

TESIS DOCTORAL



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO Y
CONTROLADO CON PLACEBO PARA EVALUAR EL EFECTO
DE UN PREPARADO PROBIÓTICO ADMINISTRADO A
PACIENTES CON ACNÉ

Autora:

Ariadna Carme Navarro Blasco

Director:

Dr. D. Vicente Navarro López

Murcia, septiembre de 2024

TESIS DOCTORAL



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO Y
CONTROLADO CON PLACEBO PARA EVALUAR EL EFECTO
DE UN PREPARADO PROBIÓTICO ADMINISTRADO A
PACIENTES CON ACNÉ

Autora:

Ariadna Carme Navarro Blasco

Director:

Dr. D. Vicente Navarro López

Murcia, septiembre de 2024



AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Vicente Navarro López como Director de la Tesis Doctoral titulada “ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARA EVALUAR EL EFECTO DE UN PREPARADO PROBIÓTICO ADMINISTRADO A PACIENTES CON ACNÉ” realizada por Dña. Ariadna Carne Navarro Blasco en el Programa de Doctorado de Ciencias de la Salud, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011 de 28 de enero, en Murcia a 17 de Septiembre de 2024.

RESUMEN

En los últimos años, se ha puesto en evidencia el papel de la microbiota intestinal en algunas enfermedades inflamatorias de la piel, incluido el acné vulgar, lo cual sugiere que los probióticos podrían ser de utilidad en la modulación de la microbiota, mejorando el curso clínico de esta enfermedad.

Esta tesis se basa en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración y con pacientes de 12 a 30 años que padecen acné vulgar. El producto en estudio ha sido una cápsula que contenía cepas probióticas de *Lactobacillus rhamnosus* y *Arthrospira platensis*.

Los pacientes que presentaron mejoría en la Escala Global de Severidad del Acné fueron 10 de 34 (29.41%) en el grupo de placebo, en comparación con 20 de 40 (50%) en el grupo con tratamiento probiótico ($p=0.03$). También se observó una reducción significativa ($p=0.03$) en el número de lesiones de acné no inflamatorias en el grupo de probióticos (-18.60 [-24.38 a -12.82]) en comparación con el grupo de placebo (-10,54 [-17.43 a -3.66]). En cuanto al número total de lesiones, se observó una reducción que casi alcanzaba significancia estadística ($p=0.06$) en el grupo de probióticos (-27.94 [-36.35 a -19.53]) en comparación con el grupo de placebo (-18.31 [-28.21 a -8.41]). Además, los pacientes con mejoría según el Sistema Global de Clasificación del acné fueron 7 de 34 (20.58%) en el grupo de placebo frente a 17 de 40 (42.50%) en el grupo de probióticos ($p=0.02$). El número de eventos adversos fue similar en ambos grupos y todos ellos fueron catalogados como leves. En conclusión, el probiótico utilizado en este estudio fue efectivo y bien tolerado, y debería considerarse como tratamiento coadyuvante para pacientes con acné vulgar.

ABSTRACT

In recent years, the role of the gut microbiota in certain inflammatory skin diseases, including acne vulgaris, has been highlighted, suggesting that probiotics

could be useful in modulating the microbiota, thereby improving the clinical course of this disease.

This thesis is based on a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial involving patients aged 12 to 30 years with acne vulgaris. The study product was a capsule containing probiotic strains of *Lacticaseibacillus rhamnosus* and *Arthrospira platensis*.

Patients showing improvement on the Global Acne Severity Scale were 10 out of 34 (29.41%) in the placebo group compared to 20 out of 40 (50%) in the probiotic treatment group ($p=0.03$). A significant reduction ($p=0.03$) in the number of non-inflammatory acne lesions was also observed in the probiotic group (-18.60 [-24.38 to -12.82]) compared to the placebo group (-10.54 [-17.43 to -3.66]). As for the total number of lesions, a reduction almost reaching statistical significance ($p=0.06$) was observed in the probiotic group (-27.94 [-36.35 to -19.53]) compared to the placebo group (-18.31 [-28.21 to -8.41]). Furthermore, patients showing improvement according to the Global Acne Grading System were 7 out of 34 (20.58%) in the placebo group compared to 17 out of 40 (42.50%) in the probiotic group ($p=0.02$). The number of adverse events was similar in both groups, all of which were classified as mild.

In conclusion, the probiotic used in this study was effective and well tolerated, and should be considered as an adjuvant treatment for patients with acne vulgaris.

PALABRAS CLAVE / KEYWORDS

Acné vulgar, dermatología, ensayo clínico, estudio clínico, microbiota, probióticos.

Acne vulgaris; dermatology; clinical trial; clinical study; microbiota; probiotics.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis no hubiera sido posible sin el apoyo de varias personas a las que quiero mostrar mi agradecimiento.

En primer lugar, al doctor Vicente Navarro López por su labor como director de tesis durante la que ha demostrado gran paciencia y comprensión.

A mis padres por estar ahí siempre, en especial mi madre que ha hecho el esfuerzo sobrehumano de leerse la tesis incluso con visión doble.

A mi pareja por saber quererme y, sobre todo, por existir.

Y, finalmente, a todos aquellos que durante este tiempo han ayudado a que esta tesis sea hoy una realidad.

"Demonstratio longe optima est experientia"
(La mejor prueba de todas es, con mucho, la experiencia).
Bacon, *Novum Organum*, 1, 70).

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	7
I - INTRODUCCIÓN.....	27
1.1. Definición y prevalencia	27
1.2. Clínica.....	28
1.3. Clasificación.....	31
1.4. Impacto sobre la calidad de vida	33
1.5. Etiopatogenia	35
1.5.1. Hiperplasia de glándulas sebáceas y alteración del sebo.....	35
1.5.2. Hiperqueratinización infundibular.....	40
1.5.3. Microbiota cutánea.....	40
1.5.4. Inflamación	45
1.5.4.1. Inmunidad innata.....	45
1.5.4.2. Inmunidad adaptativa	47
1.6. Genética y acné.....	48
1.7. Acné vulgar y microbiota intestinal.....	50
1.8. Acné vulgar y dieta.....	55
1.9. Tratamiento del acné.....	56
1.10. Acné vulgar y probióticos.....	61
II - JUSTIFICACIÓN.....	71
III - OBJETIVOS	75
IV - MATERIAL Y MÉTODO.....	79
4.1. Diseño del estudio.....	79
4.1.1. Comité de ética de investigación clínica y otros aspectos legales.....	79
4.2. Reclutamiento y aleatorización de pacientes	79

4.2.1.	Consentimiento informado y hoja de información al paciente.....	80
4.2.2.	Criterios de inclusión	80
4.2.3.	Criterios de exclusión.....	81
4.2.4.	Criterios de retirada	81
4.2.5.	Identificación y aleatorización de los pacientes	82
4.3.	Variables.....	82
4.3.1.	Variable primaria	82
4.3.2.	Variables secundarias	83
4.3.3.	Variable de seguridad.....	83
4.4.	Índices de gravedad	84
4.4.1.	AGSS	84
4.4.2.	GAGS.....	85
4.5.	Tratamientos utilizados durante el estudio	86
4.5.1.	Medidas para valorar el cumplimiento terapéutico	87
4.6.	Seguridad	88
4.6.1.	Detección y documentación de acontecimientos adversos	88
4.6.2.	Valoración de causalidad.....	88
4.6.3.	Procedimientos para la notificación de acontecimientos graves	89
4.7.	Procedimiento del estudio.....	89
4.7.1.	Contenido de las visitas	89
4.7.1.1.	Primera visita o inicial (semana 0)	90
4.7.1.2.	Visitas 2 y 3 (semana 4 y 8).....	91
4.7.1.3.	Visita 4 o final (semana 12).....	91
4.8.	Sistema de control de calidad del estudio	92
4.9.	Análisis estadístico.....	92
V -	RESULTADOS.....	97
5.1.	Participantes del estudio	97

ÍNDICE GENERAL	15
5.1.1. Diagrama CONSORT	97
5.1.2. Datos basales	98
5.2. Resultados	99
5.2.1. Variable primaria del estudio: AGSS.....	99
5.2.2. Variables secundarias	104
5.2.2.1. Lesiones de acné totales, no inflamatorias e inflamatorias	104
5.2.2.2. GAGS.....	108
5.2.2.3. Uso de antibióticos orales y otros tratamientos farmacológicos.....	111
5.2.2.4. Percepción y evaluación subjetiva	112
5.2.3. Variable de seguridad.....	113
5.3. Estudio de adherencia.....	114
VI - DISCUSIÓN	119
VII - CONCLUSIONES	131
VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	135
IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	139
X - ANEXOS.....	162

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AGSS, Escala de Severidad Global del Acné (Del inglés: Acne Global Severity Scale)

ANOSIM, análisis de similitudes (Del inglés: Analysis of similarities)

CAMP, factores de Christie-Atkins-Munch-Petersen

CC, complejos clonales

CRD, Cuaderno de Recogida de Datos

DHEA, dehidroepiandrosterona

DHEA-S, sulfato de dehidroepiandrosterona

DHT, dihidrotestosterona

DLQI, Índice de Calidad de Vida en Dermatología (Del inglés: Dermatology Life Quality Index)

DODAC, Comité Asesor de Medicamentos Dermatológicos y Oftálmicos (Del inglés: Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee)

FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (Del inglés: Food and Drug Administration)

FFA, ácidos grasos libres (Del inglés: Free Fatty Acids)

FoxO1, factor de transcripción metabólico forkhead box O1A

GAGS, Sistema Global de Clasificación del Acné (Del inglés: Global Acne Grading System)

GILEA, Grupo Ibero-Latinoamericano de Estudio del Acné

GLEA, Grupo Latinoamericano de Estudio del Acné

hBD2, β defensina humana 2 (Del inglés: Human Beta-Defensin-2)

HYL, hialuronato liasa

IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina 1 (Del inglés: Insulin-like Growth Factor type I)

IGF-1R, receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (Del inglés: insulin-like growth factor 1 receptor)

IL, interleucina

MLST, técnicas de tipificación multilocus de secuencias (Del inglés: Multilocus Sequence Typing)

MRPP, análisis Multi-response permutation procedures

mTOR, Diana de rapamicina en células de mamífero (Del inglés: Mammalian Target of Rapamycin)

mTORC1, Complejo 1 de la diana de rapamicina en células de mamífero (Del inglés: Mammalian Target of Rapamycin Complex 1)

mTORC2, Complejo 2 de la diana de rapamicina en células de mamífero (Del inglés: Mammalian Target of Rapamycin Complex 2)

PI3K-AKT, Cascada de señalización fosfatidilinositol-3-kinasa

SCFAs, Ácidos grasos de cadena corta (Del inglés: Short-Chain Fatty Acids)

TLR, Receptores Toll-like (Del inglés: Toll-like Receptor)

TNF- α , Factor de necrosis tumoral alfa (Del inglés: Tumor Necrosis Factor-Alpha)

Treg, Linfocitos T reguladores

UCAM, Universidad Católica San Antonio de Murcia

V1, Primera visita

V2, Segunda visita

V3, Tercera visita

V4, Cuarta visita

ÍNDICE DE FIGURAS, DE TABLAS Y DE ANEXOS**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1.- Folículo piloso y comedón (15)	29
Figura 2.- Influencia de los andrógenos e IGF-1 en el acné (62)	38
Figura 3.- Mecanismos patogénicos del acné (62).....	50
Figura 4.- Diagrama CONSORT	97
Figura 5.- Evolución en la escala AGSS a lo largo del estudio.....	102
Figura 6.- Evolución en la escala AGSS y significancia estadística a lo largo del estudio.....	103
Figura 7.- Respuesta al tratamiento al final del estudio según la categoría inicial de AGSS	104
Figura 8.- Evolución de las lesiones totales a lo largo del estudio	105
Figura 9.- Evolución de las lesiones no inflamatorias a lo largo de las visitas	106
Figura 10.- Evolución de las lesiones inflamatorias a lo largo de las visitas	107
Figura 11.- Evolución de la escala GAGS a lo largo de las visitas del estudio	110
Figura 12.- Diferencia intragrupo y entre grupos de tratamiento a lo largo de las visitas del estudio.....	113

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Clasificación del acné. GILEA 2012 (31).....	32
Tabla 2.- Efecto de los diferentes tratamientos sobre la etiopatogenia del acné (177)	60
Tabla 3.- Protocolo de tratamiento del paciente con acné (187).....	61
Tabla 4.- Escala AGSS	84
Tabla 5.- Escala GAGS	85
Tabla 6.- Niveles de severidad en la escala GAGS según la puntuación total	86
Tabla 7.- Acciones a realizar y variables a recoger durante las visitas	91
Tabla 8.- Datos basales.....	98
Tabla 9.- Evolución del AGSS para los dos grupos de investigación.....	100
Tabla 10.- Pacientes que alcanzan la mejoría en el AGSS en V2.....	100
Tabla 11.- Pacientes que alcanzan la mejoría en el AGSS en V3.....	101
Tabla 12.- Pacientes que alcanzan la mejoría en el AGSS en V4.....	101
Tabla 13.- Pacientes que alcanzan la mejoría en el AGSS en cada visita.....	102
Tabla 14.- Pacientes que responden al tratamiento al final del estudio según la categoría inicial de AGSS	104
Tabla 15.- Número de lesiones totales en cada grupo y cada visita.....	105
Tabla 16.- Diferencia de lesiones totales en cada visita y entre ambos grupos de tratamiento	105
Tabla 17.- Número de lesiones no inflamatorias en cada grupo y cada visita	106
Tabla 18.- Diferencia en el número de lesiones no inflamatorias en cada visita y diferencia entre ambos grupos de tratamiento.....	106
Tabla 19.- Número de lesiones inflamatorias en cada grupo y cada visita.....	107
Tabla 20.- Diferencia en el número de lesiones inflamatorias en cada visita y diferencia entre ambos grupos de tratamiento.....	107
Tabla 21.- Diferencia entre visita inicial y final en lesiones de acné totales , no inflamatorias e inflamatorias.....	108

Tabla 22.- Puntuación GAGS en cada visita.....	109
Tabla 23.- Diferencia en la puntuación GAGS en cada visita y entre ambos grupos de tratamiento	109
Tabla 24.- Número de pacientes por grupo que experimentan una mejoría de al menos un 30% en el GAGS en cada visita.....	110
Tabla 25.- Pacientes que precisaron antibióticos orales durante el estudio.....	111
Tabla 26.- Días de tratamiento con antibióticos.....	111
Tabla 27.- Puntuación autopercebida en cada una de las visitas en ambos grupos de tratamiento	112
Tabla 28.- Diferencia en la puntuación de la evaluación subjetiva en cada visita y diferencia entre ambos grupos de tratamiento.....	113
Tabla 29.- Efectos adversos reportados	114
Tabla 30.- Adherencia al tratamiento en cada visita.....	115

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. Aprobado del Comité de Ética del Hospital Universitario Sagrat Cor en Barcelona	162
ANEXO 2. Aprobado del Comité de Ética de la UCAM.....	164
ANEXO 3. Consentimiento informado	166
ANEXO 4. Formulario de evaluación subjetiva del paciente	168
ANEXO 5. Recomendaciones dietéticas entregadas a los pacientes	169
ANEXO 6. Modelo de registro dietético domiciliario	170

I – INTRODUCCIÓN

I - INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN Y PREVALENCIA

El acné vulgar es una de las patologías crónicas más comunes de la piel. Según el Estudio de la Carga Global de Enfermedades publicado en 2010, el acné, junto con el eczema, el prurito y las enfermedades fúngicas de la piel, eran los cuatro trastornos cutáneos más comunes, con una prevalencia global estimada en hombres de cualquier edad del 8.96% y en mujeres del 9.81% (1). En general, es difícil determinar la prevalencia exacta del acné debido a diversos factores. Entre ellos encontramos que no existe uniformidad entre los diferentes estudios en la definición de acné ni en las escalas de gravedad utilizadas (2). De este modo, la prevalencia estimada varía según el país y el tamaño de la muestra. Por ejemplo, un estudio publicado en 2012 y realizado en Turquía que incluyó 2.300 individuos de 13 a 18 años, reportó una prevalencia del 60.7%. En este caso, los dermatólogos fueron los encargados de realizar el diagnóstico y se utilizaron los criterios de la escala de Pillsbury para determinar la gravedad (3). En contraste, un estudio de 2017 realizado en Brasil con 2.201 hombres de 18 años estimó una prevalencia del 89.1%. En este estudio, el diagnóstico también fue realizado por dermatólogos, pero se determinó la gravedad en función del número y el tipo de lesiones inflamatorias y no inflamatorias (4).

La aparición del acné coincide con la pubertad y el aumento en la producción de sebo, siendo más prevalente en adolescentes y menos en niños prepuberales. Aunque la prevalencia disminuye después de la adolescencia, aún persiste en adultos y hasta un 43% de las personas que tuvieron acné en la adolescencia lo padecen a los 30-40 años (5).

Diferenciando entre sexos, el acné suele ser más frecuente en mujeres en edades más tempranas, aumentando su prevalencia en la pubertad en el sexo masculino, además de presentar un acné más severo (6).

Es relevante destacar que existen estudios que han expuesto una evidente diferencia entre las sociedades completamente modernizadas y las sociedades no occidentalizadas, encontrando grandes tasas de incidencia en las primeras y

escasas en las segundas (7). Esta diferencia pone en evidencia la importancia del estilo de vida como factor de riesgo para el inicio y desarrollo del acné.

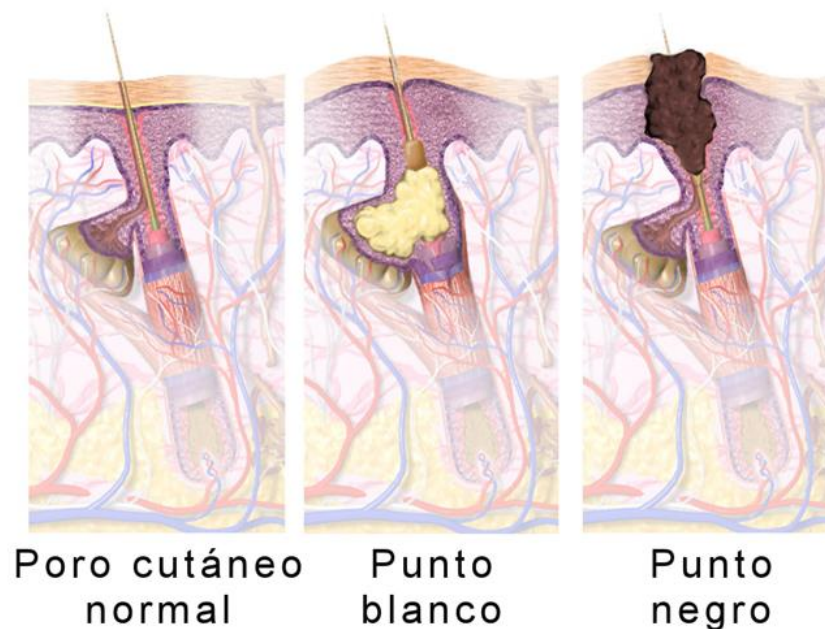
Aunque los genes desempeñan un papel predominante en alrededor del 20% de las enfermedades crónicas, el exposoma es responsable del 80% restante. El término “exposoma” engloba todos aquellos factores externos que afectan al organismo desde el nacimiento. Estos factores externos abarcan desde la contaminación y el clima hasta el estrés, la actividad física, la medicación pautada, factores ocupacionales como los cosméticos y la alimentación (8).

En la actualidad muchos estudios han encontrado una fuerte correlación en la gravedad del acné con respecto a la edad, antecedentes familiares, índice de masa corporal (IMC) y tipo de piel. Sin embargo, la asociación con otros factores como el tabaco o la dieta es más difícil de demostrar (9). El impacto de la contaminación en la piel y su conexión con el desarrollo de ciertas enfermedades de la piel es, sin duda, un tema de gran interés en la actualidad. La piel desempeña una función clave en la protección contra agresiones externas, por lo que se encuentra entre los órganos más afectados por los efectos de la contaminación y las condiciones climáticas (10, 11). De todos los contaminantes identificados, aquellos que han sido más vinculados con el acné son el óxido nítrico, las emisiones de partículas en suspensión y el ozono. El aumento en la concentración de estas sustancias se ha asociado con un incremento en la producción de sebo y en el número de lesiones cutáneas (12, 13, 14).

1.2. CLÍNICA

El acné es una patología inflamatoria crónica que afecta principalmente a zonas ricas en glándulas sebáceas como cara, cuello, tórax anterior y posterior. Se presenta en forma de lesiones que, en ocasiones, pueden generar dolor o prurito. Estas lesiones se pueden diferenciar en tres bloques: comedones, lesiones inflamatorias y lesiones residuales.

Los comedones son el resultado del taponamiento del ostium folicular y el posterior acúmulo de sebo y queratina. Pueden ser abiertos (comúnmente llamados punto negro), con coloración negra debido al depósito de melanina engastada en el poro folicular, o bien cerrados (punto blanco), con coloración blanquecina.

Figura 1.- Folículo piloso y comedón (15)

Las lesiones inflamatorias derivan de los comedones cuando en estos se inicia una respuesta inmunitaria. Son por tanto lesiones enrojecidas e inflamadas y eritematosas. Se puede diferenciar en superficiales (contando con pápulas y pústulas) o profundas (que corresponden a pústulas profundas y nódulos) (16).

Una vez que se resuelven las lesiones anteriormente descritas, pueden quedar lesiones residuales que pueden ir desde la hiperpigmentación postinflamatoria o eritema postinflamatorio a cicatrices. La hiperpigmentación postinflamatoria es más frecuente en pacientes con fototipos oscuros, en cambio el eritema postinflamatorio se observa con más frecuencia en fototipos claros. En ambos casos se evidencia a nivel histológico cierto grado de inflamación residual. En el caso concreto del eritema postinflamatorio, se produce una dilatación de los vasos dérmicos que es percibida a nivel clínico como eritema difuso sin presencia de telangiectasias.

Las cicatrices propiamente dichas aparecen en aquellos pacientes que tienen una respuesta aberrante frente a la inflamación cutánea, a saber, pacientes que muestran un desequilibrio entre la biosíntesis de colágeno y la degradación de la matriz extracelular. Existen 3 tipos de cicatrices (17):

- Cicatrices atróficas: son cicatrices hundidas con respecto a la piel circundante y con coloración rosácea o blanquecina. Se producen cuando la cantidad formada del nuevo tejido conectivo es insuficiente debido a la desorganización del proceso de curación.
- Cicatrices hipertróficas: pueden estar causadas por una hiperproducción de tejido conectivo. Son sobreelevadas con respecto a la piel circundante, están engrosadas y, en ocasiones, enrojecidas. Pueden producir prurito.
- Queloides: son proliferaciones muy engrosadas y protuberantes de tejido cicatricial, cuya causa también es una hiperproducción de tejido conectivo. Tienen tendencia a expandirse en los bordes hacia el tejido sano circundante, por lo que su tamaño es más extenso que la herida original. Son firmes e irregulares, de coloración rosada, violácea o muy oscura. Suelen ser dolorosas, pruriginosas y sensibles.

Todos los tipos de cicatrices pueden aparecer tras las lesiones de acné, pero las cicatrices atróficas son las más frecuentes. Jacob y colaboradores distinguen principalmente tres tipos de cicatrices atróficas (18):

- Cicatrices en picahielos o icepick: cicatrices de pequeño diámetro, de bordes abruptos, profundas y con una morfología en forma de V.
- Cicatrices en vagón o boxcar: de bordes abruptos y verticales, presentan una forma de cubo y se parecen a las cicatrices de la varicela.
- Cicatrices onduladas o rolling: más anchas que profundas, de bordes suaves.

Las cicatrices hipertróficas y queiloideas son más infrecuentes y aparecen habitualmente en la zona lateral de la cara, cuello y zona alta del tronco.

Prevenir la formación de cicatrices en el acné implica abordar tempranamente las lesiones inflamatorias, especialmente las noduloquísticas. Es crucial prestar atención a este aspecto, ya que puede tener un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, derivando en problemas como baja autoestima, depresión, ansiedad, dificultades académicas e incluso pensamientos suicidas.

1.3. CLASIFICACIÓN

Las mediciones de la gravedad del acné tienen una historia que se remonta a 1931, cuando Bloch intentó clasificar la enfermedad por primera vez contando comedones, pápulas y pústulas en cara, cuello, tórax anterior y posterior (19). Posteriormente, Pillsbury y colaboradores en 1950 establecieron una escala de severidad de I a IV basada en la presencia o ausencia de lesiones inflamatorias en la cara, el tórax anterior y posterior (20). Kligman y Plewig en 1976 consideraron la calidad y cantidad de lesiones, dividiendo el acné facial en tres subtipos: comedónico, pápulo-pustuloso y conglobata (21).

Cook y su grupo en 1979 propusieron un sistema que evaluaba la severidad en una escala de 0, 2, 4, 6 y 8 mediante fotografías estándar (22). Sin embargo, Cunliffe señaló que las técnicas fotográficas carecen de la palpación de las lesiones, lo que podría inducir a errores (como por ejemplo confundir un nódulo con una mácula) (23).

