, a través de una revisión comparativa del acné, la dermatitis atópica y la psoriasis.

En conjunto, los resultados analizados indican que la relación entre microbiota cutánea y enfermedad dermatológica no responde a un único modelo causal [1,2]. Por el contrario, el papel de la disbiosis depende del contexto fisiopatológico de cada patología, pudiendo actuar como desencadenante, consecuencia o modulador secundario del proceso inflamatorio.

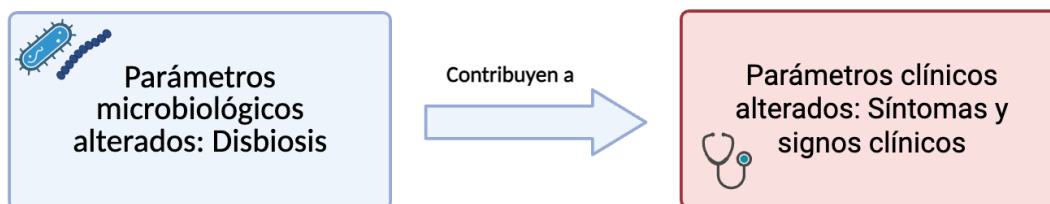
En el acné, la evidencia sugiere un papel activo de la microbiota cutánea en el desarrollo de la enfermedad [7,14]. La presencia de cepas específicas de *Cutibacterium acnes* con mayor capacidad proinflamatoria, junto con los resultados obtenidos con terapias dirigidas específicamente a esta bacteria, apoyan la hipótesis de que la disbiosis puede actuar como un factor temprano en la patogenia del acné, situándose más próxima a la causa que a la consecuencia.

En la dermatitis atópica, la relación entre microbiota y enfermedad se muestra claramente bidireccional [8,16]. La alteración de la barrera cutánea y la disfunción inmunitaria favorecen la disbiosis, caracterizada por una pérdida de diversidad microbiana y la sobrecolonización por *Staphylococcus aureus*, mientras que esta disbiosis contribuye a mantener la inflamación y el deterioro de la barrera. Los beneficios parciales observados con terapias basadas en la modulación microbiana respaldan este modelo de retroalimentación, en el que la microbiota participa en la perpetuación, pero no en el origen exclusivo, de la enfermedad.

Por el contrario, en la psoriasis la evidencia analizada indica que la disbiosis cutánea desempeña un papel secundario [15,39]. Esta patología se caracteriza principalmente por una activación aberrante del sistema inmunitario, con un papel central del eje IL-23/IL-17. Las alteraciones observadas en la microbiota cutánea parecen ser consecuencia del microambiente inflamatorio persistente, lo que se ve respaldado por la elevada eficacia de las terapias biotecnológicas dirigidas a dianas inmunológicas frente a las estrategias centradas exclusivamente en la modulación microbiana.

De manera global, estos resultados ponen de manifiesto que la microbiota cutánea no puede considerarse un factor etiológico universal, sino un componente dinámico cuya relevancia varía entre patologías [1,5] (Figura 4).

A. Acné



B. Dermatitis atópica



C. Psoriasis

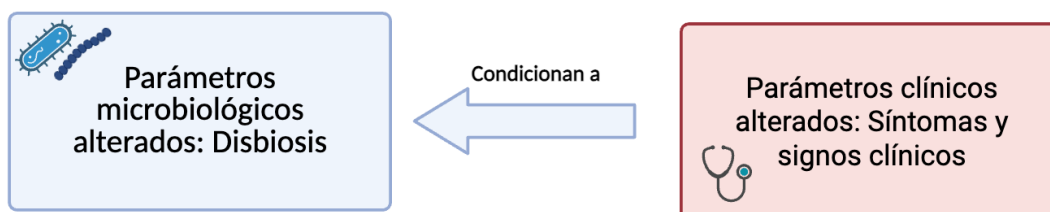


Figura 4. Relación entre la disbiosis de la microbiota cutánea y los parámetros clínicos alterados en enfermedades inflamatorias cutáneas. Se representa de forma esquemática la asociación descrita entre los parámetros microbiológicos alterados (disbiosis) y los parámetros clínicos alterados (síntomas y signos clínicos) en distintas patologías dermatológicas. En el acné (A), la disbiosis microbiana contribuye al desarrollo de las manifestaciones clínicas. En la dermatitis atópica (B), se muestra una relación bidireccional entre la alteración de la microbiota cutánea y la inflamación, sugiriendo un proceso de retroalimentación. En la psoriasis (C), los parámetros clínicos e inflamatorios condicionan la composición de la microbiota cutánea. Las flechas indican la dirección predominante de la asociación descrita en el presente trabajo y no implican causalidad directa. Elaboración propia.

Comprender este papel diferencial resulta clave para el desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces y personalizadas, basadas en la integración de la microbiota, la función barrera y la respuesta inmunitaria.

No obstante, la interpretación de los resultados de esta revisión debe realizarse considerando determinadas limitaciones metodológicas y contextuales presentes en la literatura analizada. En primer lugar, gran parte de los estudios incluidos presentan un sesgo hacia poblaciones WEIRD [41], al haberse desarrollado mayoritariamente en contextos occidentales, industrializados y con alto nivel socioeconómico, lo que limita la extrapolación de los resultados a otros contextos genéticos, ambientales y

socioculturales. En consecuencia, los modelos propuestos sobre el papel de la disbiosis de la microbiota cutánea podrían no ser plenamente aplicables a poblaciones infrarrepresentadas, subrayando la necesidad de ampliar futuras investigaciones a muestras más diversas.

Asimismo, se identificaron fuentes relevantes de heterogeneidad relacionadas con la clasificación taxonómica de los microorganismos cutáneos. Los estudios incluidos no emplean de forma uniforme los mismos niveles taxonómicos, lo que dificulta la comparación directa de los resultados. Para unificar el análisis, en el presente trabajo se adoptó la clasificación LPSN [12,13]; sin embargo, esta estrategia no elimina por completo las discrepancias derivadas de los distintos enfoques metodológicos y criterios taxonómicos utilizados. Estas limitaciones ponen de manifiesto la necesidad de avanzar hacia una mayor estandarización en los estudios sobre microbiota cutánea.

Finalmente, este trabajo pone de manifiesto que la microbiota cutánea no actúa como un factor etiológico universal, sino como un componente dinámico cuya relevancia varía en función del contexto fisiopatológico de cada enfermedad. Esta visión integradora permite avanzar hacia estrategias terapéuticas más eficaces, personalizadas y preventivas, contribuyendo al ODS 3 (Salud y Bienestar) mediante la promoción de una dermatología basada en mecanismos biológicos sólidos. Asimismo, el análisis de nuevas terapias biotecnológicas como la fagoterapia, los postbióticos o el trasplante de microbiota cutánea refleja el papel de la innovación científica en el desarrollo de soluciones más selectivas y sostenibles, en línea con el ODS 9 (Industria, Innovación e Infraestructura). Reconocer la heterogeneidad de estas patologías y las limitaciones actuales de la evidencia disponible manifiesta la necesidad de ampliar la investigación a poblaciones diversas y de fomentar la cooperación científica interdisciplinar, contribuyendo a una práctica clínica más equitativa y alineada con los principios del ODS 10 (Reducción de las Desigualdades), el ODS 4 (Educación de Calidad) y el ODS 17 (Alianzas para Lograr los Objetivos).