Allen y Smith en 1982 agregaron a la evaluación fotográfica el criterio de la palpación y modificaron los grados de la escala 0-8 (24). En 1984, dado que no todos los dermatólogos tenían acceso a la fotografía como método evaluativo, Burke y Cunliffe diseñaron una evaluación más compleja basada en la inspección y palpación de la piel, dividiendo la escala en unidades de 0.25. De 0.25 a 0.75 correspondía a acné menor y por encima de 1.0 a acné mayor (25).

En 1990, la American Academy of Dermatology llevó a cabo una conferencia de consenso con expertos internacionales, concluyendo que el acné se debe considerar en dos formas clínicas, no inflamatoria e inflamatoria, y dentro de esta última se subclasifica la severidad en 3 grados (leve, moderado o severo). Además, se introdujo el concepto de evaluación del impacto psicosocial y laboral (26).

En 1998, White propuso una clasificación del acné según grupos de edad, vinculando las formas clínicas con la ubicación, presentación morfológica y prevalencia por sexo (27). Ese mismo año, el grupo de dermatólogos de Leeds, Reino Unido, introdujo un nuevo sistema de gradación del acné, utilizando una secuencia fotográfica y evaluando la severidad en función de la extensión de la inflamación, el grado y tamaño de las lesiones inflamadas, y la presencia de eritema (28).

Cunliffe y Gollnick en 2001 propusieron una nueva escala fotográfica que evaluaba principalmente los tipos de lesiones: no inflamatorias, inflamatorias y cicatrices, asignando puntuaciones de 1 a 12 para la cara y de 1 a 8 para el tórax anterior y posterior (29).

Más tarde, en 2007, dada la dificultad para evaluar el acné en la práctica diaria y la complejidad de comparar entre diferentes clasificaciones, el Grupo Latinoamericano de Estudio del Acné (GLEA), acordó una clasificación basada en características morfológicas, presencia de lesiones de retención e inflamatorias, y su severidad (30).

En 2011-2012, el Grupo Ibero-Latinoamericano de Estudio del Acné (GILEA, antes GLEA), realizó una revisión de esta clasificación, estableciendo precisiones respecto a criterios basados en franjas etarias, lesión predominante y severidad, esta última determinada por la cantidad de lesiones en una hemicara. Se añadió la categoría "leve" en el acné nódulo-quístico para unificar el concepto de severidad en todas las formas clínicas, pero no se debe olvidar que el acné nódulo-quístico es una forma grave en sí misma. Por último, agrupó cuadros conocidos como "reacciones acneiformes", "acné cosmético", "acné excoriado", "acné mecánico o friccional" y "acné estival" en una categoría que los engloba a todos llamada "erupciones acneiformes" (31).

Tabla 1.- Clasificación del acné. GILEA 2012 (31)

Según presentación	Neonatal	0-30 días
	Del lactante	1-24 meses
	Infantil	2-7 años
	Preadolescente	8-11 años
	Adolescente	11-25 años
	Del adulto	> 25 años
Según lesión predominante	Comedónico	
	Pápulo-pustuloso	
	Nódulo-quístico	
Según grado de severidad (según el número de lesiones)	Leve	< 20
	Moderado	20-25
	Severo	> 50
Formas especiales	Fulminans	
	Conglobata	

1.4. IMPACTO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA

El acné, al igual que otras afecciones cutáneas inflamatorias crónicas, puede afectar significativamente la calidad de vida del paciente, e incluso puede generar trastornos emocionales como depresión, ansiedad, ira o baja autoestima.

En una investigación realizada en niños y publicada en 2006 por Beattie y Lewis-Jones, se encontró que la psoriasis y la dermatitis atópica son las enfermedades que más afectan la calidad de vida, seguidas de cerca por la urticaria y el acné (32). Otro estudio llevado a cabo en el sur de Brasil y publicado en 2011 reveló que el acné ocupaba el cuarto lugar en cuanto a impacto en la calidad de vida en enfermedades dermatológicas, ubicándose después de la psoriasis, el vitíligo y la dermatitis atópica (33).

Es importante recordar que el acné es muy común en la adolescencia, una etapa crucial para la formación de la identidad y con gran vulnerabilidad a la aceptación por parte de los iguales y la opinión de los demás. Se ha demostrado que las relaciones sociales tienden a deteriorarse a medida que la gravedad del acné aumenta, llegando incluso a desarrollarse cuadros de fobia social. En un estudio realizado en 2012 por Tasoula y otros colaboradores, se evaluó a 1.531 adolescentes en Grecia. Descubrieron que el 21% experimentaba afectaciones en sus actividades personales y rendimiento escolar debido al acné. Además, el 19% veía afectados sus pasatiempos, el 19.2% presentaba dificultades en el establecimiento de relaciones personales, y el 14% dejaba de participar en actividades deportivas o de bañarse en público debido a la vergüenza provocada por el acné (34). En otra investigación realizada por Darwisk y Al-Rubaya, en la que participaron 160 pacientes de Arabia Saudita evaluados mediante el cuestionario DLQI (Índice de Calidad de Vida en Dermatología), se obtuvieron resultados similares. El 13.3% experimentaba alteraciones en su actividad escolar, el 21.1% veía afectada su vida en pareja, el 30% reconsideraba sus planes matrimoniales y el 17.2% enfrentaba dificultades para establecer amistades (35).

Aunque el paciente adolescente puede sentirse más afectado por su enfermedad que los pacientes adultos, muchos estudios han descrito una mayor repercusión psicológica cuanto mayor es la edad del paciente (36). Uhlenhake y colaboradores en un estudio publicado en 2010 encontraron una mayor afectación

psicológica a causa del acné en mujeres adultas frente a las más jóvenes. De hecho, la mayoría de los casos de depresión y el uso de terapia antidepresiva se observaron en pacientes de 18 años o más, encontrando el mayor porcentaje en el grupo de edad de 36 a 64 años (37).

En la etapa adulta, los factores que influyen en el impacto psicológico del acné incluyen la percepción del atractivo sexual, las relaciones con familiares y amigos, la estigmatización, el estrés y el miedo a las cicatrices o la persistencia de la enfermedad. Un estudio publicado en 2011 reveló que las mujeres adultas obtuvieron peores puntajes en las escalas de calidad de vida que los hombres, pero este hallazgo no se correlacionaba con la gravedad del acné ni con la elección de la terapia (38). Otro estudio reveló que las mujeres muestran una sensibilidad social significativamente mayor que los hombres, dando como resultado peores valoraciones en la calidad de vida, debido a que se sienten más presionadas socialmente para tener un buen aspecto (39).

Sin embargo, la afectación psicológica causada por el acné en ocasiones puede no ser evidente para aquellos cercanos al paciente o incluso para los médicos, salvo en casos graves, debido a que la forma en que el paciente percibe la gravedad de su acné no siempre coincide con la evaluación objetiva, siendo común que haya discrepancias entre ambas (38).

Por otro lado, la percepción de calidad de vida de los pacientes mejora a medida que la gravedad y la apariencia del acné mejoran con el tratamiento. Un ejemplo de esto es un estudio realizado por la European Academy of Dermatology and Venereology Task Force on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes en 2018, que evaluó el cambio en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con acné en tratamiento utilizando la escala genérica DLQI y la escala CADI (Cardiff Acne Disability Index). Los resultados indicaron que la isotretinoína oral tiene el mayor impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes, sin embargo otros tratamientos consiguen también mejorías importantes en la calidad de vida de los pacientes, como son el gel de peróxido de benzoilo y clindamicina, la tretinoína, la combinación de adapaleno con peróxido de benzoilo y los anticonceptivos orales (40).

Por último, es importante señalar que existen estudios que muestran no sólo el impacto negativo en la calidad de vida del paciente afecto de acné, sino también en toda la unidad familiar a la que pertenece. Por tanto, es necesario evaluar en consulta mediante escalas la calidad de vida del paciente con acné y de su entorno familiar, puesto que puede contribuir a un abordaje óptimo del acné (41, 42).

1.5. ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia del acné vulgar es compleja y multifactorial e incluye el aumento en la producción de sebo cutáneo además de un cambio en su composición, la hiperplasia de las glándulas sebáceas bajo influencia de andrógenos, la obstrucción del ducto pilosebáceo debido al aumento de la descamación de los queratinocitos, la proliferación o presencia de ciertas cepas de *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) y la infiltración de células inflamatorias. Establecer la contribución individual de cada uno de estos procesos al inicio y desarrollo de este trastorno cutáneo resulta difícil. Además, no son independientes unos de otros, sino que están interrelacionados, pero sigue sin estar bien establecida la secuencia concreta en la que suceden.

1.5.1. Hiperplasia de glándulas sebáceas y alteración del sebo

El aumento en la producción de sebo es un elemento clave para el comienzo y progresión del acné, siendo un factor de riesgo para formas más severas de la afección (9). Sin embargo, no todas las personas con exceso de sebo desarrollan acné. Esto se debe a que la alteración del sebo que se produce en el acné no es sólo una cuestión de cantidad, sino que también implica un cambio cualitativo en este proceso.

Las glándulas sebáceas, responsables de la producción de sebo en la piel, están influenciadas por diversos factores, y en el contexto del acné, experimentan una desregulación que conduce a una producción excesiva de sebo con cambios en la composición de lípidos. En piel sana, el sebo está formado por restos celulares y lípidos entre los cuales se encuentran colesterol, colesterilésteres, escualeno, ácidos

grasos, diglicéridos, triglicéridos y ésteres de cera (43). En cambio, en el sebo de los pacientes con acné, se encuentran alteraciones de su composición como son (44, 45):

- Bajos niveles de diacilgliceroles.
- Bajos niveles de ácidos grasos esenciales en los ésteres de cera.
- Niveles bajos de ácido linoleico y altos de sapiénico.
- Incremento de ácidos grasos monoinsaturados.
- Presencia de lipoperóxidos, por peroxidación del escualeno.
- Bajos niveles de vitamina E, principal antioxidante.

Todos estos cambios, proporcionan un ambiente anaerobio y rico en lípidos, muy favorable para el sobrecrecimiento de *C. acnes* (46). Además, los cambios en la composición lipídica de la secreción sebácea y su ratio de oxidantes/antioxidantes estarían también involucrados en la aparición de comedones e inflamación (47, 48).

Entre los factores que regulan la secreción sebácea se encuentran hormonas como andrógenos y estrógenos, ligandos de receptores del proliferador activado de peroxisomas (PPARs) y del receptor hepático X, histamina, retinoides, vitamina D y otros. Estos elementos, al unirse a sus receptores, activan vías de señalización que regulan la proliferación celular, la diferenciación, la lipogénesis y la liberación de citoquinas y quimiocinas (45, 47, 49).

Los más importantes y conocidos de los factores que influyen sobre las glándulas sebáceas son las hormonas sexuales, especialmente la 5α -dihidrotestosterona (5α -DHT), que juegan un papel crucial en la regulación de la secreción sebácea. En su mayoría, el acné se manifiesta en la adolescencia, coincidiendo con cambios hormonales sustanciales tanto en hombres como en mujeres. Durante este período, hay un aumento generalizado en la producción de andrógenos, tanto de origen adrenal como gonadal, y un incremento local en la producción de andrógenos a nivel de la piel. Bajo condiciones normales, los andrógenos circulantes principales incluyen el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), dehidroepiandrosterona (DHEA), androstendiona, testosterona y dihidrotestosterona (DHT). DHEA-S, DHEA y androstendiona actúan como prohormonas de las hormonas efectivas testosterona y DHT, las cuales interactúan con el receptor de andrógenos presente en diversas células cutáneas, como sebocitos y queratinocitos foliculares, generando un aumento en la producción de sebo y una proliferación de las glándulas sebáceas (6). La presencia de receptores a

estos niveles es crucial, ya que varios estudios indican que la pérdida de funcionalidad del receptor de andrógenos está asociada con la ausencia de acné (50). Asimismo, en las áreas cutáneas donde se desarrollan las lesiones de acné, se observa una mayor expresión del receptor de andrógenos y de la enzima 5 α -reductasa, que convierte testosterona en DHT, este último siendo el andrógeno más potente (51, 52).

El receptor de andrógenos es el encargado de estimular la expresión de los genes que promueven el crecimiento y proliferación dependiente de andrógenos, pero para ello necesita de la unión de su ligando (el andrógeno) y la represión de su corregulador nuclear inhibidor, el factor de transcripción metabólico forkhead box O1A (FoxO1). La carencia de FoxO1 se reconoce ampliamente como un elemento clave en la patogénesis del acné, dado que su expresión disminuida favorece la lipogénesis, la liberación de citocinas proinflamatorias y la proliferación de queratinocitos (53). Es en este punto donde entra en juego otra hormona, el factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1).

La IGF-1 es la principal hormona de crecimiento durante la adolescencia y está estrechamente vinculada con la producción de sebo facial en hombres con acné. Además, sus niveles siguen una trayectoria paralela al desarrollo del trastorno, elevándose durante la adolescencia y descendiendo posteriormente. Aunque tradicionalmente se ha asociado el acné únicamente con la acción de los andrógenos en el receptor de andrógenos, y el inicio de la enfermedad coincide con un aumento en los niveles circulantes de estas hormonas, es interesante destacar que los niveles de andrógenos permanecen elevados durante años, mientras que el acné tiende a mejorar con el tiempo. En cambio, la variación en los niveles de IGF-1 sigue un patrón más cercano a la progresión clínica del acné, sugiriendo su posible implicación en el desarrollo de la enfermedad (54, 55). Otro dato relevante a la hora de relacionar IGF-1 con la aparición de acné es que los pacientes con síndrome de Laron, que presentan mutaciones en el receptor de la hormona del crecimiento y, como consecuencia, padecen deficiencia de IGF-1, nunca desarrollan acné. Sin embargo, cuando reciben tratamiento con IGF-1 recombinante experimentan la aparición de acné (56).

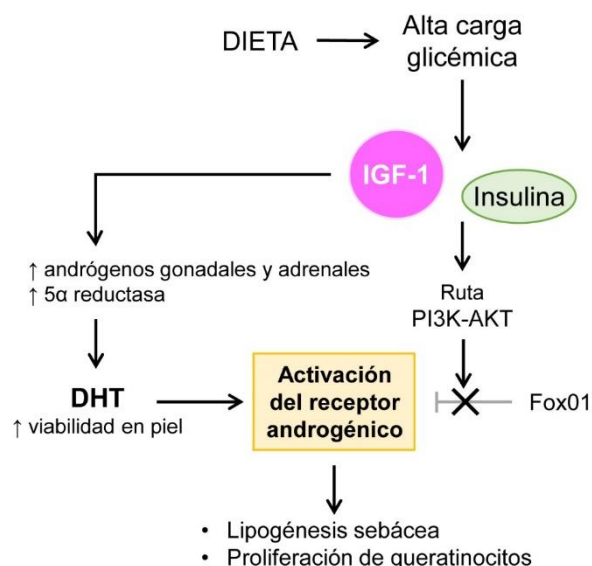
IGF-1 es capaz de promover de manera significativa la proliferación y diferenciación celular en las glándulas sebáceas y la producción de lípidos sebáceos, al estimular la señalización nuclear del receptor androgénico, a través de

la regulación negativa de FoxO1 (57). Esta regulación negativa la realiza mediante la activación de su receptor (IGF-1R), que estimula la cascada de señalización fosfatidilinositol-3-kinasa (PI3K-AKT) (54). En resumen, el esquema básico de funcionamiento del receptor de andrógenos es el siguiente (representado en la Figura 2): el receptor androgénico de la glándula sebácea se activa cuando se unen sus ligandos (siendo el DHT el que tiene una mayor afinidad) y cuando se elimina la supresión ejercida por el factor nuclear FoxO1 (en presencia de IGF-1) y de este modo el receptor de andrógenos estimula la lipogénesis en los sebocitos y la proliferación celular de los queratinocitos (58).

Por otro lado, IGF-1 también puede contribuir al desarrollo del acné al estimular la producción de testosterona en los testículos y de DHEA en las glándulas suprarrenales, al mismo tiempo que favorece la conversión de testosterona a DHT en la piel (59).

En conclusión, para el desarrollo de acné es necesaria, pero no suficiente, la presencia de andrógenos, y precisa además de la presencia de otros componentes como la IGF-1. Esta afirmación es respaldada por estudios que evaluaron la eficacia de inhibidores de la 5 α -reductasa y que no mostraron mejoras significativas en el acné (60, 61).

Figura 2.- Influencia de los andrógenos e IGF-1 en el acné (62)



Una vez pasada la adolescencia, el acné en adultos se refiere a la condición que afecta a personas mayores de 25 años. Puede manifestarse de manera persistente (si el acné persiste desde la adolescencia y continua más allá de los 25 años), recurrente (si aparece en la adolescencia, mejora y posteriormente vuelve a empeorar) o tardía (si aparece por primera vez después de los 25 años) (63). El acné persistente es el más frecuente de los tres abarcando el 75-85% de los casos de acné en adultos. En un estudio publicado en 1997 que incluyó 200 pacientes entre 25 y 55 años, la mayoría presentaba un acné persistente. Solo se identificó un 18,4% de mujeres con inicio tardío del acné y un 8,3% de hombres en la misma categoría (64).

En el caso de las mujeres, este acné se debe a una influencia androgénica, que puede darse por un aumento en la producción de andrógenos en los ovarios o las glándulas suprarrenales, un incremento en la producción de andrógenos en la piel o una mayor sensibilidad del receptor de andrógenos (6). Un estudio publicado en 2020 por Sardana y colaboradores que incluyó a 120 mujeres mayores de 25 años que presentaban acné de inicio tardío (68 mujeres) o persistente (52 mujeres), reveló que el 72% tenía hiperandrogenismo clínico, pero solo el 18% mostraba hiperandrogenismo bioquímico (65). Esto permite suponer que la formación del acné en mujeres adultas está más relacionada con la concentración local de andrógenos o con una mayor sensibilidad de los sebocitos a éstos, que con la presencia de niveles séricos altos de andrógenos. Por último, la aparición de acné en mujeres postmenopáusicas es poco frecuente y, cuando aparece, suele presentarse en forma de comedones (66). Con la llegada de la menopausia, hay una marcada disminución de los estrógenos, mientras que los andrógenos experimentan una reducción gradual. Es por ello, que en esta etapa el acné suele manifestarse principalmente en el contexto de trastornos hiperandrogénicos posmenopáusicos (67).

El acné en hombres adultos es significativamente menos frecuente que en mujeres. En la actualidad no se han explorado a fondo los mecanismos que subyacen a este fenómeno, pero es probable que se produzca por un aumento en la sensibilidad del receptor de andrógenos o una síntesis excesiva de DHT. Sin embargo, como se ha descrito anteriormente, estos receptores también requieren de la influencia de la insulina e IGF-1 sobre FoxO1 para realizar su función. Durante esta etapa de la vida, los niveles de IGF-1 tienen gran relación con la dieta: una

dieta rica en alimentos con alto índice glucémico y lácteos pueden inducir una elevación postprandial de IGF-1 e insulina en suero (68, 54).

Por último, también se ha identificado un equivalente funcional al eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en las glándulas sebáceas, donde la hormona liberadora de corticotropina desencadena la síntesis de lípidos e interleuquinas, especialmente en situaciones de estrés. Otros neuropéptidos como la melanocortina, la sustancia P y el péptido vasointestinal también son capaces de regular la actividad de las glándulas sebáceas (43).

1.5.2. Hiperqueratinización infundibular

Otro factor importante en la etiopatogenia del comedón es la hipercornificación o hiperqueratinización infundibular que produce una acumulación de corneocitos o queratinocitos en el ducto pilosebáceo. Esta hipercornificación podría estar inducida por hormonas (andrógenos) y por *C. acnes* (69), desencadenando, a su vez, su sobrecrecimiento e induciendo inflamación.

Se ha confirmado que la influencia de los andrógenos circulantes en los queratinocitos es mediada de manera indirecta. Esta influencia se produce al activar los fibroblastos dérmicos a través de la unión a los receptores de andrógenos en su membrana. Como resultado de esta activación, los fibroblastos liberan factores de crecimiento que, al unirse a los receptores de los queratinocitos, provocan cambios en su proceso de diferenciación celular (70-72).

Por otro lado, estudios *in vitro* sugieren que *C. acnes*, especialmente la cepa tipo IA, puede promover la formación de comedones al estimular la secreción de interleuquina 1 (IL-1) por queratinocitos y aumentar la proliferación de estos. *C. acnes* también induce la expresión de IGF-1 y su receptor, estimulando la vía de señalización asociada y regulando la proliferación y diferenciación celular de queratinocitos (69).

1.5.3. Microbiota cutánea

El tercer mecanismo implicado en la etiopatogenia del comedón y por tanto del acné, es la alteración de microbiota cutánea. Se utiliza el término "microbiota cutánea" para referirse al conjunto de bacterias, hongos y virus que viven en la piel.

El término "microbioma" engloba a estos microorganismos, sus genomas y las condiciones ambientales de su hábitat. La piel sana mantiene una relación equilibrada entre el huésped y las poblaciones bacterianas residentes, pero cuando este equilibrio se ve alterado, se habla de "disbioma".

La microbiota cutánea desempeña un papel crucial en la defensa contra organismos patógenos, en la educación del sistema inmune y en la descomposición de sustancias naturales.

La piel humana alberga una microbiota que se encuentra en la superficie, las glándulas sebáceas y la dermis, variando según la localización, la hidratación y la composición del estrato córneo. En el estrato córneo de la cara, se han identificado 34 phylum de bacterias, siendo los más comunes Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria y Bacteroidetes. Además, se han reconocido más de 1000 géneros de bacterias, destacando *Cutibacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Paracoccus*, *Neisseria* y *Acinetobacter*. Las proporciones varían según la ubicación, siendo *Cutibacterium* más predominante en áreas con mayor secreción sebácea, como la frente. En zonas secas, como el antebrazo, las proporciones son diferentes, destacando *Proteobacteria*, *Corynebacteria*, *Flavobacteriales* y, en menor medida que en áreas sebáceas, *Cutibacterium*. Por otro lado, *Malassezia* es el hongo más abundante en toda la superficie cutánea (73).

Se ha observado que la composición de la microbiota cutánea experimenta cambios a lo largo del desarrollo, desde el recién nacido hasta la edad adulta. En los neonatos varía según si el parto fue vaginal o por cesárea (74). Durante la pubertad, la mayor cantidad de lípidos contenidos en el sebo favorece la proliferación de bacterias lipofílicas como *C. acnes* y *Malassezia*, desplazando a otros comensales (75, 76). Además, muchos otros factores externos pueden influir en la microbiota, como es el uso de jabones, cosméticos, antibióticos, exposiciones laborales, temperatura, humedad y radiación ultravioleta (74).

En un estudio reciente que examinó la microbiota en el tórax posterior de pacientes con acné severo, se observó una disminución significativa en la diversidad de especies en casos graves. Esto sugiere que la homeostasis cutánea podría depender de una microbiota compleja y diversa. En casos más leves, como en la cara, también se observó una disminución en la variabilidad, aunque en menor medida, lo que podría significar una relación entre la pérdida de diversidad y la gravedad del acné (77).

C. acnes, anteriormente conocida como *Propionibacterium acnes*, es la bacteria más implicada en la patogenia del acné. La primera investigación que documentó la existencia de esta bacteria en las lesiones de acné fue realizada por T.C. Gilchrist en 1900 (78). Es una bacteria con forma de bastón, anaerobia, aerotolerante, Gram-positiva, y no formadora de esporas y representa el 90% de la microbiota en áreas ricas en sebo, como el cuero cabelludo y la cara (74). Tiene la capacidad de modificar su entorno metabólicamente gracias a su capacidad para unirse al ácido oleico del sebo formando agregados en áreas sebáceas, metabolizando ácidos grasos que ayudan a erradicar especies patógenas y promoviendo el crecimiento de especies lipofílicas como *Malassezia* (79). Esta alteración del entorno genera un ambiente inhabitable para patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* o *Pseudomonas* y permite el crecimiento de otras bacterias menos virulentas como *Staphylococcus epidermidis* y *Corynebacterium* (75, 80, 81). De todo ello concluimos que el acné no se produce por una mera proliferación de *C. acnes* y, por tanto, no se puede considerar como una “infección” producida por esta bacteria. De hecho, algunos estudios realizados no encontraron diferencias en la cantidad de *C. acnes* con respecto a la piel sana (74, 79, 82). Sin embargo, a lo largo de los años los estudios han revelado la existencia de diferentes filotipos de *C. acnes* que esclarecerían los mecanismos patogénicos de esta bacteria en pacientes con acné y explicarían la ausencia de diferencias de esta bacteria a nivel cuantitativo entre piel sana y afecta.

Inicialmente, mediante la comparación genómica del gen de la hemolisina (recA o tly), un estudio en 2008 definió los filotipos IA1, IA2, IB, II y III (2M). Posteriormente, en 2012, estudios realizados con técnicas de tipificación multilocus de secuencias (MLST) y el análisis de ribotipos en estudios metagenómicos, definieron algunos tipos y subtipos más de *C. acnes*: IA-1, IA-2, IB, IC, II y III y dentro de estos ubicaron diferentes complejos clonales (CC) (83). En 2010, Lomholt y colaboradores llevaron a cabo la primera investigación que evidenció la asociación significativa de diferentes filotipos de *C. acnes*, en particular el subgrupo IA, con casos de acné de moderado a severo (84, 85). También en 2013, Kwon y colaboradores observaron que, aunque la distribución de filotipos era comparable entre la piel sana y los comedones, había un incremento del filotipo IA en las pápulas y pústulas (86). Más tarde, entre 2013 y 2017 utilizando la técnica MLST, diferentes estudios han revelado que los complejos clonales CC18, CC1, CC2 y CC3

del filotipo IA1 son los dominantes en las lesiones de acné, mientras que los demás subgrupos eran mucho menos frecuentes o incluso no se detectaban (87, 88). De todo ello, se deduce que no hay diferencias entre piel con acné y piel sana en cuanto a cantidad de bacterias, pero sí en cuanto a proporción, presencia o ausencia de los diferentes filotipos (82, 89).

Otro aspecto crucial en el mecanismo etiopatogénico de *C. acnes* es la presencia de ciertos factores de virulencia que podrían explicar la variación en la frecuencia de aparición de diferentes filotipos en las lesiones de acné y su diferente comportamiento como comensal o como patógeno (90).

Uno de los factores de virulencia que posee *C. acnes* es la capacidad de secretar toxinas que provocan la formación de poros en las membranas y tienen el potencial de ser citotóxicas para los queratinocitos y macrófagos, desencadenando inflamación en la piel (91). Estas toxinas se han denominado factores de Christie-Atkins-Munch-Petersen (CAMP) y se han podido identificar 5 diferentes en el genoma de *C. acnes*, de las cuales CAMP1 se asoció con los filotipos IB y II; y IA1 y CAMP2 se asoció con IA (92, 93). Paradójicamente, aunque CAMP1 se presenta en IA1, el filotipo más asociado con acné, cuando interactúa con los receptores Toll-like (TLR) de los queratinocitos produce una respuesta inflamatoria mucho menor que la causada por los filotipos IB y II. Esto sugiere que CAMP1 no es el único factor de virulencia que induce inflamación en el filotipo IA1 (94).

Otro factor de virulencia de *C. acnes* es la capacidad para producir porfirinas, que es diferente según el filotipo. En 2016, Johnson y colaboradores observaron que los tipos de *C. acnes* más vinculados al acné, como el filotipo IA1 tenían una mayor producción de porfirinas en comparación con otras cepas como la II. Las porfirinas son subproductos metabólicos que generan especies reactivas de oxígeno (ROS), pudiendo desencadenar procesos inflamatorios, como la peroxidación lipídica de los lípidos presentes en el sebo, como por ejemplo el escualeno (95, 96).

La hialuronato liasa (HYL) es otro de los factores de virulencia. Es una enzima con la capacidad de degradar el ácido hialurónico y otros glicosaminoglicanos en la matriz extracelular de las células cutáneas, contribuyendo a la respuesta inflamatoria de las lesiones de acné. Existen 2 variantes descritas en *C. acnes*: HYL-IB/II presente en los filotipos IB y II; y HYL-IA presente en IA. La HYL-IB/II, al ser

más activa, realiza una degradación completa del ácido hialurónico, mientras que la HYL-IA lleva a cabo una degradación incompleta. Mientras que las cepas del tipo IA predominan en la superficie de la piel y están vinculadas al acné común, las cepas del tipo IB/II se asocian con mayor frecuencia a infecciones de tejidos más profundos, sugiriendo estrategias más elaboradas de invasión tisular, posiblemente facilitadas por una HYL-IB/II altamente activa (97).

Otras enzimas presentes en *C. acnes* son las lipasas, que metabolizan los lípidos del sebo y generan ácidos grasos libres (FFA). *C. acnes* codifica 12 lipasas, incluyendo la glicerol-éster hidrolasa A (GehA) y B (GehB), presentes tanto en la piel sana como en las lesiones de acné (98). Estas lipasas son cruciales para el crecimiento de la bacteria en entornos lipofílicos, como la unidad pilosebácea, y al producir FFA promueven la inflamación (99). Sin embargo, el papel específico de cada lipasa de *C. acnes* en el inicio y desarrollo del acné aún no se comprende completamente.

Se han identificado otros posibles factores de virulencia de *C. acnes* asociados en mayor o menor medida con el acné, como las enzimas neuraminidasa, isomerasa PUFA, glicosidasa, sortasa F, RoxP, las proteínas de choque térmico y los adhesivos que se unen a sulfato de dermatano (91, 100, 101).

Por último, otro aspecto crucial de la virulencia de *C. acnes* que contribuye al fracaso de los tratamientos con antibióticos en pacientes con acné es su capacidad para formar biopelículas. Estas biopelículas bacterianas, que aparecen con mayor frecuencia en las lesiones de acné (102), son colonias organizadas de células bacterianas incrustadas en una matriz polimérica producida por las propias bacterias y adherida a la superficie. En el contexto del acné, estas biopelículas pueden ubicarse en los folículos pilosebáceos, promoviendo la formación de comedones, aumentando la adhesión de *C. acnes* a las paredes del folículo y compactando los queratinocitos (103). También pueden contener factores que desencadenan o intensifican la inflamación (como el péptido CAMP) (104) y, como se ha comentado anteriormente, se asocian con una mayor resistencia a los antibióticos, ya que la matriz de exopolisacáridos dificulta la interacción del antibiótico con su blanco molecular. Estudios *in vitro* han revelado que se requieren concentraciones notoriamente elevadas de antibióticos para inhibir el crecimiento o erradicar *C. acnes* en su biopelícula (105). Sin embargo, algunos antibióticos, como

la penicilina, tienen una mejor capacidad de penetración en la biopelícula de *C. acnes* en comparación con otros, como el ciprofloxacino o la clindamicina (106).

Un aspecto relevante acerca de las cepas del filotipo II de *C. acnes*, que están más vinculadas a la piel sana, es la presencia de secuencias CRISPR/Cas. Esta característica permite que estas bacterias eliminen diversos materiales genéticos adquiridos horizontalmente. En contraste, las cepas del filotipo I, que suelen asociarse más con lesiones de acné, tienden a mostrar deleciones en regiones de las secuencias CRISPR/Cas, lo cual sugiere una mayor capacidad para adquirir factores de virulencia a través de la transmisión horizontal (107).

Todos estos factores de virulencia hacen que *C. acnes* no sólo sea parte de la alteración que se produce a nivel de la microbiota cutánea, sino que también es capaz de promover los otros 3 pilares fundamentales de la etiopatogenia del acné: estimula la lipogénesis en la glándula sebácea (108), genera óxidos de escualeno y ácidos grasos libres que alteran la composición del sebo, activa la vía de señalización de IGF-1 (que regula la proliferación y diferenciación de los queratinocitos) e induce y agrava la inflamación en el folículo (69, 95, 96, 99, 104, 109).

1.5.4. Inflamación

El último de los procesos implicados en la etiopatogenia del acné es la inflamación debida a una activación de la respuesta inmune innata y de la adquirida (110).

1.5.4.1. Inmunidad innata

La respuesta inmune innata puede ser mediada por receptores TLR, por lípidos y por inflamomas.

1.5.4.1.1. Inmunidad innata mediada por receptores TLR

Los queratinocitos desempeñan un papel clave en la respuesta inflamatoria del acné, participando tanto en la inmunidad innata como en la adquirida. Expresan TLR en su membrana, una familia de receptores transmembrana subtipo de los reconocedores de patrones, que están involucrados en la respuesta inmune innata. Específicamente los queratinocitos expresan TLR-1 al 6 y TLR-9, que

detectan patrones moleculares asociados a patógenos (D/PAMP) (111), que incluyen peptidoglicanos, lipopolisacáridos y ácido lipoteicoico (ligandos de TLR-2, TLR-4 y TLR-6 respectivamente), siendo los más implicados en el acné los subtipos TLR-2 y TLR-4 (82, 100, 112).

La estimulación de los TLR en queratinocitos induce su activación y la consiguiente producción de péptidos antimicrobianos, como la β defensina humana 2 (hBD2), que tiene efectos antimicrobianos directos (elimina bacterias gramnegativas invasoras) y funciones inmunomoduladoras (recluta macrófagos y células dendríticas presentadoras de antígeno). Su liberación es activada por diversos agentes proinflamatorios, tales como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), lipopolisacáridos, bacterias y levaduras.

En las lesiones de acné, hay una sobreexpresión de hBD2, inducida por *C. acnes*, pero se ha observado que solo ciertas cepas tienen la capacidad de provocar la liberación de hBD2, y que esta defensina no causa ningún daño a *C. acnes*. La hBD2 actúa como quimiotáctico, atrayendo células del sistema inmune, como neutrófilos, células dendríticas y linfocitos T de memoria, conectando la inmunidad innata con la adaptativa. Como consecuencia, se activan vías de señalización para la expresión de citoquinas inflamatorias, que intensifican la inflamación.

No obstante, no todas las personas experimentan esta reacción inflamatoria frente a la presencia de *C. acnes*. Esto puede deberse a diversos factores, como el estado de proliferación o reposo de los queratinocitos en el momento de la estimulación, así como a polimorfismos en el gen que codifica la hBD2 (111, 113).

1.5.4.1.2. Inmunidad innata mediada por lípidos

La inmunidad innata mediada por lípidos consiste en la activación de la respuesta inflamatoria por parte de lípidos activos como leucotrienos, prostaglandinas y ácidos 15-hidroxicicosatetraenoico (15-HETE), mediante la activación directa de TLR-2 en monocitos, inflamasomas y el complejo 1 de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTORC1), lo que induce la liberación de hBD2 y citoquinas inflamatorias (114).

1.5.4.1.3. Inmunidad innata mediada por inflammasomas

Los inflammasomas son complejos multiproteínas intracelulares cuya activación produce citoquinas que estimulan la respuesta inflamatoria frente a agentes infecciosos y algunos tipos de cáncer (115).

En el caso del acné, se ha confirmado la presencia del inflammasoma NLRP3 alrededor de los folículos pilosebáceos en lesiones de acné, que puede ser activado por *C. acnes*, desencadenando la liberación de citocinas inflamatorias (116). Estos hallazgos ofrecen posibles objetivos terapéuticos innovadores.

Como ya se ha comentado, el acné se caracteriza como una afección inflamatoria crónica del folículo pilosebáceo, con cuatro aspectos patogénicos clave: queratinización anormal, exceso y modificación de la secreción sebácea, colonización por *C. acnes* e inflamación. La secuencia precisa de estos eventos no está completamente clara y es probable que no haya un evento inicial definido, sino una interrelación entre varios al mismo tiempo. Aunque tradicionalmente se consideraba que la hipercornificación del infundíbulo era el primer evento, algunos estudios sugieren que podría comenzar con una reacción inflamatoria mediada por inflammasomas y desencadenada por la estimulación de receptores TLR-2 por parte de *C. acnes* (115). De hecho, un estudio con seguimiento fotográfico reveló la presencia de lesiones inflamatorias en algunos pacientes sin comedones previos, incluso en áreas de piel aparentemente sana. Esto plantea la posibilidad de una inflamación subclínica como evento inicial en el acné (117).

1.5.4.2. *Inmunidad adaptativa*

Por último, la inmunidad adaptativa también tiene un papel importante en la respuesta inmunitaria producida en el acné. Aunque es una respuesta menos rápida que la innata, es capaz de defender al organismo de manera más eficaz frente a futuras exposiciones al mismo peligro. Esta respuesta está mediada por Linfocitos B y T.

En el caso del acné, se ha observado una respuesta inmune adaptativa Th17 (linfocito T colaborador 17) estimulada, similar a otras enfermedades inflamatorias crónicas como la psoriasis, el Crohn, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante y la colitis ulcerosa (118-120). Esta respuesta se activa mediante la presencia de citocinas específicas producidas por el sistema inmune innato y es

capaz de amplificar la diferenciación de T colaboradoras y activar diferentes tipos de células (queratinocitos, células endoteliales, neutrófilos, monocitos y fibroblastos), estimulando así la producción de mediadores inflamatorios adicionales que siguen activando otras vías de respuesta inmunitaria para aumentar la intensidad de la respuesta o mantenerla en el tiempo (121-125).

1.6. GENÉTICA Y ACNÉ

Con el tiempo, se ha consolidado la evidencia de la influencia genética en la presentación del acné, ya que la mayoría de las personas que buscan atención médica por esta condición cuentan con antecedentes familiares. Un estudio publicado en 2010 y realizado en el Noreste de China, incluyó 5.696 pacientes universitarios y determinó una heredabilidad del 78% en familiares de primer grado y del 75% en familiares de segundo grado (126).

Otro estudio publicado en 2009 que incluyó 1.002 pacientes de entre 12 y 20 años, reveló que los pacientes con antecedentes familiares de acné mostraron una mayor prevalencia de acné moderado/severo (19.9%) que aquellos sin antecedentes familiares (9.8%) y concluyó también que cuanto mayor fuera el número de miembros de la familia afectados, mayor era el riesgo de sufrir acné moderado/severo (127). De hecho, otros estudios han llegado a conclusiones similares confirmando que la presencia de antecedentes familiares no sólo se considera un factor de riesgo significativo de aparición de la enfermedad, si no que tiende a adelantar su inicio y a aumentar la gravedad del acné (2, 5).

Aunque actualmente los factores de riesgo y los genes vinculados al pronóstico del acné no están completamente definidos, los estudios indican que los genes identificados están relacionados con la regulación de la respuesta inmunitaria o el metabolismo de andrógenos, aspectos que se han discutido previamente en los mecanismos etiopatogénicos (128).

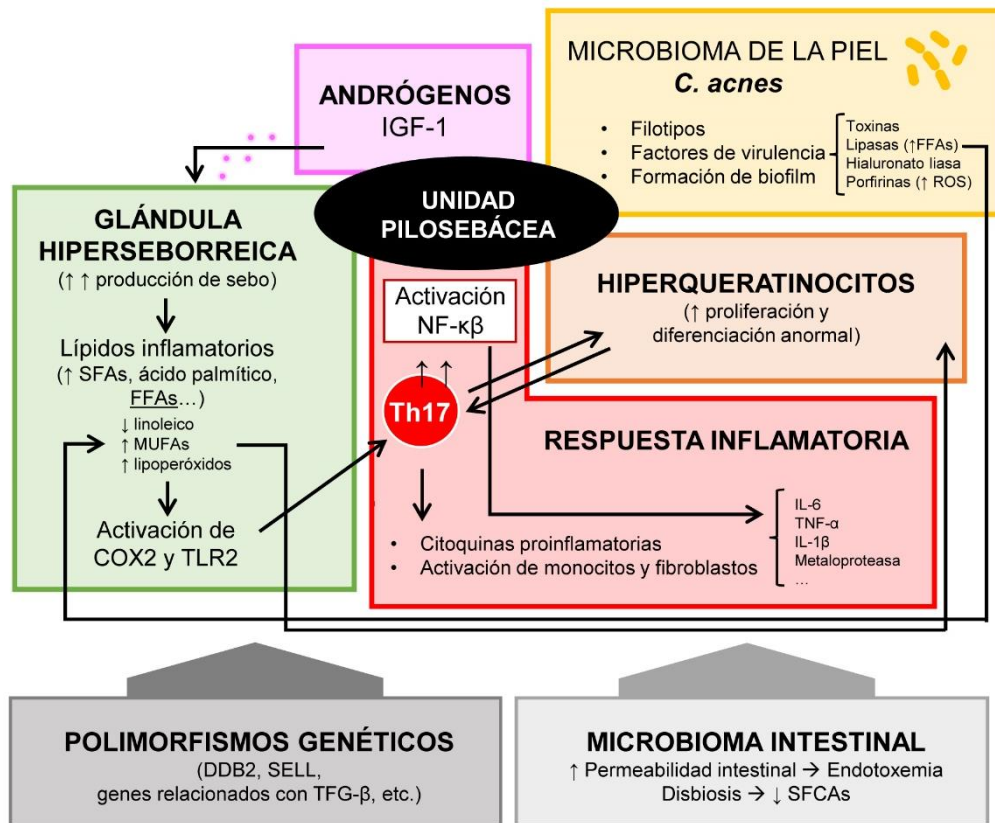
Estudios extensos de casos y controles, realizados en diversas regiones con variaciones étnicas, han revelado asociaciones entre polimorfismos genéticos y la presencia de acné. Los resultados indican que la variabilidad genética asociada con el acné varía entre distintas regiones y grupos étnicos. Por ejemplo, en un estudio de 2014 realizado en China por He et al. identificaron una asociación entre el acné

severo y los genes DDB2 (proteína de unión al ADN 2) y SELL (L-selectina), implicados en el metabolismo de andrógenos e inflamación, respectivamente (129). Otro estudio de 2014 realizado en el Reino Unido encontró una relación entre el acné y genes vinculados a la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), como OVOL1, FST y TGF β 2, que participan en la remodelación del tejido y la formación de cicatrices (130).

Sin embargo, hubo investigaciones que, en 2017, no encontraron una asociación estadística entre la gravedad del acné y ciertos genes, aunque identificaron tres genes como PTPRU, PIK3R1 y DCC, relacionados con el crecimiento celular, la diferenciación y la adhesión (131).

En 2022, un metaanálisis de un estudio de asociación a nivel genómico (GWAS) con participación de 20.165 individuos con acné de nueve cohortes europeas históricas identificó 29 nuevos loci relacionados. Estos loci influyen en la estructura y morfología del folículo piloso, el desarrollo y mantenimiento de la unidad pilosebácea, y la infiltración de neutrófilos en las lesiones (132). La Figura 6 resume los distintos mecanismos patogénicos que intervienen en el inicio y desarrollo del acné y la influencia genética y de la microbiota intestinal en dichos mecanismos (133).

Figura 3.- Mecanismos patogénicos del acné (62)



SFAs: ácidos grasos saturados

MUFAs: ácidos grasos monoinsaturados

SCFAs: ácidos grasos de cadena corta

1.7. ACNÉ VULGAR Y MICROBIOTA INTESTINAL

No hay una certeza clara sobre cuáles son los mecanismos por los que la microbiota intestinal afecta al inicio y progreso del acné. Sin embargo, se puede deducir, basándose en enfermedades similares relacionadas con el sistema inmunológico, como la dermatitis atópica o la psoriasis, y la existencia del eje intestino-piel, que es probable que el sistema inmunológico inflamatorio desempeñe un papel importante en este proceso (134).

Es posible que la microbiota intestinal tenga un papel en el acné a través de su interacción con la vía mTOR (proteína también llamada diana de rapamicina en células de mamífero). La primera vez que se señaló el papel de la vía mTOR en la patogénesis del acné fue en 2016. Monfrecola y colaboradores observaron un aumento en la expresión de mTOR en pacientes con esta enfermedad, tanto en la piel afectada como en la no afectada, en comparación con controles saludables (135). Otro estudio publicado en 2016, realizado por Agamia y colaboradores, encontró en pacientes con acné concentraciones más elevadas de IGF-1 en sangre, una mayor expresión citoplasmática de FoxO1 y una expresión citoplasmática y nuclear más intensa de mTOR comparando con controles sanos (136).

La información más reciente señala que, en términos generales, mTOR es una proteína que pertenece a la vía de señalización PI3K-AKT y que desempeña un papel fundamental en el crecimiento, proliferación, diferenciación y movilidad de las células de la piel (137, 138). De este modo la homeostasis y la formación de la barrera cutánea (incluyendo los folículos pilosos) requieren que la señalización de mTOR funcione correctamente. Errores en esta vía pueden tener efectos negativos en diversas enfermedades cutáneas, incluso en cánceres cutáneos (139, 140).

La activación de la vía mTOR puede ser desencadenada por diversos mecanismos, siendo uno de ellos la dieta. En este sentido, el estudio previamente mencionado de Agamia y colaboradores reveló que las alteraciones en las concentraciones y expresiones de IGF-1, FoxO1 y mTOR no solo se observaban en pacientes con acné, sino también en aquellos con una dieta caracterizada por una elevada carga glucémica (136).

Por otro lado, los productos metabólicos bacterianos también pueden activar la vía mTOR, existiendo también evidencias de que esta vía tiene un impacto recíproco sobre la microbiota intestinal, al regular la integridad de la barrera intestinal (141). Investigaciones realizadas en ratones corroboran estos descubrimientos al demostrar que la inducción de intolerancia a la glucosa y obesidad a través de una dieta con alta carga glucémica, que influye en la actividad de mTOR, provoca cambios específicos en la composición de la microbiota intestinal. Estos cambios son reversibles al administrar resveratrol, un inhibidor específico del complejo 1 de mTOR, a estos ratones (142). En consecuencia, si se produce una alteración en la barrera intestinal en el contexto de una disbiosis

intestinal, podría generarse un ciclo de retroalimentación positiva que amplifique la inflamación y empeore el acné.

Hace muchos años, algunas investigaciones ya indicaban que la endotoxemia y el aumento de la permeabilidad intestinal podían contribuir al desarrollo del acné. En 1916, Strickler y colaboradores sugirieron que la permeabilidad intestinal podría ser mayor en pacientes con acné, basándose en una prueba de fijación de complemento que mostró una reactividad sérica aumentada a coliformes fecales en un 66% de los pacientes, en comparación con un 0% en los controles (143). Más tarde, en 1930, Stokes y colaboradores identificaron una conexión entre la microbiota intestinal y la inflamación cutánea. Descubrieron que hasta el 40% de los pacientes con acné tenían hipoclorhidria y propusieron que la falta de ácido clorhídrico gástrico podría favorecer la migración de bacterias desde el colon hacia el intestino delgado (144). Actualmente sabemos que este sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado (SIBO, del inglés: Small Intestinal Bacterial Overgrowth), puede ocasionar un aumento en la permeabilidad intestinal, dando lugar a inflamación sistémica (145).

Ya en 1983, Juhlin y colaboradores observaron pacientes con acné de distintos niveles de gravedad y encontraron lipopolisacáridos de *Escherichia coli* en el suero de la mitad de los pacientes con acné severo, pero no en aquellos con acné moderado o en los controles (146). Esto sugiere que cuando se altera la permeabilidad de la barrera intestinal, la microbiota intestinal y sus subproductos ingresan al torrente sanguíneo, se acumulan en la piel y pueden afectar al equilibrio cutáneo (134).

En la actualidad no existen muchos estudios que hayan investigado la microbiota intestinal en pacientes con acné, pero gracias a la secuenciación de próxima generación (NGS) del gen 16S ARNr bacteriano se realizó en 2018 un estudio de la microbiota intestinal que comparaba 43 pacientes sin tratamiento con diferente gravedad de acné con 43 controles sanos, emparejándolos por edad y sexo. Esta investigación demostró una disminución de la diversidad alfa (las diferentes especies de microorganismos en un hábitat determinado) en comparación con 43 controles sanos, sin diferencias entre los distintos grados de severidad. Se implementaron análisis de coordenadas principales (PCoA) con los que se observó una tendencia a formar 2 grupos, un grupo de acné compacto y un

grupo saludable disperso, y se confirmó dichas diferencias mediante análisis de similitudes (ANOSIM y MRPP) de las distancias filogenéticas UniFrac de la composición microbiana de cada grupo. Mediante un análisis LefSe se encontraron 38 taxones diferentes, de los cuales 19 taxones estaban a nivel de género. En pacientes con acné se observó una disminución en la abundancia del filo Firmicutes y un aumento en Bacteroidetes y se evidenció una reducción significativa en familias de Clostridiales como Lachnospiraceae y Ruminococcaceae, que son grupos posiblemente beneficiosos y productores de SCFAs. También se llevó a cabo un análisis PICRUSt (Phylogenetic Investigation of Communities by Reconstruction of Unobserved States) que reveló un incremento en las vías de síntesis de lipopolisacáridos y una reducción en el metabolismo de glicerolípidos y glicerofosfolípidos en los pacientes con acné (147). Actualmente se sabe que los miembros de Bacteroidetes están asociados con la inmunidad y los procesos metabólicos y que el aumento en la proporción de Bacteroidetes frente a la disminución de Firmicutes es el enterotipo asociado con la dieta occidental y está vinculado a diversos trastornos inflamatorios (148-151).

Más tarde se publicó en 2021 otro estudio para investigar las diferencias en la microbiota intestinal y sus metabolitos asociados entre hombres y mujeres con acné comparando con controles sanos. Los resultados revelaron una diversidad alfa menor en hombres con acné en comparación con hombres del grupo control, sin embargo, esta diferencia no se encontró al comparar mujeres con acné con mujeres sanas. El análisis ANOSIM diferenció cuatro grupos claros: hombres con acné, hombres control, mujeres con acné y mujeres control. En cuanto a la categoría filo, se encontró que Firmicutes aumentaba significativamente y Bacteroidetes disminuía significativamente en hombres con acné en comparación con hombres sanos. Sin embargo, no se observaron estas diferencias en mujeres con acné en comparación con mujeres sanas. En comparación con los hombres sanos, aquellos con acné presentaron una notable disminución en la abundancia de 18 géneros como *Lysinibacillus*, *Paenibacillus*, *Aerococcus*, *Alkaliphilus*, *Carnobacterium*, *Lactococcus*, *Oceanobacillus*, *Bacillus*, *Blautia*, *Butyricoccus*, *Gemmiger*, *Lachnospiracea_incertae_sedis*, *Exiguobacterium*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Faecalibacterium*, *Bilophila* y *Ruminococcus*. En cambio, en mujeres con acné se observó un aumento en *Clostridium sensu stricto* y una disminución en *Oscillibacter* y *Odoribacter* en comparación con mujeres sin acné. En cuanto a los metabolitos

fecales, también se encontraron diferencias entre sexos. Se observó que los pacientes con acné tenían cambios metabólicos completamente diferentes en comparación con los controles sanos. En los hombres, se observó una tendencia hacia un metabolismo desorganizado de ácidos grasos, mientras que en las mujeres se evidenció una disbiosis en los metabolitos de aminoácidos. Un daño reseñable es que en hombres se encontró un aumento significativo de ácidos grasos saturados de cadena larga, ácido alfa-linolénico, ácido linoleico y ácido esteárico; y disminución del ácido valérico (ácido graso de cadena corta) (152). El ácido alfa linoleico es un ácido graso omega-6 que promueve la inflamación y que podría empeorar la gravedad del acné (153, 154). De hecho, un estudio anterior mostró que una gran cantidad de ácido alfa-linolénico y ácido linoleico se relacionaban con la regulación a la baja de la vía PI3K-AKT/mTOR (155).