5. CONCLUSIONES

- La disbiosis de la microbiota cutánea desempeña un papel relevante en diversas enfermedades dermatológicas, aunque su implicación varía según la patología.
- El análisis comparativo del acné, la dermatitis atópica y la psoriasis pone de manifiesto el carácter multifactorial de estas enfermedades, en las que interactúan la microbiota, la función barrera y la respuesta inmunitaria.
- Las terapias biotecnológicas muestran un potencial prometedor, especialmente en el caso del acné y la dermatitis atópica, mientras que en la psoriasis, estas aproximaciones parecen desempeñar un papel secundario frente a las terapias inmunológicas dirigidas.
- Existen importantes limitaciones metodológicas en la literatura revisada, derivadas de la heterogeneidad en las técnicas de análisis microbiológico y en los niveles taxonómicos empleados, lo que dificulta la comparación directa entre estudios.
- Los resultados refuerzan la necesidad de seguir investigando la microbiota cutánea desde una perspectiva interdisciplinar. En este sentido, se deben integrar conocimientos en microbiología, inmunología y biotecnología con el objetivo de desarrollar terapias más eficaces, personalizadas y basadas en mecanismos biológicos sólidos.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Scharschmidt TC, Segre JA. Skin microbiome and dermatologic disorders. *J Clin Invest.* 2025;135(3):e184315. doi:10.1172/JCI184315.
2. Ma Z, et al. A systematic framework for understanding the microbiome in human health and disease: from basic principles to clinical translation. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9:237. doi:10.1038/s41392-024-01946-6.
3. Lunjani N, et al. Mechanisms of microbe-immune system dialogue within the skin. *Genes Immun.* 2021;22(2):72-82. doi:10.1038/s41435-021-00133-9.
4. Brito S, Baek M, Bin BH. Skin structure, physiology, and pathology in topical and transdermal drug delivery. *Pharmaceutics.* 2024;16(11):1403. doi:10.3390/pharmaceutics16111403.
5. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143–155. doi:10.1038/nrmicro.2017.157.
6. Isler MF, Coates SJ, Boos MD. Climate change, the cutaneous microbiome and skin disease: implications for a warming world. *Int J Dermatol.* 2023;62(3):337–345. doi:10.1111/ijd.16297.
7. Dreno B, Dekio I, Baldwin H, Demessant AL, Dagnelie M-A, Khammari A, et al. Acne microbiome: From phyla to phylotypes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38:657–664. doi:10.1111/jdv.19540.
8. Bjerre RD, Bandier J, Skov L, Engstrand L, Johansen JD. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1272–1278. doi:10.1111/bjd.15390.
9. Bjerre RD, Holm JB, Palleja A, et al. Skin dysbiosis in the microbiome in atopic dermatitis is site-specific and involves bacteria, fungus and virus. *BMC Microbiol.* 2021;21:256. doi:10.1186/s12866-021-02302-2.
10. Wrześniewska M, Wołoszczak J, Świrkosz G, Szyller H, Gomułka K. The role of the microbiota in the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis — a literature review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12):6539. doi:10.3390/ijms25126539.

11. Wu F, Jiang X, Chen G, Zhang L. Integrated microbiome and metabolome analysis reveals microbial–metabolic interactions in psoriasis pathogenesis. *BMC Microbiol.* 2025;25(1):665.
12. Göker M, Christensen H, Fingerle V, Kostovski M, Margos G, Moore ERB, et al. List of recommended names for bacteria of medical importance: report of the Ad Hoc Committee on Mitigating Changes in Prokaryotic Nomenclature. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2025;75:6943. doi:10.1099/ijsem.0.006943
13. Freese HM, Meier-Kolthoff JP, Sardà Carbasse J, Afolayan AO, Göker M. TYGS and LPSN in 2025: a global core biodata resource for genome-based classification and nomenclature of prokaryotes within DSMZ Digital Diversity. *Nucleic Acids Res.* 2025;gkaf1110. doi:10.1093/nar/gkaf1110
14. Huang C, Zhuo F, Han B, et al. The updates and implications of cutaneous microbiota in acne. *Cell Biosci.* 2023;13(1):113. doi:10.1186/s13578-023-01072-w.
15. Chang HW, Yan D, Singh R, et al. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization. *Microbiome.* 2018;6:154. doi:10.1186/s40168-018-0533-1.
16. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(12):1143–1156. doi:10.1056/NEJMr1507561.
17. Vasam M, Korutla S, Bohara RA. Acne vulgaris: A review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology-based advances. *Biochem Biophys Rep.* 2023;36:101578. doi:10.1016/j.bbrep.2023.101578.
18. Layton AM, Bettoli V, Delore V, Puentes E, Tan JKL. The burden of acne vulgaris on health-related quality of life and psychosocial well-being domains: a systematic review. *Am J Clin Dermatol.* 2025. doi:10.1007/s40257-025-00983-3.
19. Chen Y, Peng L, Li Y, Peng Y, Dai S, Han K, Xin J. Amplicon-based analysis reveals link between adolescent acne and altered facial skin microbiome induced by negative emotional states. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025;15:1543616. doi:10.3389/fcimb.2025.1543616.
20. Avranезouli I, Daly CH, Welton NJ, Deshpande S, Berg L, Bromham N, et al. A systematic review and network meta-analysis of topical pharmacological, oral