En 2018, Yan y colaboradores publicaron un estudio que mostró una microbiota intestinal bastante similar entre casos y controles, aunque observó una pérdida de *Bifidobacterium* y un ligero aumento en Proteobacteria en pacientes con acné, con diferencias estadísticamente significativas (156). *Bifidobacterium* desempeña un papel crucial al equilibrar la microbiota intestinal a través de la fermentación de oligosacáridos no digeribles y la inhibición del crecimiento de bacterias patógenas. Este proceso mejora la integridad de la barrera intestinal, reduciendo la permeabilidad intestinal y promoviendo la generación de linfocitos T reguladores (Treg) CD4+ y Foxp3+. Alteraciones en los niveles de *Bifidobacterium* y Proteobacteria, con el consiguiente aumento en lipopolisacáridos y de permeabilidad intestinal, pueden contribuir al empeoramiento o al desarrollo del acné en estos pacientes (157).

Por otro lado, existen estudios que comparan la microbiota intestinal antes y después de la toma de antibióticos. Un ejemplo es un estudio de 2020 realizado por Thompson y colaboradores que incluyó 8 pacientes con acné que trataron con minociclina y 8 controles sanos sin tratamiento (158). Sus resultados revelaron que la microbiota intestinal de los pacientes con acné, previo al tratamiento con antibióticos, mostró una disminución en las especies *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus zae* y *Bifidobacterium animalis* en comparación con individuos sin acné. Después de recibir antibióticos, la microbiota intestinal de los pacientes con acné experimentó reducciones en *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium pseudolongum*, *Bifidobacterium breve* y *Akkermansia mucinophila* y aumentó en

Bacteroidetes (incluso antes del tratamiento, Bacteroidetes ya era más abundante que en los controles sin acné), lo que causó una disminución en la proporción Firmicutes/Bacteroidetes. En resumen, la minociclina indujo cambios en la composición de la microbiota intestinal, especialmente en posibles especies probióticas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Otro estudio a pequeña escala que involucró a ocho individuos con acné después de un tratamiento de 4 semanas con minociclina y ocho controles sanos observó que la proporción Firmicutes/Bacteroidetes era más elevada en los controles y más baja en los pacientes con acné después del tratamiento. Además, determinó que en pacientes con acné de menor gravedad, la relación inicial de Firmicutes/Bacteroidetes era ligeramente más alta en comparación con aquellos con formas más severas (159). Los resultados de estos estudios a pequeña escala resaltan la importancia potencial de considerar terapias probióticas complementarias.

1.8. ACNÉ VULGAR Y DIETA

El desarrollo del acné está íntimamente ligado a la alimentación, especialmente al alterar la composición y variedad de la microbiota intestinal. La dieta típica de occidente, que se caracteriza por el consumo excesivo de alimentos ultraprocesados, grasas saturadas y azúcares refinados, ha sido vinculada con un mayor riesgo de empeorar el acné por diversos mecanismos (160).

En primer lugar, la ingesta de una dieta alta en grasas provoca una reducción en la diversidad de la microbiota intestinal y un aumento en la endotoxemia, lo que contribuye al deterioro de la barrera del epitelio intestinal, la disminución del grosor de la capa mucosa y el aumento en la liberación de citocinas proinflamatorias. De esta manera, la inflamación y la respuesta inmunológica innata causadas, desempeñan un papel fundamental en el desarrollo del acné (161).

En segundo lugar, la ingesta de una dieta rica en alimentos con alta carga glucémica, eleva los niveles de glucosa en sangre y de insulina. A su vez, la hiperinsulinemia desencadena una cascada hormonal, con un incremento de IGF-1. En consecuencia, se produce un crecimiento de los tejidos (incluidas las glándulas sebáceas), un incremento en la síntesis de andrógenos e inhibición de la síntesis hepática de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que

aumenta aún más la concentración de andrógenos en sangre. Además, IGF-1 suprime FoxO1 y activa la vía mTORC1, agravando la inflamación asociada al acné (136, 162).

En tercer lugar, la dieta occidental puede activar la vía mTOR a través de otras 2 vías. Por un lado, el consumo elevado de carne roja, en comparación con dietas vegetarianas o veganas, aporta más leucina, estimulando la vía mTOR y aumentando la lipogénesis en las glándulas sebáceas (163). Por otro lado, el alto índice glucémico de esta dieta reduce los niveles de adiponectina, una hormona derivada de las células grasas que normalmente disminuye la resistencia a la insulina, controla las citocinas inflamatorias, promueve las antiinflamatorias e inhibe TLR y mTORC1. Al disminuir los niveles de adiponectina, se reduce la inhibición de la vía mTOR (164).

Por último, la dieta occidental también es rica en proteínas animales que disminuyen la diversidad de la microbiota intestinal, mientras que las dietas a base de productos vegetales la aumentan. Esta disminución de la diversidad de la microbiota intestinal, podría influir en el desarrollo del acné, ya que la microbiota desempeña un papel crucial en la respuesta inflamatoria (165).

1.9. TRATAMIENTO DEL ACNÉ

El acné es una enfermedad crónica de la piel que afecta a millones de personas en todo el mundo, generando un impacto sustancial en la calidad de vida de aquellos que lo experimentan (1, 41, 42). Para abordar esta afección, es crucial considerar una diversidad de tratamientos, tomando en consideración la historia clínica y la evaluación física del paciente.

La fase inicial de cualquier tratamiento efectivo para el acné comienza con una historia clínica exhaustiva. La recopilación minuciosa de antecedentes médicos, factores genéticos, rutinas de cuidado cutáneo y exposición a agentes externos permite al profesional de la salud obtener una visión completa de la condición del paciente. La trascendencia de este paso reside en comprender la naturaleza del acné en cada individuo, lo cual influye en la selección del tratamiento más adecuado.

Es vital destacar la importancia de explicar de manera clara y comprensible el tratamiento al paciente. La comprensión de la cronicidad del acné es esencial

para fomentar la colaboración del paciente en su propio cuidado. La conciencia de que el tratamiento puede requerir tiempo antes de observar mejoras significativas es crucial para mantener la motivación y la adherencia al régimen prescrito (166).

La exploración física también juega un papel fundamental en la evaluación del acné. Examinar la piel en busca de lesiones específicas, evaluar la gravedad de la afección y detectar posibles complicaciones dermatológicas son elementos fundamentales de esta etapa. Además, identificar factores desencadenantes o agravantes contribuye a adaptar el plan de tratamiento de manera personalizada, mejorando de esta forma los resultados.

Diversos tratamientos han demostrado ser eficaces en el manejo del acné, tanto tratamientos tópicos como orales, así como tratamientos complementarios como las terapias con luz.

El tratamiento tópico es básico y necesario en todos los casos. Entre los tratamientos tópicos encontramos:

- Peróxido de benzoilo: presenta propiedades bactericidas, comedolíticas y seboestáticas (167, 168). Sus efectos secundarios incluyen sequedad, eritema, descamación, sensación de quemazón, dermatitis de contacto y fotosensibilidad en el área de aplicación (169).
- Retinoides tópicos: tienen propiedades comedolíticas y antiinflamatorias. Sus efectos secundarios son irritación y descamación, sensación de tirantez, escozor, dermatitis irritativa, fotosensibilidad y cambios pigmentarios postinflamatorios. También tienen acción teratogénica, por lo que su uso está totalmente contraindicado en gestantes (170).
- Antibióticos tópicos: reducen la cantidad de ácidos grasos libres en el sebo y tienen un efecto antiinflamatorio y antibacteriano. Sus efectos secundarios son eritema, prurito, sequedad y ardor en la zona de aplicación (menores que con retinoides, ácido azelaico o peróxido de benzoilo). En el caso de la clindamicina tópica se ha descrito algún caso aislado de colitis pseudomembranosa, pero en general la absorción sistémica es escasa (171). Es importante destacar que con el

uso continuado de antibióticos pueden desarrollarse resistencias (172).

- Alfa y beta-hidroxiácidos y alfa cetoácidos (ácido glicólico, láctico, mandélico, salicílico y pirúvico): con propiedades seboestáticas, comedolíticas y antiinflamatorias. Sus efectos adversos incluyen eritema, edema, sensación de quemazón, prurito y dermatitis irritativa. El ácido salicílico tópico presenta buen perfil de seguridad, aunque a altas concentraciones existe riesgo de salicilismo y riesgo teórico no documentado de síndrome de Reye. En pacientes embarazadas, lactantes y niños debe evitarse el uso de ácido salicílico y emplearse otros productos con precaución (173, 174).
- Ácido azelaico: tiene un efecto comedolítico, antiinflamatorio, despigmentante y antibacteriano frente a *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *C. acnes*. Las principales reacciones adversas comunicadas corresponden con reacciones locales en el lugar de aplicación, siendo lo más frecuente la aparición de eritema, prurito o escozor y algo menos frecuente la sequedad, descamación o despigmentación en la zona de aplicación (175, 176).

En los casos más graves o ante una inadecuada respuesta al tratamiento tópico, se recurre a la prescripción de tratamiento oral, dentro del cual se encuentran los antibióticos orales, la isotretinoína y el tratamiento hormonal.

Los antibióticos orales han sido un estándar terapéutico y son el tratamiento sistémico más prescrito para el acné en las últimas décadas. Como se ha expuesto con anterioridad, *C. acnes* juega un papel fundamental en la etiopatogenia del acné y el microcomedón proporciona un ambiente anaeróbico, rico en lípidos, que permite la proliferación de ésta y otras bacterias patógenas. Durante muchos años se han prescrito los antibióticos para reducir la carga de *C. acnes*, pero en la actualidad se sabe que la eficacia de los antibióticos se debe principalmente a su actividad antiinflamatoria y no a su actividad antimicrobiana. También actúan en menor medida sobre la alteración de la queratinización, dado que modifican el tipo de ácidos grasos de la piel. Suelen utilizarse con mayor frecuencia aquellos antibióticos que han demostrado actividad antimicrobiana frente a *C. acnes* sin graves efectos adversos, que son tetraciclinas, macrólidos, clindamicina,

trimetoprim y cotrimoxazol. Sus efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea y candidiasis, pero cada uno de los antibióticos tiene efectos adversos propios de su grupo (177, 178). Además, es importante tener en cuenta que la toma de antibióticos implica un riesgo de aumentar las resistencias a antibióticos y puede volver los tratamientos ineficaces a largo plazo (172).

La isotretinoína es un retinoide de primera generación, derivado de la vitamina A, que actúa disminuyendo dramáticamente la producción y secreción de sebo, así como también el tamaño de las glándulas sebáceas. Además, también se ha confirmado cierto efecto antiinflamatorio (179). Su uso está indicado en formas de acné más severas, cicatriciales, con gran afectación psicológica o refractarias a otro tipo de tratamientos previos. Entre sus efectos secundarios aparecen la queilitis, xerosis cutánea, dermatitis irritativas, fotosensibilidad, aumento sérico de colesterol y triglicéridos, artralgias, mialgias, hiperostosis, cefaleas y hepatotoxicidad (180-182). Además, es esencial tener en cuenta su efecto teratogénico, haciendo necesaria la prescripción de anticonceptivos durante todo el tratamiento y hasta dos meses después de suspenderlo (183). También es importante tener en cuenta las consecuencias de sus interacciones farmacológicas como son el pseudotumor cerebri por uso concomitante con tetraciclinas o la hipervitaminosis A (184, 185). Finalmente, es importante destacar que en pacientes sometidos a tratamiento con isotretinoína, se deben tomar precauciones particulares al llevar a cabo procedimientos adicionales como dermoabrasión, peelings o láseres ablativos (186).

El objetivo del tratamiento hormonal en el acné es reducir el efecto de los andrógenos en la unidad pilosebácea cutánea, reduciendo consecuentemente la producción de sebo en mujeres. Los diferentes tratamientos hormonales se dividen en aquellos que actúan disminuyendo la producción androgénica en su origen (ovarios o glándula suprarrenal) y los que neutralizan su efecto a nivel periférico (antiandrógenos como espironolactona, acetato de ciproterona, clormadinona y flutamida), existiendo combinaciones de ambos como en las pastillas anticonceptivas (187-189). Debe tenerse en cuenta que los efectos de los tratamientos hormonales no son inmediatos, ya que se requieren entre tres y seis meses para evaluar su eficacia (190). Los posibles efectos secundarios de los tratamientos hormonales son múltiples y en general menores, por lo que es importante explicar a las pacientes tanto los beneficios como los riesgos del

tratamiento. Pueden producir náuseas y vómitos, aumento de peso, mastalgia, pérdidas intermenstruales o 'spotting' (más frecuentes en preparados con dosis bajas de estrógenos), cefalea, cambios en la libido o melasma. Estos efectos suelen experimentarse al inicio del tratamiento y debe explicarse que suelen mejorar con el tiempo. También existen casos poco frecuentes de hipertensión arterial. Ésta suele ocurrir en los 6 primeros meses de uso y puede deberse a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Más raramente pueden producirse complicaciones más graves como son los fenómenos tromboembólicos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar), la cardiopatía coronaria o los accidentes cerebrovasculares agudos (191).

Se podría decir que el uso prolongado de estos tratamientos sistémicos y antibióticos tópicos conlleva riesgos relacionados con los posibles efectos secundarios, y requiere un seguimiento estrecho. Por lo tanto, es fundamental buscar opciones alternativas o tratamientos complementarios que reduzcan al mínimo dichos efectos adversos y que aborden los diferentes mecanismos etiopatogénicos del acné.

En la siguiente tabla se resumen los efectos de los diferentes tratamientos sobre los diferentes mecanismos etiopatogénicos de acné:

Tabla 2.- Efecto de los diferentes tratamientos sobre la etiopatogenia del acné (177)

Tratamiento	Producción de sebo	Alteración de la queratinización	Proliferación de <i>C. acnes</i>	Inflamación
Peróxido de benzoilo		++	++++	
Retinoides tópicos		+++		++
Ácido salicílico		+		
Ácido azelaico		++	++	+
Antibióticos tópicos			++	+
Antibióticos orales		+	+++	++
Isotretinoína oral	++++	+++	+	+++
Terapia hormonal	+++	+		

++++: efecto muy grande

+++ : gran efecto

++: efecto moderado

+: efecto débil

En 2016 se publicaron unas pautas de tratamiento para pacientes con acné resumidas en la siguiente tabla (187):

Tabla 3.- Protocolo de tratamiento del paciente con acné (187)

	LEVE	MODERADO	SEVERO
1ª línea	PB + Ret T ó PB + Atb T ó Ret T + PB + Atb T	PB + Atb T ó Ret T + PB + Atb T ó Atb O + Ret T + PB ó Atb O + Ret T + PB + Atb T	Atb O + PB + Atb T ó Atb O + Ret T + PB + Atb T ó Isotretinoína O
Alternativa	Cambiar Ret ó Valorar dapsona T	Considerar cambio de Atb O ó Añadir AO ó Espironolactona ó Considerar Isotretinoína O	Considerar cambio de Atb O ó Añadir AO ó Espironolactona ó Considerar Isotretinoína O

PB: peróxido de benzoilo
 Atb: antibiótico
 Ret: retinoide

AO: anticonceptivo oral
 T: tópico
 O: oral

1.10. ACNÉ VULGAR Y PROBIÓTICOS

A lo largo de los años, varias investigaciones han demostrado la utilidad de ciertas cepas probióticas en el tratamiento del acné desde perspectivas diversas. Por un lado, los probióticos pueden influir en los mecanismos etiopatogénicos del acné, inhibiendo el crecimiento de *C. acnes* y otros microorganismos de la piel y/o reduciendo la respuesta inmunitaria generada. Por otro lado, pueden considerarse útiles por su capacidad para disminuir los efectos secundarios de los tratamientos actuales y, por último, también pueden modificar el curso de la enfermedad hacia formas más leves.

La inhibición del crecimiento de *C. acnes* y otras cepas patógenas en la piel, se produce gracias a su capacidad para generar sustancias antimicrobianas. Un ejemplo de ello es *Streptococcus salivarius*, que es capaz de producir sustancia

inhibitoria similar a la bacteriocina (BLIS) activa contra dos bacterias, *C. acnes* y estreptococo del grupo A (192). Por otro lado, la bacteriocina producida por *Lactococcus sp.* HY449 muestra actividad inhibitoria contra un amplio espectro de bacterias patógenas, incluyendo bacterias inflamatorias de la piel como *C. acnes*, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Streptococcus pyogenes* (193).

Streptococcus thermophilus aumenta los niveles de ceramidas en queratinocitos, gracias a la presencia de niveles elevados de esfingomielinasa neutra, sensible al glutatión. Las ceramidas pueden retener agua en la piel, y algunas de ellas tienen propiedades antimicrobianas contra *C. acnes* (194, 195).

En el año 2010, se publicó una investigación que demostraba la capacidad de detener el crecimiento de *C. acnes* de cepas probióticas como *Lactobacillus casei* NCFB 161, *Lactobacillus acidophilus* NCFB 1748, *Lactobacillus plantarum* DSM 12028, *Lactobacillus gasseri* NCFB 2233 y *Lactococcus lactis* NCIMB 66, en conjunto con hidrolizados de glucomanano de *Amorphophallus konjac* (196).

Bifidobacterium adolescentis SPM0308 tiene capacidad antimicrobiana para limitar el crecimiento de *C. acnes* KCTC3320 y *Staphylococcus aureus*, reduciendo así el riesgo de desarrollo de acné vulgar (157).

Staphylococcus epidermidis puede frenar el crecimiento de *C. acnes* mediante su influencia en la fermentación del glicerol. Se comprobó que un subproducto de esta fermentación, el ácido succínico, era el responsable de sus efectos inhibitorios sobre *C. acnes* (197).

Otro estudio demostró que *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* inhibían el crecimiento de *C. acnes* gracias a la capacidad para adherirse a la queratina e inhibir la formación de biofilm de bacterias patógenas, por lo que su uso en probióticos tópicos podría resultar interesante (198).

Lactobacillus salivarius LS03 también es capaz de ejercer una actividad antimicrobiana significativa contra *C. acnes*, junto con un efecto antiinflamatorio al disminuir la producción de IL-8 (199).

Por último, un estudio de 2021 también ha demostrado los efectos antimicrobianos de *Lactiplantibacillus plantarum* APsulloc 331261 y APsulloc 331266 frente a *Staphylococcus aureus*, *C. acnes* y *Candida albicans* (200).

Otro de los mecanismos por los cuales las cepas probióticas influyen en la etiopatogenia del acné es la capacidad para reducir la respuesta inflamatoria generada. Cosseau et al. demostraron que una cepa comensal probiótica de *Streptococcus salivarius* K12 es capaz de inhibir respuestas inflamatorias innatas y regula la expresión de genes vinculados a la adhesión epitelial. Este mecanismo podría favorecer su permanencia en la superficie epitelial, proporcionándole protección contra la inflamación y la apoptosis inducidas por patógenos (201).

Lactobacillus paracasei CNCM I-2116 tiene un papel beneficioso en procesos biológicos clave, asociados con la función barrera de la piel y es capaz de suprimir la vasodilatación, el edema, la degranulación de los mastocitos y la liberación de TNF- α inducidos por la sustancia P (202).

Otro estudio in vivo realizado en Indonesia en 2019, demostró que la toma de un preparado probiótico comercial que incluía *Bifidobacterium lactis* W51, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W55, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W57 y *Lactococcus lactis* W58, producía un incremento de IL-10. Esta citoquina limita y elimina la respuesta inflamatoria y regula la proliferación y diferenciación de células inmunitarias como linfocitos T, B, células natural killer, células presentadoras de antígeno, mastocitos y granulocitos (203).

Más recientemente, un estudio del año 2021, demostró que *Weissella viridescens* UCO-SMC3 (extraído de la baba de caracol de jardín) inhibe el crecimiento de *C. acnes*, reduce su adhesión a queratinocitos y modula de manera beneficiosa la respuesta inmune contra el patógeno cutáneo. Este estudio también demostró in vivo que cuando se administra por vía oral esta cepa, se observan cambios más notorios en la respuesta inmunológica contra *C. acnes* en comparación con el tratamiento aplicado directamente en la piel. No obstante, la aplicación tópica resulta ser más efectiva que la administración oral para disminuir la presencia de bacterias del patógeno en la piel, posiblemente debido a su habilidad para prevenir y contrarrestar la adhesión de *C. acnes* (204).

Como se ha comentado con anterioridad, otro de los aspectos por los que los probióticos pueden ser útiles en el tratamiento del acné es que son capaces de disminuir los efectos secundarios de los tratamientos actuales. Un ejemplo de ello es un estudio publicado en 2013 en el que se incluyó a 45 mujeres con acné de entre

18 y 35 años, dividiéndolas al azar en tres grupos distintos. Un grupo recibió tratamiento oral con una combinación de probióticos, otro recibió minociclina por vía oral, y el tercer grupo se trató con la combinación de probióticos más minociclina por vía oral. La duración del tratamiento en todos los casos fue de 12 semanas. A las 4 semanas, los tres grupos de pacientes ya mostraron mejoras en el número total de lesiones, pero a partir de la semana 8, aquellos pacientes que tomaron la combinación de probióticos más minociclina, además, experimentaron una eficacia significativamente mayor en términos del número total de lesiones en comparación con los otros dos grupos. Finalmente, los investigadores concluyeron que el tratamiento adyuvante con una mezcla de probióticos generó efectos antiinflamatorios sinérgicos y observaron que redujo los efectos adversos asociados a la terapia antibiótica prolongada (205).

Finalmente, los probióticos también pueden modificar el curso de la enfermedad hacia formas más leves. El primer ensayo clínico con probióticos en pacientes con acné lo realizó Siver en 1961, quien administró oralmente una mezcla de *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus bulgaricus* a 300 pacientes con acné durante 8 días, continuando con 2 semanas de descanso y finalmente 2 semanas más de tratamiento. Se observaron diferentes grados de mejora en el 80% de los pacientes, destacándose una mayor eficacia en casos de acné inflamatorio (206).

Un estudio publicado en 2010 de Kim et al. examinó los efectos de una leche fermentada enriquecida con lactoferrina en comparación con la leche fermentada común en 36 pacientes con acné a lo largo de 12 semanas (207). En el grupo con lactoferrina se observaron mejoras clínicas en el número de lesiones inflamatorias, el recuento total de lesiones, la gravedad del acné, el contenido de sebo, así como en la cantidad de triacilgliceroles y ácidos grasos libres en la superficie de la piel en comparación con el grupo control. Como conclusión, los autores resaltaron la importancia de la suplementación con lactoferrina, una proteína conocida por sus propiedades antiinflamatorias y bactericidas demostradas in vitro (207, 208).

En el año 2016, Fabbrocini y colaboradores llevaron a cabo un estudio clínico con 20 pacientes, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado, que evaluó la efectividad del probiótico oral *Lactobacillus rhamnosus* (*L. rhamnosus*) SP1. Después de un período de tratamiento de 12 semanas, se analizaron los cambios en la expresión de los genes IGF-1 y FoxO1 en áreas de la piel afectadas por el acné. En

el grupo que recibió el probiótico, se observó una reducción estadísticamente significativa del 32% en la expresión del gen IGF-1, junto con un aumento estadísticamente significativo del 65% en el gen FoxO1. Por otro lado, no se detectaron cambios significativos en el grupo que recibió el placebo. Además, los pacientes tratados con el probiótico experimentaron mejoras clínicas notables. Los investigadores plantearon que esta cepa puede ejercer sus efectos positivos en el acné gracias a una activación reducida de los receptores de andrógenos en la piel (209, 53), una mejora de la resistencia a la insulina y la capacidad de la cepa para restaurar la disbiosis intestinal, que de base se encuentra desequilibrada en pacientes con acné (210).

Ese mismo año, un grupo dirigido por Elina Manzhalií llevó a cabo un ensayo clínico con el fin de analizar la participación de IL-8, interferón- α e inmunoglobulina A en dermatosis asociadas a enfermedades intestinales, así como el impacto de la administración oral de la cepa *Escherichia coli* Nissle 1917 en dichas patologías. Cuando esta cepa se administra por vía oral, tiene la capacidad de desarrollar un biofilm compuesto por microcolonias en el intestino delgado. Gracias a sus flagelos, logra llegar al colon y establecerse allí. De este modo, puede inhibir el crecimiento de bacterias patógenas al secretar sustancias antimicrobianas y captar hierro a través de sideróforos. Se reclutaron 82 pacientes con acné, rosácea y dermatitis seborreica en el rostro para este estudio, y se observó una mejora significativa en el grupo que recibió el probiótico oral. Los indicadores de inflamación (IL-8, interferón- α e inmunoglobulina A) también mostraron mejoras. Antes del tratamiento, las muestras de heces de los pacientes revelaron una disminución de bifidobacterias y lactobacilos, junto con un aumento de especies potencialmente perjudiciales como *Staphylococcus*, *Bacteroides*, *Proteus*, *Citrobacter* y *Klebsiella*. Sin embargo, después del tratamiento, se observó un aumento notable de bifidobacterias y lactobacilos, así como una reducción significativa de las especies patógenas (211).

Otro estudio clínico publicado en 2018 por Tolino et al, incluyó hombres y mujeres con acné leve a moderado que fueron tratados con una crema tópica con agentes vegetales activos y moléculas queratolíticas y con la toma de un suplemento oral que contenía probióticos, biotina, vitamina E, zinc, nicotinamida (en el caso de los hombres agregaron β -sitosterol y extracto de *Boswellia serrata* y en las mujeres mio-inositol y ácido fólico). Después de 12 semanas de tratamiento,

todos los pacientes presentaron una mejoría del puntaje del Sistema Global de Clasificación del Acné (GAGS, del inglés: Global Acne Grading System), pero aquellos que tomaron el suplemento oral mejoraron más (212).

Por último, en 2022 Rinaldi y colaboradores llevaron a cabo un estudio para evaluar la eficacia de una combinación de cepas probióticas, incluyendo *Bifidobacterium breve* BR03 DSM 16604, *Lactocaseibacillus casei* LC03 DSM 27537 y *Ligilactobacillus salivarius* LS03 DSM 22776, junto con un extracto botánico de *Solanum melongena* y *Echinacea* aleatorizado. El estudio duró 8 semanas y dividió a sus 114 participantes, con acné leve a moderado, en 4 grupos: tratamiento con la combinación de probióticos y extractos botánicos, tratamiento sólo con los extractos botánicos, tratamiento sólo con los probióticos y tratamiento sólo con placebo. Como resultados se observó una reducción en el número de lesiones de acné, así como en la tasa de descamación, la tasa de secreción de sebo y la presencia de *C. acnes* en los pacientes tratados con la combinación de probióticos y extractos botánicos y en los grupos con estos componentes por separado, en comparación con el tratamiento placebo. Los efectos más pronunciados se observaron en el grupo con la combinación de probióticos y extracto botánico (213).

La terapia dermatológica presenta una ventaja significativa debido a la accesibilidad de la piel, lo que facilita la aplicación directa de tratamientos en la zona afectada, evitando así muchos efectos secundarios. En este contexto, algunos estudios han explorado la posibilidad de administrar probióticos de forma tópica, obteniendo resultados alentadores.

El mecanismo de acción de los probióticos tópicos aún no se comprende completamente. Hasta ahora, se sabe que la forma en que actúan varía según la especie y esto afectará a su efecto clínico. Se han propuesto varias hipótesis al respecto gracias a los estudios *in vitro* antes expuestos (157, 192-200):

- Efecto antiinflamatorio: estimulación de los linfocitos T reguladores, liberación de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10.
- Competencia con los gérmenes patógenos por los nutrientes.
- Desplazamiento de los gérmenes patógenos. Inhibición competitiva en los sitios de unión.
- Inhibición de la formación de biofilm.

Ya en el año 1912, J. Peyri realizó un estudio acerca de la utilización de formulaciones tópicas que contenían probióticos como *Lactobacillus bulgaricus* para tratar diversas afecciones de la piel, entre ellas el acné. Subrayó la posible capacidad terapéutica de estas formulaciones al inhibir la acción de microorganismos nocivos en la piel (214).

En el año 2009, se publicaron los resultados de un estudio clínico en fase III, aleatorizado y controlado con placebo, que evaluaba los beneficios de una loción tópica que contenía *Enterococcus faecalis* SL-5. Esta bacteria se obtenía de las heces de adultos coreanos saludables, cultivándola en condiciones óptimas. Posteriormente, se generaba un polvo concentrado mediante ultrafiltración, el cual se incorporaba a una loción acuosa. La aplicación de esta loción dos veces al día condujo a una disminución significativa en el número de lesiones inflamatorias después de 8 semanas de tratamiento (215).

Otro ensayo clínico de 2017, empleó la bacteria *Nitrosomonas eutropha* en 358 adultos con acné leve o moderado. Se evidenció una disminución significativa en la gravedad del acné tras 12 semanas de tratamiento, junto con una tendencia a la reducción en el número de lesiones inflamatorias en comparación con el grupo de control. Estas bacterias transforman el amoníaco en nitrito, que posee propiedades antibacterianas en la piel, y en óxido nítrico, que regula los procesos inflamatorios y la vasodilatación (216).

En 2019, Paetzold y colaboradores publicaron un estudio en el que comprobaron que es factible una modulación temporal de la composición de la microbiota cutánea de un paciente mediante la aplicación de soluciones de cepas no agresivas de *C. acnes*, procedentes de donantes sanos y todo ello sin detectar reacciones adversas en ningún paciente. Este descubrimiento abre nuevas líneas de investigación para posibles nuevas terapias (217).

Por último, en el año 2022, Sathikulpakdee y colaboradores llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado con el fin de comparar la eficacia de una loción basada en probióticos con otra que contenía peróxido de benzoilo al 2.5% en 104 pacientes con acné leve a moderado durante un período de 4 semanas. La loción de probióticos se obtuvo a partir del sobrenadante de un cultivo de *Lactobacillus paracasei* MSMC 39-1, una bacteria conocida por inhibir el crecimiento de *C. acnes*. Ambos grupos experimentaron una reducción en las lesiones de acné y en el índice

de eritema, lo que sugiere que la loción derivada de probióticos podría ser una alternativa segura comparable a la loción de peróxido de benzoilo al 2.5% (218).

En conclusión, aún se necesitan investigaciones adicionales sobre el uso de probióticos en el tratamiento del acné y los procesos subyacentes que los hacen efectivos. Múltiples estudios indican que los probióticos podrían ser una terapia complementaria eficaz y segura, pero se necesita más investigación al respecto.

II – JUSTIFICACIÓN

II - JUSTIFICACIÓN

El acné es una enfermedad inflamatoria crónica que puede ser bien controlada con los tratamientos de los que actualmente se dispone. Sin embargo, el uso prolongado de los tratamientos, especialmente los sistémicos, conlleva riesgos relacionados con posibles efectos secundarios a corto, medio y largo plazo. En particular, los antibióticos pueden generar resistencias a largo plazo. Por lo tanto, es esencial buscar alternativas o tratamientos complementarios que minimicen estos efectos adversos y que aborden los diversos mecanismos subyacentes al acné.

Aunque los procesos exactos mediante los cuales los probióticos mejoran el acné no están completamente comprendidos, numerosos estudios indican que podrían influir en varios de los mecanismos etiopatogénicos de esta afección. Específicamente, los probióticos orales son capaces de modular la microbiota intestinal, que desempeña un papel fundamental en la respuesta inmunitaria asociada al acné. Además, se ha demostrado que son una terapia complementaria segura (206-208, 210).

Por esta razón, se plantea este estudio de intervención con una mezcla de probióticos en pacientes con acné vulgar, aleatorizados en dos grupos (probiótico/placebo), con el fin de evaluar sus efectos como coadyuvante al tratamiento convencional, centrándose en el número de lesiones y gravedad del acné. Por otro lado, para establecer la seguridad del tratamiento probiótico, se registran todos los efectos secundarios observados en los pacientes y se comparan los resultados entre los dos grupos de estudio.

Esta tesis doctoral analiza detalladamente los procedimientos y resultados obtenidos en dicho estudio.

III – OBJETIVOS

III - OBJETIVOS

El objetivo primario de la tesis es determinar si el consumo del probiótico a estudio tiene un efecto beneficioso sobre los síntomas clínicos y la severidad del acné en adolescentes y adultos.

Los objetivos secundarios son:

1. Determinar si el consumo del probiótico tiene un efecto sobre la percepción subjetiva de los pacientes sobre su acné.
2. Evaluar si el consumo del probiótico previene el uso de tratamiento antibiótico para el control del acné.
3. Determinar la seguridad del tratamiento a estudio.

IV - MATERIAL Y MÉTODO

IV -MATERIAL Y MÉTODO

En esta sección se describirán los instrumentos requeridos y los procedimientos llevados a cabo durante la investigación clínica.

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El ensayo clínico que se presenta en esta tesis doctoral tiene un diseño aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de un preparado probiótico en el curso clínico de los pacientes con acné vulgar cuando se administra como tratamiento adyuvante durante 12 semanas.

4.1.1. Comité de ética de investigación clínica y otros aspectos legales

El estudio se ha desarrollado de acuerdo con la Declaración de Helsinki, modificada en las sucesivas asambleas mundiales (219), y la legislación española en materia de Ensayos Clínicos en seres humanos.

El protocolo del estudio ha sido evaluado y aprobado por los Comités de Ética del Hospital Universitario Sagrat Cor en Barcelona y la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM) (ANEXOS 1 y 2), y registrado en el Registro Americano de Ensayos Clínicos (identificador de ClinicalTrials.gov: NCT04570319).

Asimismo, durante toda la investigación, se ha contado con un seguro de responsabilidad civil, de lo cual fueron informados los pacientes participantes.

4.2. RECLUTAMIENTO Y ALEATORIZACIÓN DE PACIENTES

Con el propósito de reclutar pacientes para la investigación, se notificó acerca del estudio a todos aquellos que consecutivamente asistieron a las consultas dermatológicas de los centros reclutadores y que fueron evaluados por los

investigadores del proyecto desde octubre de 2020 hasta abril de 2022. De ellos, se seleccionó como posibles participantes del estudio aquellos diagnosticados con acné vulgar de una categoría mínima de gravedad “leve” según la Escala de Severidad Global del Acné (AGSS, del inglés: Acné Global Severity Escala), y los candidatos debían cumplir con todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

4.2.1. Consentimiento informado y hoja de información al paciente

La selección se llevó a cabo en la consulta dermatológica informando a los pacientes sobre la posibilidad de unirse al estudio. Un miembro del equipo explicó detalladamente los procedimientos, objetivos, duración, así como los posibles beneficios y riesgos del ensayo clínico a cada paciente. Después de recibir la información, se aclararon dudas y finalmente los pacientes firmaron el consentimiento informado (ANEXO 3). Se les proporcionó una copia con ambas firmas, la suya y la del investigador. Todos los participantes dieron su consentimiento por escrito antes de formar parte del estudio, y se les recordó su libertad para retirarse en cualquier momento, ya que su participación era voluntaria.

El siguiente paso fue comprobar si se cumplían los criterios de inclusión y exclusión y la asignación aleatoria de los pacientes para recibir el tratamiento con el probiótico o un placebo de aspecto equivalente, añadido, en cualquier caso, al tratamiento convencional.

4.2.2. Criterios de inclusión

Para su participación, los pacientes deben cumplir todos los siguientes criterios de inclusión:

1. Hombres o mujeres con una edad comprendida entre 12 y 30 años, ambos inclusive.
2. Consentimiento informado del paciente o de su tutor legal en caso de pacientes menores de edad.
3. Puntuación mínima de 2 según la escala AGSS.

4. Pacientes que aceptan seguir las recomendaciones dietéticas del estudio.

4.2.3. Criterios de exclusión

Para su participación, los pacientes no deben cumplir cualquiera de los siguientes criterios de exclusión:

1. Contraindicación de alguno de los componentes del producto a estudio.
2. Uso tópico o sistémico de antifúngicos y antibióticos en las 2 semanas previas.
3. Consumo de probióticos orales en los 2 meses anteriores.
4. Uso de retinoides sistémicos en los 6 meses anteriores.

4.2.4. Criterios de retirada

Según la versión más reciente de la Declaración de Helsinki (219) y otras normativas aplicables, un paciente tiene el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier motivo. Esto no afectará a su atención médica futura ni a su relación con los profesionales de la salud o la institución. Todos los pacientes fueron debidamente informados sobre esta libertad de decisión.

En el presente estudio no se han establecido criterios de retirada de un paciente por parte de los investigadores.

En cualquier caso, si un paciente se retira deben ser documentadas las razones de la salida tanto en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) como en el historial médico del paciente. Aquellos participantes que abandonen el estudio debido a un evento adverso deben ser monitoreados hasta que el evento se resuelva por completo o hasta que el investigador lo evalúe como crónico o estable.

En ningún caso se incorporarán nuevos participantes para reemplazar o sustituir a aquellos que abandonen el estudio.

4.2.5. Identificación y aleatorización de los pacientes

Los pacientes han de ser indetectables a lo largo de todo el estudio, aunque en la base de datos sus datos permanezcan anonimizados y las claves de identificación se mantengan protegidas por el investigador principal. Este último custodia una lista personal con números y nombres de los pacientes para permitir la identificación y verificación posterior de los registros en caso necesario.

Los pacientes reciben, como ya se ha comentado, probiótico o placebo. Para ello, el tratamiento asignado ha sido previamente codificado, de modo que ni los pacientes ni los investigadores conozcan dicha asignación. Las cajas de tratamiento están etiquetadas con números, sin mostrar ninguna indicación del grupo al que pertenecen.

En cuanto a la asignación aleatoria, los individuos que cumplen con los criterios de inclusión son distribuidos al azar en una proporción equitativa de 1:1 para recibir el tratamiento probiótico o el placebo, gracias a unas listas de asignación previamente preparadas. Estas listas permanecen custodiadas por el responsable de la aleatorización y se mantienen ocultas tanto para el personal como para los participantes del estudio.

4.3. VARIABLES

4.3.1. Variable primaria

Para evaluar la eficacia del tratamiento probiótico, se toma como variable principal la puntuación del índice AGSS al inicio y a las 4, 8 y 12 semanas. Con ese propósito, se compara el número y porcentaje de pacientes que experimentan mejoras en la categoría de gravedad del acné según la escala AGSS. Esta mejora se define como el cambio a, al menos, una categoría de gravedad menor, como de "moderada" a "leve", de "leve" a "casi limpia" o de "casi limpia" a "limpia", al comparar los valores al inicio y después de 12 semanas.

4.3.2. Variables secundarias

En el estudio se definen 4 variables secundarias para evaluar también la eficacia del tratamiento probiótico:

- El número de lesiones de acné evaluadas a través de la toma de fotografías digitales al inicio y a las 4, 8 y 12 semanas. En esta variable se evalúa la diferencia entre los dos grupos de intervención en cuanto a la variación en la cantidad de lesiones de acné desde el inicio hasta la conclusión del estudio. Este análisis abarca tanto las lesiones totales como las inflamatorias y no inflamatorias.
- La puntuación del índice GAGS al inicio y a las 4, 8 y 12 semanas de tratamiento. Esta variable analiza la diferencia entre los dos grupos de tratamiento en la cantidad y el porcentaje de pacientes que experimentan una mejora clínicamente significativa del 30% o más en la puntuación del GAGS después de 12 semanas de tratamiento, en comparación con los valores iniciales.
- Necesidad de uso de antibióticos tópicos y sistémicos para paliar los síntomas del acné, evaluando la diferencia entre los dos grupos de intervención en la cantidad y porcentaje de pacientes que precisan este tratamiento durante el estudio. También se evalúan los días de uso de tratamiento durante el transcurso del estudio en cada grupo.
- La percepción y evaluación subjetiva del propio paciente con respecto a su acné, medida mediante el formulario incluido en el ANEXO 4, al inicio y a las 4, 8 y 12 semanas de tratamiento. Se valora la diferencia entre los dos grupos de intervención en la variación alcanzada entre la primera y la última visita del estudio.

4.3.3. Variable de seguridad

Se toma como variable de seguridad el número, tipo y severidad de todos los efectos adversos que aparecen durante el estudio, relacionados o no con la ingesta del producto probiótico.

4.4. ÍNDICES DE GRAVEDAD

En todas las evaluaciones, profesionales con experiencia en acné han llevado a cabo las mediciones de la gravedad utilizando las escalas AGSS y GAGS.

4.4.1. AGSS

En noviembre de 2002, el Comité Asesor de Medicamentos Dermatológicos y Oftálmicos (DODAC) de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) respaldó la AGSS, como una herramienta válida para evaluar la gravedad en los ensayos clínicos relacionados con el acné vulgar (220).

Esta escala proporciona una evaluación global de la gravedad del acné, utilizando seis categorías: "Limpio", "Prácticamente limpio", "Leve", "Moderado", "Grave" y "Muy Grave". La clasificación se lleva a cabo a criterio del investigador, teniendo que cuenta el número y gravedad de las lesiones observadas.

Tabla 4.- Escala AGSS

SEVERIDAD		DESCRIPCIÓN
0	Limpio	Piel normal y clara sin evidencia de acné
1	Prácticamente limpio	Existen algunas lesiones no inflamatorias, con pápulas poco frecuentes y no inflamadas
2	Leve	Pocas lesiones inflamatorias (sin lesiones nódulo-quísticas)
3	Moderado	Predominan las lesiones no inflamatorias, pero aparecen múltiples lesiones inflamatorias (puede haber lesiones nódulo-quísticas)
4	Grave	Predominan las lesiones inflamatorias (puede haber lesiones nódulo-quísticas)
5	Muy grave	Predominan las lesiones altamente inflamatorias (múltiples lesiones nódulo-quísticas)

4.4.2. GAGS

El GAGS es una escala de gravedad numérica que fue propuesta por Doshi y su equipo en Boston, Estados Unidos, en 1997. Se basa en la distribución de lesiones, teniendo en cuenta la gravedad de las mismas, y abarca seis áreas en la cara, el tórax anterior y la parte superior del tórax posterior (221).

Esta variable numérica evalúa la severidad del acné en seis zonas, a cada una de las cuales se les aplica un factor según su extensión: nariz 1, barbilla 1, frente 2, mejilla izquierda 2 y derecha 2, y torso (tórax anterior o posterior) 3. Se otorga un grado de severidad entre 0 y 4 a cada una de estas zonas: 0-Ausencia, 1-Comedones, 2-Pápulas, 3-Pústulas, y 4-Nódulos.

Tabla 5.- Escala GAGS

	Severidad (0 - 4)	Factor	Resultado
Severidad 0 = Ausencia 1 = Comedones 2 = Pápulas 3 = Pústulas 4 = Nódulos	Nariz	× 1 =	
	Barbilla	× 1 =	
	Frente	× 2 =	
	Mejilla derecha	× 2 =	
	Mejilla izquierda	× 2 =	
	Torso	× 3 =	
		TOTAL	

La puntuación total se calcula con el sumatorio del factor de cada una de las zonas por su severidad. La fórmula para calcular la puntuación total es la siguiente:

$$GAGS = [Nariz(1) \times S] + [Barbilla(1) \times S] + [Frente(2) \times S] + [M. Derecha(2) \times S] + [M. Izquierda(2) \times S] + [Torso(3) \times S]$$

Esta puntuación total puede ir desde los 0 a los 44 puntos, siendo 0 la mejor puntuación posible, es decir, sin signos de acné, y 44 la más grave.

Tabla 6.- Niveles de severidad en la escala GAGS según la puntuación total

0	Limpio
1-18	Leve
19-30	Moderado
31-38	Grave
>38	Muy grave

A diferencia del complicado recuento de lesiones, el GAGS ofrece un sistema numérico sencillo y práctico en entornos clínicos. Además, considera tanto lesiones inflamatorias como no inflamatorias, no requiere registros fotográficos del paciente y no necesita equipos especiales (221).

4.5. TRATAMIENTOS UTILIZADOS DURANTE EL ESTUDIO

El producto de tratamiento del estudio consiste en una preparación liofilizada que combina el probiótico *L. rhamnosus* (CECT 30031) y la cianobacteria *Arthrospira platensis* (BEA_IDA_0074B) con una concentración de 1×10^9 unidades formadoras de colonias por dosis diaria. Esta mezcla se formula con maltodextrina como vehículo y se administra en cápsulas de hidroxipropil metilcelulosa, con una dosis de una cápsula al día. La seguridad de ambas bacterias está respaldada por su inclusión en la Lista de Presunción Cualificada de Seguridad (QPS) de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). Como producto de comparación se ha utilizado un placebo con la misma apariencia que el producto activo del estudio. El placebo está compuesto por maltodextrina en una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa sin incluir la mezcla de probióticos. La dosis de placebo es la misma que la dosis del producto activo, una cápsula al día durante 12 semanas. Ambos, probiótico y placebo, se suministran en botellas Activ-Vial™

(Aptar CSP Technologies, Francia), que se deben almacenar en un lugar fresco y seco protegido de la luz solar, con temperaturas inferiores a 25°C.

La elección de la cepa específica de *L. rhamnosus* se basa en estudios in vitro inéditos (solicitud de patente N° US2024/0033308A1, [https://patents.google.com/patent/US20240033308A1/en?q=\(ACNE\)&assignee=BIONOU+RESEARCH&oq=+ACNE+BIONOU+RESEARCH](https://patents.google.com/patent/US20240033308A1/en?q=(ACNE)&assignee=BIONOU+RESEARCH&oq=+ACNE+BIONOU+RESEARCH)), así como en los beneficios reportados de otras cepas de *L. rhamnosus*, que incluyen mejoras en la permeabilidad intestinal y la disbiosis intestinal, y mejoras en el equilibrio entre linfocitos Th17 y Treg junto con la reducción de citoquinas proinflamatorias (222-225).

La selección de *Arthrospira platensis* BEA_IDA_0074B se debe a las propiedades de esta cepa específica para producir una gran cantidad de ciano-ficocianina en comparación con otras cepas de *Arthrospira platensis* (datos no publicados con solicitud de patente N° US2024/0033308A1, [https://patents.google.com/patent/US20240033308A1/en?q=\(ACNE\)&assignee=BIONOU+RESEARCH&oq=+ACNE+BIONOU+RESEARCH](https://patents.google.com/patent/US20240033308A1/en?q=(ACNE)&assignee=BIONOU+RESEARCH&oq=+ACNE+BIONOU+RESEARCH)) y debido a su valiosa fuente de proteína. Las propiedades beneficiosas de la ciano-ficocianina para la piel incluyen actividad antimicrobiana contra *C. acnes* y efectos antiinflamatorios (226, 227).

Para el resto del tratamiento, los investigadores han de seguir las pautas de la guía clínica para el manejo de casos de acné vulgar leve y moderado de la Academia Europea de Dermatología y Venereología (228) y, además, no deben realizar modificaciones en los tratamientos durante las 12 semanas del período de intervención.

4.5.1. Medidas para valorar el cumplimiento terapéutico

Los investigadores se responsabilizan de asegurar la coherencia entre las pautas de tratamiento aplicadas y el diseño del estudio previamente establecido. Con ese objetivo se pide al paciente que devuelva en cada visita los envases de medicación en sus respectivas cajas y se registra en el CRD la cantidad de medicación sobrante. Estos envases son sustituidos por otros nuevos, posibilitando así la vigilancia del uso y la adherencia al tratamiento suministrado.

4.6. SEGURIDAD

Se registran y analizan todos los acontecimientos adversos que sean reportados a lo largo del estudio clínico, permitiendo así una evaluación exhaustiva de la seguridad del tratamiento.

Se considera acontecimiento adverso cualquier suceso médico que ocurra a un participante de la investigación clínica que haya recibido el tratamiento a estudio, aunque no exista una conexión necesaria de causa y efecto con dicho tratamiento.

4.6.1. Detección y documentación de acontecimientos adversos

Los investigadores que participan en el estudio clínico asumen la responsabilidad de evaluar y registrar cada uno de los eventos adversos comunicados por los participantes. En las hojas específicas de recopilación de datos de cada participante se detalla la naturaleza del evento, su duración y gravedad y se determina si existe alguna relación con el producto en estudio. Además, se proporcionan detalles sobre cualquier tratamiento que haya necesitado en el proceso.

Una vez que se documenta un evento adverso, se continúa monitoreando al paciente hasta que los síntomas se reducen, se estabilizan o desaparecen.

4.6.2. Valoración de causalidad

La evaluación de la causalidad o relación con el tratamiento se lleva a cabo utilizando las siguientes categorías (229):

- Definitiva: El evento adverso sigue una secuencia temporal lógica desde la administración del fármaco, presenta un patrón de respuesta conocido y no puede explicarse razonablemente por otros factores. Además, cumple con uno o más de los siguientes criterios:
 - a) Se manifiesta después de la administración del fármaco.
 - b) Mejora al suspender la administración del fármaco.
 - c) Vuelve a aparecer al reintroducir el fármaco.

- Probable: El evento adverso sigue una secuencia temporal lógica desde la administración del fármaco y presenta un patrón de respuesta conocido, sin una explicación razonable por otros factores.
- Posible: El evento adverso sigue una secuencia temporal lógica desde la administración del fármaco y/o presenta un patrón de respuesta conocido del fármaco en estudio, aunque podría ser provocado por otros factores.
- Improbable: Es más probable que el evento adverso sea causado por otros factores y no sigue un patrón de respuesta conocido del fármaco en estudio.
- No relacionado: El evento adverso está claramente vinculado a otros factores y no guarda relación con el tratamiento administrado.