- pharmacological, physical and combined treatments for acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2022;187(5):639–649. doi:10.1111/bjd.21739.
21. 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;10(7):1303. doi:10.3390/microorganisms10071303.
 22. Cui L, Watanabe S, Miyanaga K, Kiga K, Sasahara T, Aiba Y, et al. A comprehensive review on phage therapy and phage-based drug development. *Antibiotics (Basel).* 2024;13(9):870. doi:10.3390/antibiotics13090870.
 23. Rimon A, Rakov C, Lerer V, et al. Topical phage therapy in a mouse model of *Cutibacterium acnes*–induced acne-like lesions. *Nat Commun.* 2023;14:1005. doi:10.1038/s41467-023-36694-8.
 24. Plackett B. Acne vaccines could offer robust defence. *Nature.* 2025 Aug 27;644(8078):S22. doi:10.1038/d41586-025-02652-1
 25. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(12):1109–1122. doi:10.1056/NEJMra1505391.
 26. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. Atopic dermatitis: disease characteristics, management, and the atopic march. *JAMA Dermatol.* 2019;155(7):833–840. doi:10.1001/jamadermatol.2019.0430.
 27. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(2):99–117. doi:10.1016/j.anai.2009.10.002.
 28. Khadka S, Key FM, Romo-González C, et al. The skin microbiome in children with atopic dermatitis and healthy controls. *OMICS.* 2021;25(6):368–379. doi:10.1089/omi.2020.0204.
 29. Feito-Rodríguez M, González-Rodríguez AJ, Montero-Vilchez T, et al. Randomized double-blind placebo-controlled clinical trial of a probiotic mix in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2023;53(3):391–401.
 30. Kim K, Kim YJ, Lee SY, et al. Therapeutic effectiveness of probiotics for atopic dermatitis: a meta-analysis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2023;15(5):551–564.

31. Umborowati MA, Rini IS, Handayani S, et al. The role of probiotics in the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:1539–1551.
32. Prajapati SK, Lekkala L, Yadav D, Jain S, Yadav H. Microbiome and postbiotics in skin health. *Biomedicines*. 2025;13(4):791. doi:10.3390/biomedicines13040791.
33. Shimamori Y, Mitsunaka S, Yamashita H, Suzuki T, Kitao T, Kubori T, et al. Staphylococcal phage in combination with *Staphylococcus epidermidis* as a potential treatment for *Staphylococcus aureus*–associated atopic dermatitis and suppressor of phage-resistant mutants. *Viruses*. 2021;13(1):7. doi:10.3390/v13010007.
34. Myles IA, Williams KW, Reckhow JD, Jammeh ML, Pincus NB, Sastalla I, et al. Transplantation of human skin microbiota in models of atopic dermatitis. *JCI Insight*. 2016;1(10):e86955. doi:10.1172/jci.insight.86955.
35. Niemeyer-van der Kolk T, Buters TP, Krouwels L, Boltjes J, de Kam ML, van der Wall H, et al. Topical antimicrobial peptide omiganan recovers cutaneous dysbiosis but does not improve clinical symptoms in patients with mild to moderate atopic dermatitis in a phase 2 randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(4):854–862. doi:10.1016/j.jaad.2020.08.132.
36. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445(7130):866–873.
37. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496–509.
38. Yamanaka K, Yamamoto O, Honda T. Pathophysiology of psoriasis: a review. *J Dermatol*. 2021;48(6):722–731.
39. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(10):2277–2290. doi:10.1080/21645515.2018.1479583.
40. Lu W, Feng L, Chen X, et al. Potential role of probiotics in ameliorating psoriasis by modulating gut microbiota. *Front Microbiol*. 2021;12:720989. doi:10.3389/fmicb.2021.720989.

41. Henrich J, Heine SJ, Norenzayan A.
The weirdest people in the world? *Behav Brain Sci.* 2010;33(2–3):61–83.
doi:10.1017/S0140525X0999152X.

ANEXO I. GLOSARIO

C. acnes (Cutibacterium acnes). Bacteria grampositiva anaerobia comensal de la piel humana, predominante en zonas sebáceas. Determinadas cepas presentan mayor capacidad proinflamatoria y se asocian al desarrollo del acné.

S. aureus (Staphylococcus aureus). Bacteria grampositiva oportunista frecuentemente asociada a procesos inflamatorios cutáneos, especialmente a la dermatitis atópica, donde su sobrecolonización contribuye a la disbiosis.

S. epidermidis (Staphylococcus epidermidis). Bacteria grampositiva comensal de la piel que desempeña un papel protector mediante la producción de sustancias antimicrobianas y la modulación de la respuesta inmunitaria.