4.6.3. Procedimientos para la notificación de acontecimientos graves

Cualquier evento adverso grave debe ser comunicado al promotor del estudio dentro de las 24 horas posteriores a su identificación por parte del investigador. Según el Real Decreto 223/2004 de ensayos clínicos, es responsabilidad del promotor informar a la Agencia Española del Medicamento sobre los eventos adversos graves ocurridos (230). El decreto define un evento grave como aquel que resulta en la muerte del participante, pone en peligro su vida, requiere su hospitalización, provoca una discapacidad significativa o permanente, una anomalía congénita o defecto de nacimiento, o una sobredosis (accidental o intencional) o produce cualquier otra situación con consecuencias médicamente significativas.

4.7. PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

4.7.1. Contenido de las visitas

El estudio se estructura en 4 visitas presenciales donde se realizan los diferentes procedimientos para medir los resultados: una visita inicial y a las 4, 8 y 12 semanas después de comenzar el tratamiento.

A continuación, se detalla el contenido y las acciones a realizar en cada visita, siguiendo el protocolo preestablecido de antemano.

4.7.1.1. *Primera visita o inicial (semana 0)*

La primera visita se desarrolla siguiendo las siguientes pautas:

1. Se informa del estudio a todos aquellos pacientes diagnosticados con acné que acuden a la consulta. Si el paciente se muestra interesado, se le da información detallada sobre el estudio y las implicaciones de su participación a fin de que pueda firmar el consentimiento informado, si lo desea.
2. Una vez firmado, un facultativo formado para el estudio realiza la entrevista inicial donde se comprueba que el paciente cumple con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y cumplimenta su historia clínica.
3. El investigador procede a asignar al paciente el siguiente número de participante en el estudio y, según una lista de aleatorización previamente elaborada, se le asigna el tratamiento que va a recibir durante el estudio.
4. Una vez llegados a este punto, el investigador valora la severidad y los síntomas del acné según las escalas AGSS y GASS y realiza un conteo de lesiones de acné, tanto inflamatorias como no inflamatorias.
5. A continuación, el paciente también realiza un cuestionario subjetivo para valorar el impacto en la calidad de vida a causa de la enfermedad (ANEXO 4).
6. Así mismo, aunque no constituye el propósito central de esta tesis, se recoge una muestra no invasiva de la microbiota cutánea con el fin de posibilitar investigaciones futuras sobre este tema.
7. Antes de finalizar, al paciente se le entrega y explica una serie de recomendaciones dietéticas a seguir (ANEXO 5) (231) y se le instruye para que realice un registro dietético en su domicilio, para el cual se le entrega un modelo (ANEXO 6).

8. Por último, al paciente se le entrega el tratamiento con el código asignado, suficiente para la siguiente visita programada.

4.7.1.2. *Visitas 2 y 3 (semana 4 y 8)*

En estas visitas, además de valorar los síntomas de la enfermedad con las escalas ya mencionadas, el investigador registra en el CRD los acontecimientos adversos reportados por el paciente y si ha sido necesario prescribir tratamiento antibiótico para reducir los síntomas del acné. El paciente también realiza el cuestionario subjetivo sobre el impacto en la calidad de vida, se anotan las cápsulas devueltas y se le entrega el nuevo tratamiento con el mismo código.

4.7.1.3. *Visita 4 o final (semana 12)*

Se realizan las mismas acciones que en las visitas intermedias, evaluando la severidad de la enfermedad, clínica y subjetiva del paciente, y se recogen las cápsulas sobrantes y los acontecimientos adversos que reporte el paciente. En adición, al igual que en la visita 1, se recoge una nueva muestra no invasiva de microbiota cutánea.

A modo de resumen, en la Tabla 7 se especifican las acciones a realizar y las variables a recoger en cada una de las visitas:

Tabla 7.- Acciones a realizar y variables a recoger durante las visitas

VISITA	V1	V2	V3	V4
SEMANA	0	4	8	12
Hoja de información	X			
Firma del consentimiento informado	X			
Criterios de inclusión y exclusión	X			
Aleatorización	X			
Historia clínica del paciente	X			
Entrega tratamiento	X	X	X	
Muestra de microbiota cutánea	X			X
AGSS	X	X	X	X
GAGS	X	X	X	X

Nº de lesiones de acné	X	X	X	X
Evaluación subjetiva del paciente	X	X	X	X
Necesidad de uso de antibióticos		X	X	X
Acontecimientos adversos		X	X	X
Adherencia al tratamiento		X	X	X

V1: primera visita

V2: segunda visita

V3: tercera visita

V4: cuarta visita

4.8. SISTEMA DE CONTROL DE CALIDAD DEL ESTUDIO

Antes de dar inicio al estudio clínico en cada centro involucrado, se ha llevado a cabo una visita inicial de apertura. Durante esta visita, el encargado de la monitorización ha proporcionado una explicación detallada a los investigadores sobre el procedimiento a seguir. También se han revisado minuciosamente todos los documentos relevantes a utilizar a lo largo del estudio, como el Protocolo, el Manual del Investigador y los CRD.

Para verificar la correcta ejecución de los procedimientos y la recopilación de datos durante el estudio, el encargado de la monitorización ha realizado visitas regulares en las que ha revisado los CRD y los ha comparado con los historiales clínicos de los pacientes. Cualquier incidencia que haya requerido corrección ha sido comunicada a los investigadores al término de cada visita de monitorización. En total, a lo largo de todo el periodo de estudio, se han llevado a cabo nueve visitas de monitorización, incluida la visita de cierre, en la cual se han aclarado y recopilado todos los datos necesarios.

Una vez finalizado el estudio, los CRD han sido recogidos por el promotor del estudio clínico y serán archivados durante 25 años, tiempo estipulado por la legislación vigente.

4.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha calculado que se necesita un tamaño muestral de 40 pacientes para cada grupo de tratamiento a fin de identificar como estadísticamente significativa una

diferencia superior al 27% de pacientes con mejoría clínica de al menos una categoría de menor gravedad en AGSS (variable primaria). Esto se ha hecho aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en una prueba unilateral. Además, se anticipa una tasa de abandono del 10%.

En cuanto al análisis de datos, se adopta un enfoque por intención de tratamiento. Las variables cuantitativas se describen mediante la media y el intervalo de confianza del 95%, mientras que las variables categóricas se expresan como el total y la proporción de casos. Para el análisis de variables categóricas, se aplica una regresión logística. Además, se utiliza un modelo lineal de efectos mixtos para analizar variables continuas. Cada uno de estos modelos se ajusta considerando el valor inicial de la variable (es decir, "número total de lesiones" al inicio), el sexo y la categoría inicial de AGSS de los pacientes. Se incorpora un término de efecto aleatorio por paciente para tener en cuenta las mediciones repetidas. La significancia estadística se define como $p < 0.05$.

V – RESULTADOS

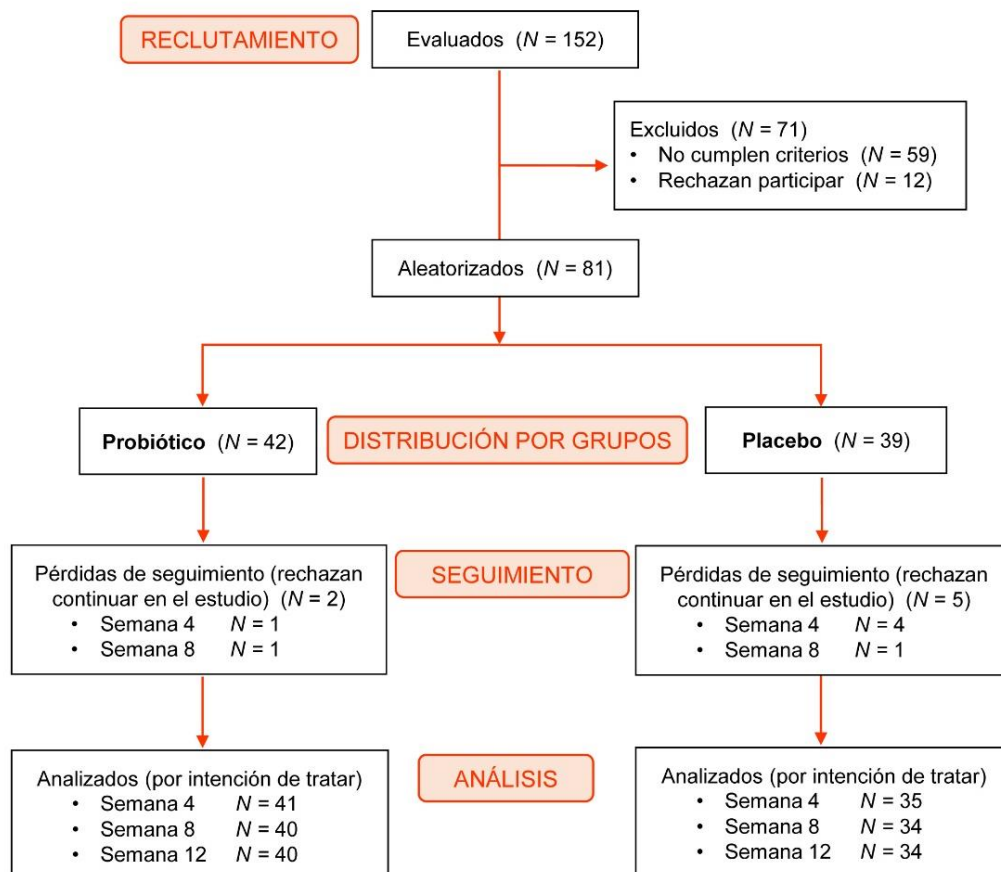
V - RESULTADOS

5.1. PARTICIPANTES DEL ESTUDIO

5.1.1. Diagrama CONSORT

La información de los sujetos evaluados para elegibilidad, los aleatorizados y finalmente los casos analizados se incluyen en el diagrama CONSORT (Figura 8).

Figura 4.- Diagrama CONSORT



A lo largo del desarrollo del estudio, se ha sometido a evaluación a un total de 152 pacientes con el objetivo de incorporar a los 81 participantes que cumplen con los criterios establecidos de inclusión y exclusión. La mayoría de aquellos que no se han incluido ha sido por no cumplir dichos criterios.

Los 81 pacientes seleccionados han sido asignados aleatoriamente a dos grupos de intervención, con 42 en el grupo que recibe probióticos y 39 en el grupo placebo. Solamente dos pacientes del grupo tratado con probióticos han abandonado el estudio, uno en la semana 4 y otro en la semana 8. En el grupo de tratamiento con placebo, 5 pacientes han abandonado el estudio, cuatro de ellos en la semana 4 y uno en la semana 8. Todos estos abandonos han sido voluntarios y debidos a decisión de los participantes de no continuar con su participación.

De la totalidad de pacientes, 74 han completado todas las visitas y han sido sometidos a análisis para obtener los resultados que se presentan en esta sección de la tesis.

5.1.2. Datos basales

Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio en cada uno de los grupos de intervención se muestran en la Tabla 8. Las variables numéricas se expresan mediante la media y su intervalo de confianza, mientras que las variables categóricas se describen mediante el total y la proporción de casos.

Tabla 8.- Datos basales

	PLACEBO	PROBIÓTICO
	N = 39	N = 42
Sexo (femenino); N (%)	24 (61.54 %)	32 (76.19 %)
Edad (años); M [CI]	18.03 [16.32 to 19.74]	20.13 [18.56 to 21.70]
Peso (kg); M [CI]	59.55 [56.27 to 62.82]	63.66 [58.72 to 68.61]
Talla (cm); M [CI]	165.12 [162.14 to 168.10]	167.54 [164.64 to 170.43]
Fumadores ; N (%)	2 (5.13 %)	7 (16.67 %)
Alergias ; N (%)	2 (5.13 %)	1 (2.38 %)
AGSS ;		

Leve; N (%)	18 (46.15 %)	24 (57.14 %)
Moderado-Severo; N (%)	21 (53.85 %)	18 (42.86 %)
Lesiones totales; M [CI]	90.72 [74.08 to 107.35]	90.57 [73.73 to 107.41]
L. no inflamatorias; M [CI]	62.18 [49.33 to 75.03]	69.21 [54.80 to 83.63]
L. inflamatorias; M [CI]	28.54 [21.02 to 36.05]	21.36 [16.83 to 25.88]
GAGS; M [CI]	19.54 [17.70 to 21.37]	19.02[17.57 to 20.48]
Impresión subjetiva; M [CI]	10.85 [9.05 a 12.64]	15.38 [13.36 a 17.40]

N: número

M: media

CI: intervalo de confianza

L. no inflamatorias: Lesiones no inflamatorias

L. inflamatorias: Lesiones inflamatorias

Se ha observado una disparidad no estadísticamente significativa en términos de sexo y AGSS inicial entre los grupos, por lo que el análisis se ha realizado ajustando estas variables al valor inicial de la propia variable, al sexo y la categoría inicial de AGSS de los pacientes.

5.2. RESULTADOS

5.2.1. Variable primaria del estudio: AGSS

La variable primaria evalúa la eficacia del tratamiento al comparar, entre el grupo de tratamiento con probióticos y el grupo de placebo, la cantidad y el porcentaje de pacientes que han mostrado mejoría en la categoría de gravedad del AGSS a las 4, 8 y 12 semanas. Esta mejoría se define como el cambio a, al menos, una categoría de menor gravedad, como por ejemplo de "moderada" a "leve", de "leve" a "casi limpia" o de "casi limpia" a "limpia".

La Tabla 9 muestra el número y porcentaje de pacientes en cada categoría del AGSS para los dos grupos de intervención en cada visita del estudio.

Tabla 9.- Evolución del AGSS para los dos grupos de investigación

Visita (semana)	Categoría AGSS	PLACEBO	PROBIÓTICO
V1 (semana 0)	0 - Limpio	-	-
	1 - Prácticamente limpio	-	-
	2 - Leve	18 (46.15%)	24 (57.14%)
	3 - Moderado	21 (53.85%)	18 (42.86%)
V2 (semana 4)	0 - Limpio	-	-
	1 - Prácticamente limpio	1 (2.86%)	3 (7.32%)
	2 - Leve	16 (45.71 %)	27 (65.85 %)
	3 - Moderado	18 (51.43 %)	11 (26.83 %)
V3 (semana 8)	0 - Limpio	-	1 (2.50 %)
	1 - Prácticamente limpio	3 (9.09 %)	6 (15.00 %)
	2 - Leve	15 (45.45 %)	23 (57.50 %)
	3 - Moderado	15 (45.45 %)	10 (25.00 %)
V4 (semana 12)	0 - Limpio	-	1 (2.50 %)
	1 - Prácticamente limpio	2 (5.88 %)	8 (20.00 %)
	2 - Leve	20 (58.82 %)	24 (60.00 %)
	3 - Moderado	12 (35.29 %)	7 (17.50 %)

De los datos recogidos en la segunda visita (semana 4), se ha observado una mejoría en 11 de los 41 pacientes pertenecientes al grupo de tratamiento con probiótico. En contraste, en el grupo que ha recibido el placebo, solo 5 de los 35 pacientes han mostrado mejoría en el mismo período. La diferencia entre ambos grupos en este punto no es estadísticamente significativa ($p=0.10$).

Tabla 10.- Pacientes que alcanzan la mejoría en el AGSS en V2

Tratamiento	Pacientes con mejoría en V2		Total	Porcentaje
	Sí	No		
Probiótico	11	30	41	26.83%
Placebo	5	30	35	14.29%
Total	16	60	76	

En la tercera visita de evaluación (semana 8), se ha evidenciado una mejoría en 16 de los 40 pacientes que forman parte del grupo de tratamiento con probiótico. En contraste, en el grupo de control, 9 de los 34 pacientes han mostrado mejoría. La diferencia entre ambos grupos en este punto no es estadísticamente significativa ($p=0.10$).

Tabla 11.- Pacientes que alcanzan la mejoría en el AGSS en V3

Tratamiento	Pacientes con mejoría en V3		Total	Porcentaje
	Sí	No		
Probiótico	16	24	40	40%
Placebo	9	25	34	26.47%
Total	25	49	74	

Al finalizar el estudio (semana 12) los datos del análisis de la variable principal de eficacia muestran un número mayor de casos con mejora en el grupo probiótico al comparar con el grupo placebo, siendo esta diferencia clínicamente relevante y estadísticamente significativa: 10 de 34 pacientes (29,41 %) en el grupo placebo Vs 20 de 40 pacientes (50,00 %) en el grupo probiótico; ($p=0,03$).

Tabla 12.- Pacientes que alcanzan la mejoría en el AGSS en V4

Tratamiento	Pacientes con mejoría en V4		Total	Porcentaje
	Sí	No		
Probiótico	20	20	40	50%
Placebo	10	24	34	29.41%
Total	30	44	74	

La Tabla 13 muestra las diferencias intragrupo en cada una de las visitas respecto a la visita basal ($Vx - V1$), así como la significancia estadística de la diferencia entre grupos (Probiótico - Placebo) también en cada una de las visitas.

Tabla 13.- Pacientes que alcanzan la mejoría en el AGSS en cada visita

Visita	PLACEBO	PROBIÓTICO	<i>p</i>
V2-V1 (semana 4 – semana 0)	5 de 35 (14.29 %)	11 de 41 (26.83 %)	0.10
V3-V1 (semana 8 – semana 0)	9 de 34 (26.47 %)	16 de 40 (40 %)	0.10
V4-V1 (semana 12 – semana 0)	10 de 34 (29.41 %)	20 de 40 (50.00 %)	0.03

Las Figuras 8 y 9 muestran la evolución en el número y porcentaje de pacientes con mejora, empeoramiento o sin cambios en el AGSS en cada una de las visitas del estudio.

Figura 5.- Evolución en la escala AGSS a lo largo del estudio

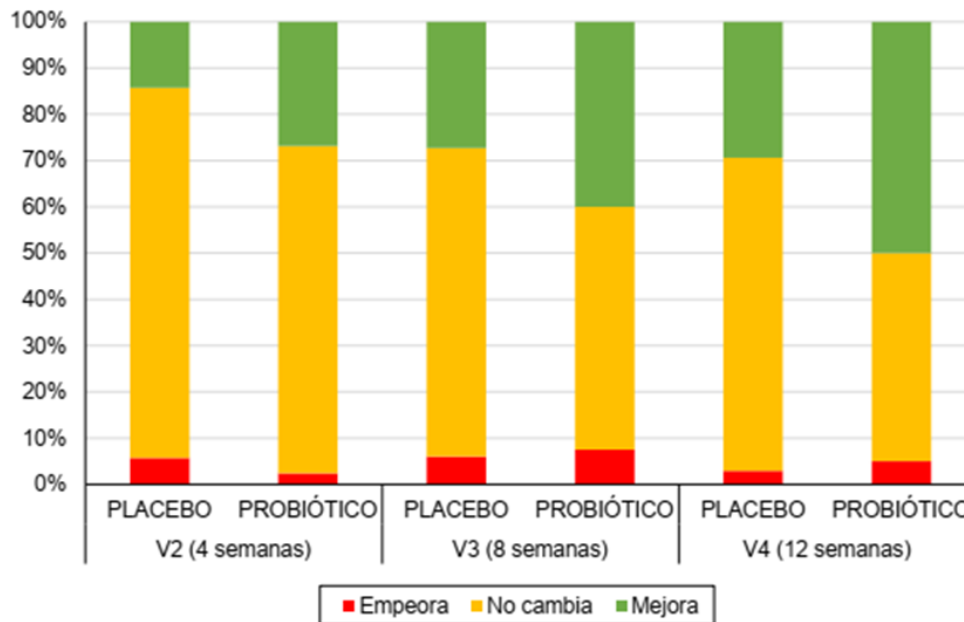
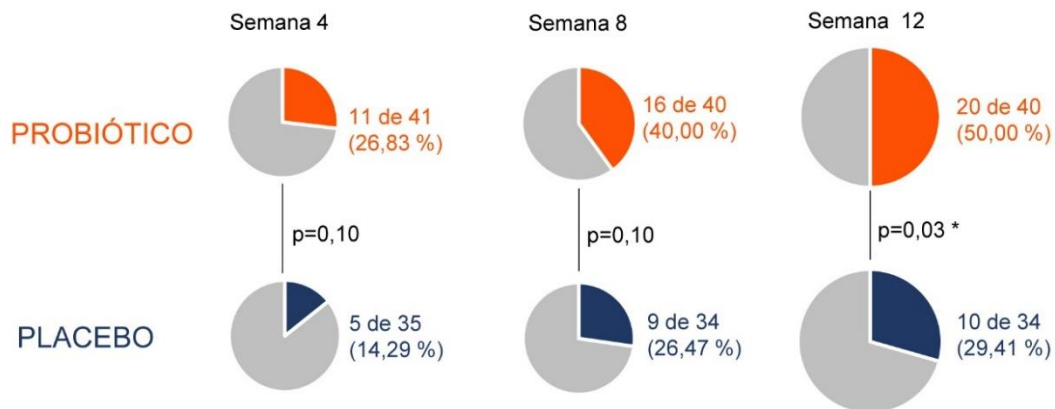


Figura 6.- Evolución en la escala AGSS y significancia estadística a lo largo del estudio



En resumen, ya a partir de la cuarta semana de tratamiento se ha observado una proporción más elevada de pacientes con respuesta clínica según el AGSS en el grupo que ha recibido probióticos en comparación con el grupo placebo. Esta disparidad muestra significancia estadística al finalizar el estudio después de 12 semanas de intervención.

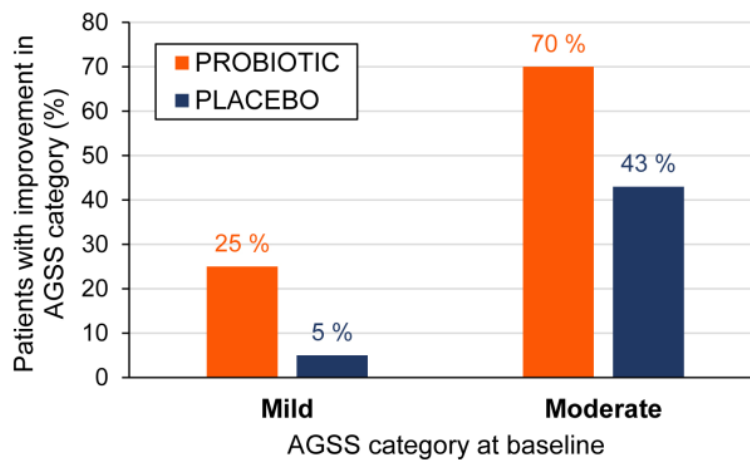
Una vez finalizado el estudio y suspendido el tratamiento, un análisis post-hoc de los datos (Tabla 9), revela que el 22,50% de los participantes en el grupo con tratamiento probiótico (9 de 40) alcanza las categorías menos graves (0 - Limpio y 1 - Prácticamente limpio). En contraste, en el grupo placebo, este logro se observa en solo el 5,88% de los pacientes (2 de 34).

Por otro lado, el análisis por separado de los pacientes clasificados como leves y los clasificados como moderados en el momento de la inclusión, muestra una mayor tasa de respuesta en el grupo probiótico en ambas categorías. El beneficio que aporta el tratamiento probiótico en los casos leves es un 20% superior al observado en el grupo placebo, mientras que en los casos moderados la diferencia entre grupos es del 27%, también a favor del grupo probiótico.

Tabla 14.- Pacientes que responden al tratamiento al final del estudio según la categoría inicial de AGSS

Categoría AGSS en V1	PLACEBO	PROBIÓTICO
2 - Leve	1 de 18 (5%)	6 de 24 (25%)
3 - Moderado	9 de 21 (43%)	14 de 18 (70%)

Figura 7.- Respuesta al tratamiento al final del estudio según la categoría inicial de AGSS



5.2.2. Variables secundarias

5.2.2.1. Lesiones de acné totales, no inflamatorias e inflamatorias

El análisis del número de lesiones de acné se ha realizado comparando los cambios entre el inicio y el final del estudio en cada grupo de intervención para las lesiones totales, inflamatorias y no inflamatorias.

En el caso de las lesiones totales, la Tabla 15 recoge los valores medios y los intervalos de confianza en cada una de las visitas del estudio para ambos grupos.

Tabla 15.- Número de lesiones totales en cada grupo y cada visita

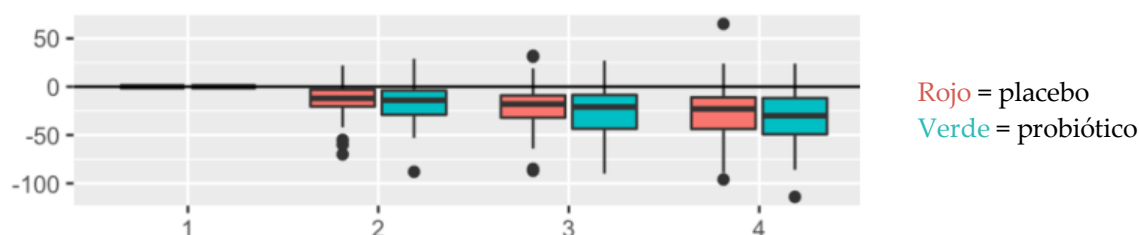
Visita (semana)	PLACEBO	PROBIÓTICO
V1 (semana 0)	90.72 [74.08 a 107.35]	90.57 [73.73 a 107.41]
V2 (semana 4)	75.26 [59.40 a 91.11]	76.20 [61.31 a 91.08]
V3 (semana 8)	69.27 [53.64 a 84.90]	68.60 [53.74 a 83.46]
V4 (semana 12)	66.68 [51.90 a 81.45]	60.67 [46.64 a 74.71]

Analizando estos datos mediante el modelo de regresión lineal mixto ajustado al valor basal de la variable, el sexo y el valor basal de la variable principal AGSS, se obtienen los resultados recogidos en la Tabla 16. Esta tabla muestra las diferencias intragrupo en cada una de las visitas respecto a la visita basal ($V_x - V_1$), así como la diferencia entre grupos (Probiótico - Placebo) también en cada una de las visitas. Los resultados de este análisis muestran una reducción clínicamente relevante al final del estudio pero que no alcanza la significación estadística ($p=0.06$). En la Figura 11 se reflejan estos datos.

Tabla 16.- Diferencia de lesiones totales en cada visita y entre ambos grupos de tratamiento

Visita (semana)	PLACEBO		PROBIÓTICO		ENTRE GRUPOS	
	IC	p	IC	p	IC	p
V2-V1 (sem.4 – sem.0)	-8.93 [-18.77 a 0.90]	0.08	-11.97 [-20.34 a -3.61]	<0.01	-3.04 [-13.05 a 6.97]	0.55
V3-V1 (sem.8 – sem.0)	-14.24 [-24.20 a -4.27]	0.01	-20.01 [-28.43 a -11.60]	<0.01	-5.78 [-15.90 a 4.34]	0.26
V4-V1 (sem.12 – sem.0)	-18.31 [-28.21 a -8.41]	<0.01	-27.94 [-36.35 a -19.53]	<0.01	-9.63 [-19.71 a 0.45]	0.06

Figura 8.- Evolución de las lesiones totales a lo largo del estudio



En cuanto a las lesiones no inflamatorias, la Tabla 17 recoge los valores medios y los intervalos de confianza en cada una de las visitas del estudio para ambos grupos.

Tabla 17.- Número de lesiones no inflamatorias en cada grupo y cada visita

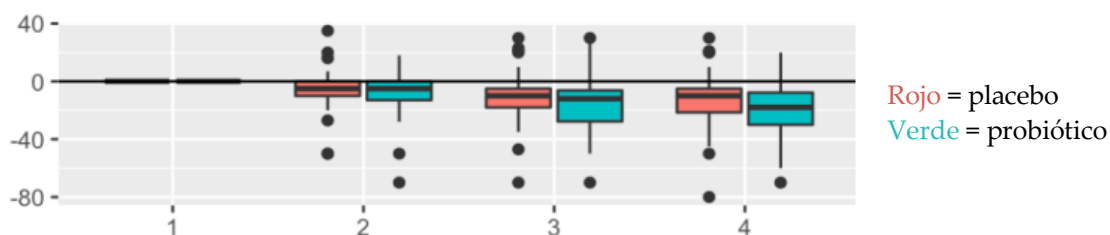
Visita (semana)	PLACEBO	PROBIÓTICO
V1 (semana 0)	62.18 [49.33 a 75.03]	69.21 [54.80 a 83.63]
V2 (semana 4)	53.74 [42.04 a 65.45]	60.93 [48.30 a 73.55]
V3 (semana 8)	49.09 [37.74 a 60.45]	55.62 [42.95 a 68.30]
V4 (semana 12)	48.59 [37.11 a 60.06]	50.48 [38.41 a 62.54]

Los resultados del análisis de estos datos se han obtenido de la misma manera y se presentan en la Tabla 18 y la Figura 12. En este caso, la diferencia entre grupos al final del estudio es clínicamente relevante y estadísticamente significativa ($p=0.03$).

Tabla 18.- Diferencia en el número de lesiones no inflamatorias en cada visita y diferencia entre ambos grupos de tratamiento

Visita (semana)	PLACEBO		PROBIÓTICO		ENTRE GRUPOS	
	IC	p	IC	p	IC	p
V2-V1 (sem.4 – sem.0)	-4.97 [-11.81 a 1.87]	0.15	-7.71 [-13.46 a -1.96]	<0.01	-2.74 [-10.00 a 4.53]	0.46
V3-V1 (sem.8 – sem.0)	-8.05 [-14.97 a -1.12]	0.02	-13.45 [-19.23 a -7.67]	<0.01	-5.40 [-12.74 a 1.94]	0.15
V4-V1 (sem.12 – sem.0)	-10.54 [-17.43 a -3.66]	<0.01	-18.60 [-24.38 a -12.82]	<0.01	-8.06 [-15.37 a -0.74]	0.03

Figura 9.- Evolución de las lesiones no inflamatorias a lo largo de las visitas



Para las lesiones inflamatorias los valores medios y los intervalos de confianza por visita quedan recogidos en la Tabla 19.

Tabla 19.- Número de lesiones inflamatorias en cada grupo y cada visita

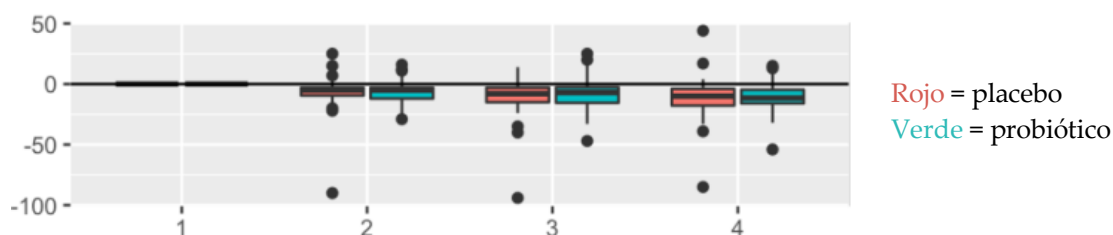
Visita (semana)	PLACEBO	PROBIÓTICO
V1 (semana 0)	28.54 [21.02 a 36.05]	21.36 [16.83 a 25.88]
V2 (semana 4)	21.51 [14.86 a 28.17]	15.27 [11.43 a 19.11]
V3 (semana 8)	20.18 [13.38 a 26.98]	12.97 [9.23 a 16.72]
V4 (semana 12)	18.09 [12.09 a 24.09]	10.20 [6.92 a 13.48]

La Tabla 20 recoge los resultados del análisis de estos datos. En este caso, las lesiones inflamatorias del acné muestran una mayor reducción en el grupo probiótico, aunque al final del estudio la diferencia entre grupos no alcanza la significación estadística ($p = 0,40$).

Tabla 20.- Diferencia en el número de lesiones inflamatorias en cada visita y diferencia entre ambos grupos de tratamiento

Visita (semana)	PLACEBO		PROBIÓTICO		ENTRE GRUPOS	
	IC	p	IC	p	IC	p
V2-V1 (sem.4 – sem.0)	-10.07 [-16.43 a -3.71]	<0.01	-11.29 [-17.32 a -5.26]	<0.01	-1.22 [-7.12 a 4.67]	0.68
V3-V1 (sem.8 – sem.0)	-12.22 [-18.63 a -5.82]	<0.01	-13.63 [-19.70 a -7.57]	<0.01	-1.41 [-7.36 a 4.55]	0.64
V4-V1 (sem.12 – sem.0)	-13.87 [-20.26 a -7.48]	<0.01	-16.41 [-22.47 a -10.35]	<0.01	-2.54 [-8.47 a 3.40]	0.40

Figura 10.- Evolución de las lesiones inflamatorias a lo largo de las visitas



La Tabla 21 resume el análisis de datos de la diferencia en el número de lesiones de acné totales, no inflamatorias e inflamatorias entre la visita inicial y la final. Los datos se presentan como la media, los intervalos de confianza del 95% y el p-valor.

Tabla 21.- Diferencia entre visita inicial y final en lesiones de acné totales, no inflamatorias e inflamatorias

LESIONES	PLACEBO	PROBIÓTICO	ENTRE GRUPOS	p
Totales	-18.31 [-28.21 a -8.41]	-27.94 [-36.35 a -19.53]	-9.63 [-19.71 a 0.45]	0.06
No inflamatorias	-10.54 [-17.43 a -3.66]	-18.60 [-24.38 a -12.82]	-8.06 [-15.37 a -0.74]	0.03*
Inflamatorias	-13.87 [-20.26 a -7.48]	-16.41 [-22.47 a -10.35]	-2.54 [-8.47 a 3.40]	0.40

En general, a las 12 semanas de intervención se observa una disminución clínicamente relevante en el número total de lesiones de acné y en las lesiones inflamatorias en el grupo probiótico en comparación con el grupo placebo, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa. En cambio, en el caso de las lesiones no inflamatorias, esta diferencia sí alcanza la significancia estadística.

5.2.2.2. GAGS

Esta variable secundaria evalúa la eficacia del tratamiento al comparar, entre ambos grupos, la cantidad y el porcentaje de pacientes que experimentan una mejora de al menos el 30% en la puntuación del índice GAGS a las 4, 8 y 12 semanas de tratamiento.

Los valores medios y los intervalos de confianza de la variable GAGS en cada una de las visitas del estudio para los dos grupos de intervención se muestran en la Tabla 22.

Tabla 22.- Puntuación GAGS en cada visita

Visita (semana)	PLACEBO	PROBIÓTICO
V1 (semana 0)	19.54 [17.70 a 21.37]	19.02 [17.57 a 20.48]
V2 (semana 4)	18.00 [16.15 a 19.85]	16.63 [15.09 a 18.18]
V3 (semana 8)	17.82 [16.00 a 19.63]	15.53 [13.68 a 17.37]
V4 (semana 12)	16.15 [14.38 a 17.91]	14.72 [12.78 a 16.67]

Según se aprecia, al principio la puntuación GAGS es semejante en ambos grupos de tratamiento, pero se evidencia un progreso más notable a lo largo de las visitas en el grupo probiótico en comparación con el grupo placebo. Estas discrepancias se detallan en la Tabla 23, donde se muestran las variaciones dentro de cada grupo en las diferentes visitas con relación al valor inicial (Vx-V1), así como las comparaciones intergrupales de estas discrepancias (Probiótico - Placebo). Estas diferencias en términos de media e intervalo de confianza no adquieren significancia estadística al final del estudio

Tabla 23.- Diferencia en la puntuación GAGS en cada visita y entre ambos grupos de tratamiento

Visita (semana)	PLACEBO		PROBIÓTICO		ENTRE GRUPOS	
	IC	p	IC	p	IC	p
V2-V1 (sem.4 – sem.0)	-1.40 [-3.58 a 0.79]	0.21	-2.42 [-4.30 a -0.54]	0.01	-1.02 [-3.28 a 1.24]	0.38
V3-V1 (sem.8 – sem.0)	-1.91 [-4.12 a 0.29]	<0.01	-3.52 [-5.42 a -1.63]	<0.01	-1.61 [-3.90 a 0.68]	0.17
V4-V1 (sem.12 – sem.0)	-3.38 [-5.58 a -1.18]	<0.01	-4.32 [-6.22 a -2.43]	<0.01	-0.95 [-3.23 a 1.33]	0.42

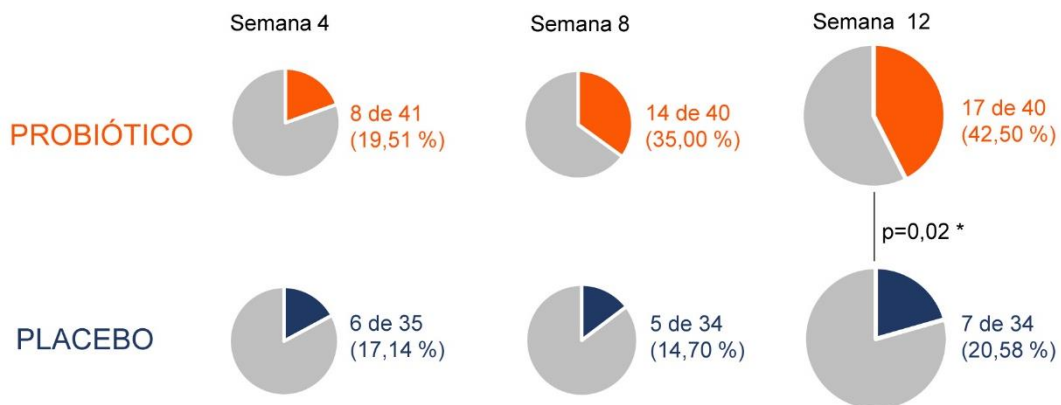
Sin embargo, al comparar entre ambos grupos de tratamiento la cantidad y el porcentaje de pacientes que experimentan una mejoría de al menos el 30% en la puntuación del índice GAGS a las 4, 8 y 12 semanas de tratamiento, sí se encuentran diferencias estadísticamente significativas. La Tabla 24 muestra el número y porcentaje de pacientes que experimentaron esta mejoría en cada una de las visitas

Tabla 24.- Número de pacientes por grupo que experimentan una mejoría de al menos un 30% en el GAGS en cada visita

Tiempo de seguimiento	PLACEBO	PROBIÓTICO
Semana 4	6 de 35 (17.14 %)	8 de 41 (19.51 %)
Semana 8	5 de 34 (14.70 %)	14 de 40 (35.00 %)
Semana 12	7 de 34 (20.58 %)	17 de 40 (42.50 %)

En la visita final el análisis de esta variable muestra un número significativamente mayor de casos de respuesta al final del estudio en el grupo probiótico (17 de 40 pacientes, un 42,50%) en comparación con el grupo placebo (7 de 34 pacientes, un 20,58%). El modelo de regresión logística aplicado establece esta diferencia entre los grupos al final del período de intervención como estadísticamente significativa ($p=0.02$).

Figura 11.- Evolución de la escala GAGS a lo largo de las visitas del estudio



De manera concluyente, se evidencia una respuesta clínica superior basada en el índice GAGS en los pacientes pertenecientes al grupo de probióticos, tal como se ha visto anteriormente en el índice AGSS.

5.2.2.3. *Uso de antibióticos orales y otros tratamientos farmacológicos*

Durante el estudio, quince casos (38.46%) en el grupo placebo y 8 casos (19.05%) en el grupo probiótico han recibido tratamiento con antibióticos orales.

Tabla 25.- *Pacientes que precisaron antibióticos orales durante el estudio*

Tratamiento	Uso de antibióticos orales		Porcentaje
	Sí	No	
Probiótico	8	32	19.05%
Placebo	15	19	38.46%
Total	23	51	

El número medio de días de tratamiento con antibióticos es 61.67 [51.04 - 72.29] en el grupo placebo y 56.00 [49.92 - 62.08] en el grupo probiótico, siendo la diferencia entre grupos no estadísticamente significativa ($p=0.32$). Todos los casos se encontraban dentro de la categoría de moderado (grupo 3) en la escala AGSS e iniciaron el tratamiento antibiótico en la primera visita.

Tabla 26.- *Días de tratamiento con antibióticos*

Días promedio de uso de antibiótico	PLACEBO	PROBIÓTICO	<i>p</i>
- Pacientes con pauta antibiótica	61.67 [51.04 a 72.29]	56.00 [49.92 a 62.08]	0.32
- Todos los pacientes	27.21 [15.52 a 38.89]	11.20 [3.88 a 18.52]	0.02

El número total de dosis diarias de tratamiento antibiótico durante el estudio es de 925 en el grupo placebo y 448 en el grupo probiótico, con un consumo medio de antibióticos entre el total de casos que han completado el estudio de 27.21 [15.52 - 38.89] en el grupo placebo y 11.2 [3.88 - 18.52] en el grupo probiótico ($p=0.02$).

En relación con otros tratamientos farmacológicos para el control del acné, 3 pacientes del grupo probiótico (7.15%) han usado clindamicina tópica según necesidad. Por otro lado, 2 de los 39 pacientes del grupo placebo (5.13%) y 2 de los 42 del grupo probiótico (4.76%) han tomado dosis bajas de 10 mg de isotretinoína oral a lo largo de los 3 meses de estudio.

5.2.2.4. *Percepción y evaluación subjetiva*

Esta variable evalúa la diferencia en la evolución de la percepción subjetiva del paciente respecto a su acné a lo largo del estudio, entre ambos grupos de tratamiento.

Las puntuaciones del cuestionario realizado por los pacientes sobre autopercepción de su acné en cada una de las visitas se muestran en la Tabla 27 en forma de media e intervalo de confianza.

Tabla 27.- Puntuación autopercebida en cada una de las visitas en ambos grupos de tratamiento

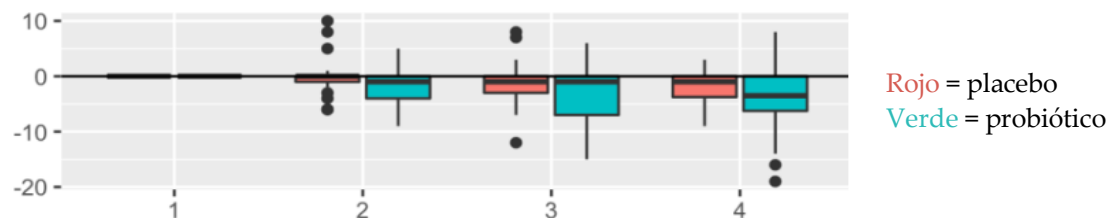
Visita (semana)	PLACEBO	PROBIÓTICO
V1 (semana 0)	10.85 [9.05 a 12.64]	15.38 [13.36 a 17.40]
V2 (semana 4)	10.71 [8.72 a 12.71]	13.59 [11.59 a 15.58]
V3 (semana 8)	9.79 [7.95 a 11.64]	12.25 [10.30 a 14.20]
V4 (semana 12)	9.38 [7.57 a 11.20]	11.40 [9.70 a 13.10]

La Tabla 28 recoge las diferencias intragrupo en cada visita respecto al valor inicial (Vx-V1), así como la diferencia entre los grupos de tratamiento (Probiótico – Placebo). El análisis de estos datos se ha realizado mediante un modelo de regresión lineal mixto ajustado al valor basal de la variable, al sexo y al valor basal de la variable AGSS.

Tabla 28.- Diferencia en la puntuación de la evaluación subjetiva en cada visita y diferencia entre ambos grupos de tratamiento

Visita (semana)	PLACEBO		PROBIÓTICO		ENTRE GRUPOS	
	IC	p	IC	p	IC	p
V2-V1 (sem.4 – sem.0)	-0.38 [-1.91 a 1.14]	0.62	-0.78 [-2.16 a 0.59]	0.26	-0.40 [-2.16 a 1.35]	0.65
V3-V1 (sem.8 – sem.0)	-1.41 [-2.95 a 0.13]	0.07	-1.89 [-3.28 a -0.51]	<0.01	-0.48 [-2.25 a 1.28]	0.59
V4-V1 (sem.12 – sem.0)	-1.82 [-3.36 a -0.28]	0.02	-2.74 [-4.13 a -1.36]	<0.01	-0.92 [-2.69 a 0.85]	0.31

Figura 12.- Diferencia intragrupo y entre grupos de tratamiento a lo largo de las visitas del estudio



El análisis intragrupo muestra una reducción que es estadísticamente significativa en el grupo placebo en la visita 4 (al final del estudio) y estadísticamente significativa en la visita 3 y visita 4 en el grupo probiótico. Sin embargo, al comparar la variación entre grupos de intervención cuando finaliza el estudio, la diferencia es mayor en el grupo probiótico, pero no llega a alcanzar la significación estadística.

5.2.3. Variable de seguridad

Todos los eventos adversos acontecidos durante el estudio han sido anotados y clasificados según el sistema afectado. En la Tabla 29 se reflejan todos ellos teniendo en cuenta la visita en la que se registró.

Tabla 29.- Efectos adversos reportados

	Grupo PLACEBO				Grupo PROBIÓTICO			
	Sem.4	Sem.8	Sem.12	TOTAL	Sem.4	Sem.8	Sem.12	TOTAL
NEUROLÓGICO (cefalea, migraña, vértigo, ansiedad)	5	1	3	9	4	2	0	6
RESPIRATORIO (Infección del tracto superior)	1	0	1	2	0	0	0	0
DIGESTIVO (Cambios en el ritmo intestinal, dolor abdominal, diarrea, reflujo gastroesofágico, náuseas, vómitos)	3	3	2	8	4	0	2	6
MUSCULOESQUELÉTICO (Dolor de espalda, dolor de cuello, contractura)	1	1	2	4	1	0	0	1
DERMATOLÓGICO (Reacción alérgica urticarial, eccema irritativo)	0	1	0	1	2	1	0	3
COVID-19	2	0	0	2	0	0	1	1
OTROS (Dismenorrea, dolor menstrual, insomnio, odinofagia, herpes oral, fiebre, ...)	3	2	1	6	4	3	3	10
TOTAL	15	8	9	32	15	6	6	27

No se han observado diferencias en el número de eventos adversos por grupo de estudio en ningún período de seguimiento (semanas 4, 8 y 12). Todos los casos reportados de eventos adversos han sido categorizados como de gravedad leve. Solamente siete de ellos han sido atribuidos al producto de estudio (3 del grupo probiótico y 4 del grupo placebo) y todos han afectado al sistema digestivo.

5.3. ESTUDIO DE ADHERENCIA

A partir del conteo del número de cápsulas devueltas en cada una de las visitas del estudio, se ha calculado el porcentaje de adherencia al tratamiento. En la Tabla 30 se recoge el porcentaje e intervalo de confianza en ambos grupos en cada una de las visitas, así como el promedio a lo largo de todo el estudio.

Tabla 30.- Adherencia al tratamiento en cada visita

Visita (semana)	PLACEBO	PROBIÓTICO
V1-V2 (sem.0 – sem.4)	94.11 [91.04 a 97.19]	92.60 [89.12 a 96.09]
V2-V3 (sem.4 – sem.8)	92.79 [90.22 a 95.37]	91.69 [88.79 a 94.60]
V3-V4 (sem.8 – sem.12)	93.28 [90.60 a 95.96]	89.34 [81.31 a 93.37]
Total (sem.0 – sem.12)	93.40 [91.60 a 95.20]	91.21 [88.24 a 94.18]

En consecuencia, la tasa de adhesión promedio global durante el estudio supera el 90 % en todas las visitas para ambos grupos de tratamiento, considerándose una notable tasa de cumplimiento por parte de los pacientes.

VI – DISCUSIÓN

VI -DISCUSIÓN

El acné vulgar en la actualidad plantea los siguientes desafíos:

- Es una enfermedad crónica de etiopatogenia muy variada.
- El abordaje terapéutico convencional busca mitigar los brotes y disminuir tanto la cantidad como la gravedad de las lesiones. Sin embargo, conlleva una serie de efectos secundarios, que van desde molestias leves hasta complicaciones más serias, lo que dificulta su aplicación generalizada.
- A pesar de un buen abordaje terapéutico, su cronicidad y los efectos adversos pueden desalentar al paciente con respecto al tratamiento.

Por estas razones, resulta crucial explorar nuevas opciones terapéuticas que aborden dos objetivos básicos: reducir los efectos secundarios y fidelizar al paciente con su tratamiento.

Existen cepas probióticas con propiedades que podrían resultar interesantes en el tratamiento del acné, como: la producción de sustancias antimicrobianas que detienen el desarrollo de *C. acnes* (157, 192-200), la modulación de la respuesta inmunitaria generada (62), la capacidad de disminuir los efectos secundarios de los tratamientos convencionales (205) y la modificación del curso de la enfermedad hacia formas más leves (206-213).

En este trabajo de investigación se evalúa la eficacia y seguridad de un preparado probiótico concreto en pacientes con acné vulgar, con clasificación inicial de leve, moderado o grave, como coadyuvante en su tratamiento habitual.

Este compuesto probiótico consiste en una preparación liofilizada que combina el probiótico *L. rhamnosus* (CECT 30031) y la cianobacteria *Arthrospira platensis* (BEA_IDA_0074B).

En cuanto a la especie *L. rhamnosus*, su selección se basó en resultados de publicaciones previas (datos no publicados con solicitud de patente N° US2024/0033308A1, [https://patents.google.com/patent/US20240033308A1/en?q=\(ACNE\)&assignee=BIONOU+RESEARCH&oq=+ACNE+BIONOU+RESEARCH](https://patents.google.com/patent/US20240033308A1/en?q=(ACNE)&assignee=BIONOU+RESEARCH&oq=+ACNE+BIONOU+RESEARCH)).

Existen muchos estudios in vitro con diferentes cepas de este probiótico, que demuestran su utilidad en el abordaje de los pilares que fundamentan la etiopatogenia del acné.

- En 2019 se publicó un estudio en el que se observó la diferencia en la microbiota intestinal que presentaban ratones con sepsis tratados previamente con *L. rhamnosus* GG o no. Los resultados mostraron que con el tratamiento probiótico previo se conseguía revertir en gran medida la disbiosis intestinal inducida por la sepsis, gracias a la mejora en la permeabilidad intestinal (222).
- Un estudio realizado por Panpetch et al. en 2020, demostró que mediante la administración de *L. rhamnosus* L34 a ratones, se podía mejorar la permeabilidad intestinal, disminuyendo así la endotoxemia y la inflamación sistémica (223).
- Otro estudio de 2020 que utilizó *L. rhamnosus* GG, demostró que es capaz de mantener la homeostasis Th17/Treg al disminuir la proporción de Th17 IL-17+ e incrementar la proporción de Treg CD25+ Foxp3+ a través de la vía de TLR2 (224).
- En 2021 un estudio reveló que las cepas de *L. rhamnosus* GG aliviaron la respuesta inflamatoria causada por una fractura de fémur en ratones, gracias a que disminuía la abundancia relativa de Proteobacteria e incrementaba la de Firmicutes, Actinobacteria y Bacteroidetes, lo que a su vez aumentaba los niveles de IL-10 y reducía los de IL-6, CRP y TNF- α (225).