Corynebacterium spp. Género de bacterias grampositivas comensales de la piel humana, implicadas en el mantenimiento del equilibrio microbiano, aunque su sobreabundancia se ha asociado a estados de disbiosis.

DA (Dermatitis atópica). Enfermedad inflamatoria crónica de la piel caracterizada por disfunción de la barrera cutánea, respuesta inmunitaria alterada y disbiosis microbiana.

SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis). Índice clínico estandarizado utilizado para evaluar la gravedad de la dermatitis atópica, integrando parámetros objetivos y subjetivos.

IL-17 (Interleuquina 17). Citoquina proinflamatoria producida principalmente por linfocitos Th17, implicada en la fisiopatología de enfermedades inflamatorias como la psoriasis.

IL-23 (Interleuquina 23). Citoquina clave en la activación y mantenimiento de la respuesta Th17, considerada un eje central en la psoriasis.

Th17 (Linfocitos T helper 17). Subpoblación de linfocitos T CD4⁺ implicada en la respuesta inmunitaria proinflamatoria cutánea.

TNF- α (Factor de necrosis tumoral alfa). Citoquina proinflamatoria implicada en la activación del sistema inmunitario y en procesos inflamatorios crónicos de la piel.

LPSN (*List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature*). Base de datos internacional de referencia utilizada para la nomenclatura y clasificación taxonómica válida de bacterias.

ODS (Objetivos de Desarrollo Sostenible). Conjunto de objetivos globales establecidos por la agenda 2030 de la Organización de Naciones Unidas (ONU), empleados en este trabajo como marco transversal para contextualizar el impacto sanitario y científico.

Poblaciones WEIRD (*White, Educated, Industrialized, Rich, and Democratic*). Acrónimo que hace referencia a poblaciones occidentales, educadas, industrializadas, ricas y democráticas, sobrerrepresentadas en estudios biomédicos en detrimento de otros conjuntos poblacionales igualmente relevantes.

ANEXO II. PROMPTS UTILIZADOS EN HERRAMIENTAS DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Durante la elaboración del presente trabajo se empleó la herramienta de inteligencia artificial generativa ChatGPT (OpenAI) como apoyo puntual en tareas específicas, sin sustituir en ningún caso el criterio ni la interpretación del autor. A continuación, se detallan de forma íntegra los prompts utilizados, con el objetivo de garantizar la transparencia y trazabilidad del proceso.

Prompt 1. Asignación taxonómica género–filo

Objetivo:

Apoyo en la asignación de los géneros bacterianos a su correspondiente filo taxonómico, de acuerdo con la nomenclatura aceptada.

Prompt utilizado:

“Asigna cada uno de los siguientes géneros bacterianos a su correspondiente filo taxonómico según la clasificación de la LPSN.”

Prompt 2. Estimación visual de proporciones

Objetivo:

Apoyo en la estimación aproximada de valores cuantitativos a partir de figuras cuando los datos numéricos no estaban explícitamente disponibles en los manuscritos originales.

Prompt utilizado:

“Estima aproximadamente las proporciones representadas, sin análisis estadístico.”

ANEXO III. TABLAS DE DATOS

Tabla 1. Abundancia relativa de filos bacterianos en acné.

FILO	Adolescentes sin acné	Adolescentes con acné
<i>Actinobacteria</i>	65%	50%
<i>Firmicutes</i>	18%	26%
<i>Proteobacteria</i>	13%	20%
<i>Bacteroidetes</i>	2%	2%
Otros	2%	2%

Tabla 2. Abundancia relativa de filos bacterianos en dermatitis atópica

FILO	Sano	Dermatitis atópica
<i>Actinobacteriota</i>	14%	9%
<i>Firmicutes</i>	16%	52%
<i>Proteobacteria</i>	34%	18%
<i>Bacteroidetes</i>	6%	1%
Otros	30%	20%

Tabla 3. Abundancia relativa de filos bacterianos en psoriasis.

FILO	Sano	Paciente psoriático sin lesión	Paciente psoriático con lesión
<i>Actinobacteria</i>	66%	61%	56%
<i>Firmicutes</i>	24%	26%	29%
<i>Proteobacteria</i>	7%	9%	11%
<i>Bacteroidetes</i>	2%	2%	2%
Otros	1%	2%	2%