Además de los estudios in vitro, existe un estudio clínico publicado en el año 2016 por Fabbrocini y colaboradores, que evaluó la efectividad del probiótico oral *L. rhamnosus* SP1 comparándolo con placebo. La duración del tratamiento era de 12 semanas y se observó en el grupo tratado con el probiótico una reducción en la expresión del gen IGF-1, junto con un aumento en el gen FoxO1, experimentando estos pacientes una mejora clínica de su acné (210). Estos hallazgos podrían implicar una activación reducida de los receptores de andrógenos en la piel (209, 53), que es un mecanismo patogénico importante en el acné vulgar, y una mejora de la resistencia a la insulina. También los efectos positivos del probiótico fueron atribuidos a la capacidad de la cepa para restaurar la disbiosis intestinal (210). Sin

embargo, este estudio únicamente incluía 20 pacientes, por lo que para poder evaluar la eficacia y seguridad de este probiótico se precisan estudios más extensos.

La selección de *Arthrospira platensis* BEA_IDA_0074B para el producto a estudio, se debió a las propiedades de esta cepa concreta para producir una gran cantidad de ciano-ficocianina en comparación con otras cepas de *Arthrospira platensis* (datos no publicados con solicitud de patente N° US2024/0033308A1, [https://patents.google.com/patent/US20240033308A1/en?q=\(ACNE\)&assignee=BIONOU+RESEARCH&oq=+ACNE+BIONOU+RESEARCH](https://patents.google.com/patent/US20240033308A1/en?q=(ACNE)&assignee=BIONOU+RESEARCH&oq=+ACNE+BIONOU+RESEARCH)) y debido a su valiosa fuente de proteínas, además de antioxidantes, vitaminas y minerales (232). Los beneficios de la ciano-ficocianina para la piel se manifiestan a través de su actividad antimicrobiana, reduciendo el crecimiento de microorganismos como *C. acnes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*. Además, demuestra efectos antiinflamatorios al inhibir la sobreproducción de óxido nítrico y prostaglandina E(2), suprimiendo la inducción de las enzimas óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y ciclooxigenasa-2 (COX-2). Asimismo, contribuye a la atenuación de la formación de TNF- α y la infiltración de neutrófilos en la piel (226, 227 y 233). Y es por todo ello, que esta cepa es tan interesante para ser testada en un estudio clínico en el abordaje del acné vulgar.

En lo que respecta a la duración del tratamiento estudiado se valoró que en la mayoría de ensayos clínicos previos que involucraban probióticos se había observado una consistente y estadísticamente significativa mejoría en un periodo de tratamiento que oscilaba entre 8 y 12 semanas (207, 210, 212 y 213). Por lo tanto, para este estudio en particular, se optó por llevar a cabo una intervención que se extendiera a lo largo de 12 semanas, en línea con las evidencias obtenidas en investigaciones anteriores.

Los resultados obtenidos respaldan la eficacia de la preparación probiótica, evidenciando una respuesta clínica superior en el grupo de intervención en comparación con el grupo que recibió placebo. Además, el tratamiento fue bien tolerado, presentando escasos efectos secundarios, y los participantes mantuvieron una alta adherencia a lo largo del estudio.

Con el fin de asegurar una evaluación uniforme de la gravedad del acné en este estudio, se optó por utilizar la escala AGSS como la variable principal de severidad, midiendo la intensidad del acné al inicio del tratamiento y después de 4, 8 y 12 semanas mediante esta escala. En 2002, esta escala fue reconocida como una de las opciones aceptables para ensayos clínicos sobre acné vulgar durante las discusiones en la reunión del DODAC de la FDA. Esta decisión se basó en su capacidad para cumplir con la mayoría de los requisitos necesarios para ser considerada una escala global "ideal" de evaluación del acné vulgar. Estos criterios incluyen: (220)

- Ser una escala fácil de usar y práctica con un número limitado de niveles de evaluación, demostrando una alta correlación con los recuentos de lesiones.
- Niveles de evaluación que estén claramente definidos para correlacionarse con precisión con la verdadera imagen clínica del estado del acné, limitando significativamente tanto la variabilidad intraobservador como la interobservador.
- Establecer niveles que indiquen una piel clara o casi clara, permitiendo identificar cuándo interrumpir la terapia o introducir un régimen de mantenimiento.
- Incorporar medidas estáticas que evalúen el estado del acné en un momento específico, eliminando la dependencia de la memoria o la correlación con el estado inicial por parte del examinador.
- Ser una escala de evaluación universalmente aceptada, utilizada tanto en la investigación como en la práctica clínica cotidiana, aplicándose en la mayoría de los estudios de fase 3 y fase 4, salvo aquellos diseñados específicamente para evaluar otros puntos finales designados o específicos.

La escala AGSS proporciona una evaluación global de la gravedad del acné, según el criterio clínico del investigador, utilizando seis categorías: "Limpio", "Prácticamente limpio", "Leve", "Moderado", "Grave" y "Muy Grave" (Tabla 4).

En este contexto, se ha puesto en evidencia una mayor proporción de pacientes que experimentan mejoría clínica según el AGSS, a partir de la cuarta

semana de tratamiento en el grupo sometido a la administración de probióticos en comparación con aquellos que han recibido placebo. Al concluir el periodo de intervención en la semana 12, se aprecia mejoría en 10 pacientes de 34 (29.41 %) en el grupo placebo, en contraste con los 20 de 40 pacientes (50.00 %) en el grupo de tratamiento probiótico. En este punto la diferencia entre grupos alcanza significancia estadística ($p=0.03$), demostrando con ello ser un tratamiento eficaz en el grupo de población incluida dentro del estudio.

La primera variable secundaria analizada en el estudio también evalúa la eficacia del tratamiento y examina la diferencia entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a la variación en la cantidad de lesiones de acné desde el inicio hasta el final de la intervención. En esta variable se han analizado tanto las lesiones totales como las inflamatorias y no inflamatorias.

Los hallazgos encontrados para esta variable secundaria han revelado que la disminución en la cantidad total de lesiones es más pronunciada en los pacientes que han recibido el tratamiento probiótico. Estas diferencias en el caso de las lesiones totales muestran una significación cuasi estadística ($p=0.06$), principalmente a través de la reducción estadísticamente significativa de lesiones no inflamatorias.

En relación con las lesiones inflamatorias, se observa una disminución más marcada en el grupo de participantes que recibieron probióticos, y esta disparidad entre los dos conjuntos de tratamientos se intensifica en cada punto de monitoreo a lo largo del estudio (0.68, 0.64 y 0.40). Sin embargo, al concluir el estudio, no se evidencia una disparidad estadísticamente significativa entre los grupos en esta última variable. Es importante destacar que el incremento en la diferencia entre los grupos es más notorio a medida que se prolonga la intervención, lo que sugiere que aplicando el tratamiento probiótico por más de 12 semanas se apreciaría una diferencia estadísticamente significativa en las lesiones inflamatorias del acné.

La siguiente variable secundaria se basa en el análisis de la escala GAGS y, al igual que la anterior variable secundaria, también evalúa la eficacia del tratamiento probiótico. En esta variable se analiza la diferencia entre los dos grupos de

tratamiento en cantidad y porcentaje de pacientes que experimentan una mejora clínicamente significativa del 30% o más en la puntuación del GAGS después de 12 semanas de tratamiento, en comparación con los valores iniciales. Los resultados obtenidos son similares a los de la variable primaria, a favor de la preparación probiótica. A este respecto, al concluir la intervención en la semana 12, se evidencia una mejoría en el GAGS en 17 de los 40 pacientes (42.50%) del grupo tratado con probiótico, en contraste con el grupo que ha recibido placebo, donde solo 7 de los 34 pacientes (20.58%) han mejorado. Es importante destacar que la diferencia entre los resultados de ambos grupos de tratamiento alcanza la significancia estadística ($p=0.02$).

En conjunto se observan disparidades en todas las variables de eficacia entre el grupo de tratamiento probiótico y el placebo. Las escalas AGSS y GAGS y el recuento de lesiones no inflamatorias revelan diferencias estadísticamente significativas. No así el número total de lesiones y las lesiones inflamatorias, aunque es importante destacar que sí existe una diferencia clínicamente relevante en ambos casos. Todo ello corrobora la eficacia del probiótico cuando se usa como complemento a otros tratamientos convencionales en pacientes con acné.

Por otra parte, es pertinente examinar la variable secundaria asociada al empleo de antibióticos, ya que estos podrían ser un factor contribuyente a la mejora del paciente cuando se usan en combinación. En el estudio, se observa una menor tasa de consumo medio de antibióticos entre el total de casos en el grupo que recibió probióticos en comparación con el grupo de placebo (11.2 en el grupo probiótico y 27.21 en el grupo de placebo, con una $p=0.02$), a pesar de obtener resultados clínicos superiores en el primero. Este hallazgo refuerza la conclusión de que el tratamiento probiótico es eficaz.

En el contexto del acné, es ampliamente reconocido el impacto significativo que esta condición cutánea puede tener en la salud mental y en la calidad de vida de quienes la experimentan. La carga emocional y psicológica asociada al acné puede afectar la autoestima, las interacciones sociales y el bienestar general de los individuos afectados (34, 35).

Por consiguiente, resulta pertinente investigar si la incorporación de un tratamiento complementario con probióticos podría ofrecer mejoras perceptibles en la manera en que los pacientes experimentan y perciben su propia condición. En este sentido, se plantea la necesidad de evaluar de manera exhaustiva el impacto del tratamiento probiótico en la percepción subjetiva del acné por parte de los pacientes.

Al incluir la variable de percepción subjetiva en el estudio, se busca comparar la influencia del probiótico con respecto al placebo en la autopercepción del paciente sobre su acné. Así, el estudio permite no solo cuantificar los efectos objetivos del tratamiento, sino también capturar la experiencia subjetiva del individuo y su impacto en la calidad de vida.

La percepción subjetiva por parte de los pacientes del estudio revela un progreso estadísticamente significativo dentro de cada grupo de tratamiento en la comparativa intragrupo (diferencias entre el comienzo y el final del estudio). No obstante, al contrastar ambos grupos de intervención, la disparidad carece de relevancia estadística (Probiótico -2.74 vs. Placebo -1.82, $p=0.31$), lo que indica una discrepancia en la percepción de la enfermedad entre el paciente y el profesional, así como el gran impacto que esta enfermedad tiene en la calidad de vida del paciente.

Curiosamente, en esta variable destaca el hecho de que, al inicio del estudio, la puntuación media es más elevada en el grupo probiótico (indicando que los pacientes refieren sentirse peor) en comparación con el grupo placebo. Este fenómeno ocurre a pesar de que las puntuaciones iniciales de las variables objetivas, como AGSS, GAGS y el número total de lesiones (tanto inflamatorias como no inflamatorias), son similares en ambos grupos. La razón de esta disparidad radica en el mayor (aunque no significativo) número de mujeres incluidas, tras la aleatorización, en el grupo probiótico (32 de 42; 76.19%) en comparación con el grupo placebo (24 de 39; 61.54%). No obstante, se llevó a cabo un análisis de esta variable ajustando los datos basales, el sexo de los pacientes, los valores iniciales de AGSS y los de la propia variable y se utilizó un modelo de regresión lineal mixto separado que combina los datos de todas las visitas de seguimiento. Las discrepancias encontradas en esta variable en la visita inicial del estudio no se reflejan en el resto de las variables, y esto se explica por la tendencia de las mujeres a tener una percepción subjetiva más negativa que los hombres al

padecer acné. Este hallazgo está respaldado por investigaciones que indican que las mujeres con acné son más sensibles a la condición de su piel, presentando una percepción subjetiva más desfavorable y mostrando una mayor propensión a trastornos relacionados con el estrés y la depresión (234, 235, 236).

La última variable considerada en el análisis se enfoca en la seguridad del tratamiento. En toda investigación clínica, es esencial evaluar si el producto en estudio representa un riesgo para los pacientes. En este contexto, es alentador observar que no existen diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos entre los grupos de tratamiento.

Es fundamental resaltar que todos los efectos secundarios reportados son de carácter leve, lo que sugiere un perfil de seguridad satisfactorio para el producto evaluado. De los eventos adversos registrados, solamente siete han sido atribuidos al producto en investigación, afectando todos ellos al sistema digestivo. Tres de estos eventos adversos se han manifestado en el grupo tratado con probióticos, mientras que los restantes cuatro lo han hecho en el grupo tratado con placebo. Por lo tanto, estos hallazgos respaldan la conclusión de que el tratamiento con esta mezcla probiótica es seguro para la población objetivo del estudio. Esta información proporciona de nuevo una base sólida para considerar su aplicación clínica en el tratamiento del acné.

Por último, aunque no se ha incluido la tasa de adherencia al tratamiento probiótico como una variable específica en este estudio, es relevante señalar que esta tasa supera el 90%. Este resultado es notable ya que indica que la administración del tratamiento no presenta dificultades significativas y se incorpora fácilmente a la rutina diaria de los participantes. La alta tasa de adherencia sugiere una aceptación positiva por parte de los sujetos del estudio y sugiere que el tratamiento probiótico podría ser fácilmente incorporado como una opción terapéutica efectiva en el tratamiento del acné.

En conclusión, los resultados derivados del estudio clínico que respalda esta tesis indican que la inclusión de la fórmula probiótica investigada como tratamiento adyuvante a la terapia convencional mejora la clínica de pacientes con

formas leves y moderadas de acné vulgar. En adición, el tratamiento probiótico ha demostrado ser seguro, con buena tolerancia y alta adherencia.

VII – CONCLUSIONES

VII - CONCLUSIONES

- 1) La terapia con probióticos orales es capaz de modular la microbiota intestinal, lo cual, a su vez, afecta a la respuesta inmunitaria asociada al acné. Se ha comprobado, además, que es un tratamiento complementario seguro para esta afección.

El probiótico estudiado ha demostrado una mejora estadísticamente significativa en la escala AGSS (variable principal del estudio) en los pacientes incluidos.

- 2) El número de lesiones (primera variable secundaria) presenta diferentes resultados. El número de lesiones no inflamatorias muestra una mejora estadísticamente significativa en el grupo probiótico frente al placebo. La diferencia en el número de lesiones total alcanza la casi significación estadística. Sin embargo, en el número de lesiones inflamatorias la diferencia no alcanza la significancia estadística, aunque la mejora es mayor en el grupo probiótico.
- 3) Los resultados de la variable secundaria GAGS son similares, mostrando un mayor número y porcentaje de pacientes con mejora en esta escala en el grupo probiótico respecto al placebo al finalizar el tratamiento.
- 4) La tasa de consumo medio de antibióticos entre el total de casos fue menor en el grupo que recibió probióticos en comparación con el grupo de placebo. A pesar de ello y de que el antibiótico clásicamente se ha mostrado como un tratamiento eficaz del acné más avanzado, los resultados obtenidos son mejores en el grupo de tratamiento con probiótico al comparar con los datos del grupo placebo.
- 5) La percepción subjetiva por parte de los pacientes del estudio revela un progreso estadísticamente significativo dentro de cada grupo de

tratamiento a lo largo del estudio. Sin embargo, la diferencia entre grupos carece de relevancia estadística, lo cual indica una discrepancia en la percepción de la enfermedad entre el paciente y el profesional, así como el gran impacto que esta enfermedad tiene en la calidad de vida del paciente.

- 6) Los datos de seguridad del probiótico estudiado han demostrado que es un producto seguro con pocos efectos adversos, todos ellos de carácter leve. Por otro lado, el estudio mostró una adherencia al tratamiento de más del 90%.
- 7) Como conclusión general, la adición de la fórmula probiótica estudiada como terapia coadyuvante al tratamiento convencional mejora el estado clínico de pacientes con formas leves y moderadas de acné vulgar. Además, este preparado probiótico se ha mostrado seguro, bien tolerado y con una alta tasa de cumplimiento por parte de los pacientes.

VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio cuenta con una cantidad de participantes y un período de duración equiparable a investigaciones previas sobre el mismo tema (207, 210, 212 y 213). Adicionalmente, los pacientes han sido reclutados de diversos centros de investigación, lo que aumenta su aplicabilidad a la población en general. No obstante, es importante señalar que también presenta ciertas limitaciones que deben ser consideradas.

Una limitación clara es la posible aplicabilidad de los resultados del producto estudiado en la población no incluida en su protocolo, como son los adolescentes menores de 12 años y los adultos mayores de 30 años. En la etapa adulta, el acné puede ser persistente o de inicio tardío y es más frecuente en mujeres que en hombres (63). En estas mujeres el mecanismo patogénico más influyente es una mayor producción de andrógenos en la piel o una mayor sensibilidad del receptor de andrógenos (62). En este sentido, los resultados del estudio realizado por Fabbrocini y colaboradores en 2016 son muy alentadores, ya que observan una reducción de la expresión del gen IGF-1, junto con un aumento en el gen FoxO1, lo que podría reducir la activación de los receptores de andrógenos en la piel (210) y ayudar así a pacientes adultas. Sin embargo, dado que no se ha estudiado en estos casos el tratamiento adyuvante con el producto probiótico del estudio, no se puede demostrar que el probiótico sea efectivo en esta franja de edad. Para ello, se precisarían más investigaciones al respecto.

Por otro lado, otra limitación del estudio es que a pesar de que a los pacientes se les proporcionó al inicio una lista de alimentos hiperglucémicos, lácteos y grasos para evitar en la dieta, realmente no se ha planteado una intervención en este sentido. La dieta es un factor reconocido que participa en la patogénesis del acné vulgar (54 y 160) y sin embargo no se ha tenido en cuenta como variable a analizar y no se han recogido datos basales, por lo que sería interesante tenerlo en cuenta para el desarrollo de futuras investigaciones.

En lo que respecta a los resultados del estudio, la mayoría de las variables alcanzan la significancia estadística, pero no es así en todas. En concreto, la diferencia en el número de lesiones inflamatorias entre el inicio y el final del estudio muestra a lo largo de las visitas un aumento progresivo interesante, aunque sin alcanzar la significancia estadística, lo que induce a suponer que una duración más prolongada del estudio habría permitido alcanzarla. Por tanto, podría ser interesante realizar estudios con mayor tiempo de intervención más adelante.

Otro aspecto importante que resalta como limitación del estudio es que no se llevó a cabo un seguimiento para evaluar si las mejoras observadas durante el tratamiento perduraban o si, por el contrario, había recurrencia después de finalizar la intervención. En consecuencia, no es posible determinar la persistencia de los resultados a lo largo del tiempo.

Para concluir, la conexión entre el acné vulgar y la microbiota intestinal es compleja, pero muchos estudios realizados anteriormente señalan alteraciones significativas en estos pacientes (147, 152, 156). Considerando además que la disbiosis intestinal es un factor que contribuye al mantenimiento de la inflamación crónica, encontrar soluciones para modularla podría tener implicaciones beneficiosas en esta y otras enfermedades inflamatorias crónicas. Sin embargo, es importante destacar que este estudio no incorpora el estado de la microbiota intestinal ni su evolución como una variable, lo cual constituye un aspecto relevante a tener en cuenta en investigaciones futuras.

IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2163–96.
- 2.- Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci. Rep.* 2020; 10: 5754.
- 3.- Aksu AE, Metintas S, Saracoglu ZN, Gurel G, Sabuncu, I, Arikan I, Kalyoncu C. Acne: Prevalence and relationship with dietary habits in Eskisehir, Turkey. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012; 26: 1503–1509.
- 4.- Pereira Duquia R, da Silva Dos Santos I, de Almeida, H Jr., Martins Souza PR., de Avelar Breunig J, Zouboulis CC. Epidemiology of Acne Vulgaris in 18-Year-Old Male Army Conscripts in a South Brazilian City. *Dermatology.* 2017; 233: 145–154.
- 5.- Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2013; 168: 474-85.
- 6.- Bienenfeld A, Azarchi S, Lo Sicco K, Marchbein S, Shapiro J, Nagler AR. Androgens in women: Androgen-mediated skin disease and patient evaluation. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80: 1497-1506.
- 7.- Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol.* 2002 Dec;138(12):1584-90. doi: 10.1001/archderm.138.12.1584. PMID: 12472346.
- 8.- Dréno B, Bettoli V, Araviiskaia E, Sanchez Viera M, Bouloc A. The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32 (5): 812-9.
- 9.- Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci. Rep.* 2020; 10: 5754.
- 10.- Dreno B, Shourick J, Kerob D, Bouloc A, Taïeb C. The role of exposome in acne: results from an international patient survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; jdv.16119.
- 11.- Ju Q, Zouboulis CC, Xia L. Environmental pollution and acne-chloracne. *Dermatoendocrinol.* 2009; 1 (3): 125-8.

- 12.- Xu F, Yan S, Wu M, Li F, Xu X, Song W, et al. Ambient ozone pollution as a risk factor for skin disorders: Correspondence. *Br J Dermatol*. 2011; 165 (1): 224-5.
- 13.- Krutmann J, Moyal D, Liu W, Kandahari S, Lee G-S, Noppakun N, et al. Pollution and acne: is there a link? *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017; 10: 199-204.
- 14.- Pham D-M, Boussouira B, Moyal D, Nguyen QL. Oxidization of squalene, a human skin lipid: a new and reliable marker of environmental pollution studies. *Int J Cosmet Sci*. 2015; 37 (4): 357-65.
- 15.- Colaboradores de Wikipedia. Comedón [Internet]. Wikipedia, La enciclopedia libre; 2023. [Citado 21 de diciembre de 2023]. Recuperado a partir de: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Comed%C3%B3n&oldid=156162768>
- 16.- Wortsman X, Claveria P, Valenzuela F, Molina MT, Wortsman J. Sonography of acne vulgaris. *J Ultrasound Med*. 2014; 33: 94.
- 17.- Arenas J. Las heridas y su cicatrización. *Offarm*. 2003; 22(5): 126-132.
- 18.- Jacob CL, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: A classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45: 109–17.
- 19.- Bloch B. Metabolism, endocrine glands and skin diseases with special reference to acne vulgaris and xanthoma. *Br J Dermatol*. 1931; 43: 77-87.
- 20.- Pillsbury DM, Zilmerman MC, Baldrige GD. Experimental control in clinical investigation. *J Invest Dermatol*. 1950; 14: 359-371.
- 21.- Plewig G, Kligman AM. Classification of acne. *Cutis*. 1976; 17: 520-522.
- 22.- Cook CH, Centner RL, Michaels SE. An acne grading method using photographic standards. *Arch Dermatol*. 1979; 115: 571-575.
- 23.- Cunliffe WJ. Clinical assessment of acne vulgaris. In: Cunliffe WJ. *Acne*. London: Martin Dunitz; 1989: pp. 115-122.
- 24.- Allen BS, Smith JG Jr. Various parameters for grading acne vulgaris. *Arch Dermatol*. 1982; 118: 23-25.
- 25.- Burke BM, Cunliffe WJ. The assessment of acne vulgaris –Leeds technique. *Br J Dermatol*. 1984; 111: 83-92.

- 26.- Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS, Webster SB, Cunliffe WJ, Katz HI et al. Report of the consensus conference on acne classification. Washington, DC, March 24-25, 1990. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 24: 495-500.
- 27.- White GM. Recent findings in the epidemiologic evidence, classification and subtypes of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39: 534-537.
- 28.- O'Brian SC, Levis JB, Cunliffe WJ. Leeds revised acne grading system. *J Dermatol Treatment.* 1998; 9: 215-220.
- 29.- Cunliffe WJ, Gollnick H. Clinical features of acne. In: Cunliffe WJ, Gollnick H. *Acne. Diagnosis and management.* London Malden MA USA: Martin Dunitz; 2001: pp. 49-67.
- 30.- Ramos e Silva M, Costantini S. Clasificación, formas clínicas y variantes. En: Kaminsky A. *Acné. Un enfoque global.* GLEA. Buenos Aires: Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología; 2007: pp. 47-56.
- 31.- Flórez-White M, Kaminsky A, Arias MI, Bagatin E. Clasificación del acné: Consenso Ibero-Latinoamericano, 2014. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2015; 43 (1): 18-23.
- 32.- Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol.* 2006 Jul; 155(1): 145-51.
- 33.- Tejada Cdos S, Mendoza-Sassi RA, Almeida HL Jr, Figueiredo PN, Tejada VF. Impact on the quality of life of dermatological patients in southern Brazil. *An Bras Dermatol.* 2011; 86(6): 1113-21.
- 34.- Tasoula E, Gregoriou S, Chalikias J, Lazarou D, Danopoulou I, Katsambas A, Rigopoulos D. The impact of acne vulgaris on quality of life and psychic health in young adolescents in Greece. Results of a population survey. *An Bras Dermatol.* 2012; 87(6): 862-9.
- 35.- Darwish MA, Al-Rubaya AA. Knowledge, beliefs, and psychosocial effect of acne vulgaris among Saudi acne patients. *ISRN Dermatol.* 2013; 2013: 929340.
- 36.- Lasek RJ, Chren MM. Acne vulgaris and the quality of life of adult dermatology patients. *Arch Dermatol.* 1998; 134(4): 454-458.

- 37.- Uhlenhake E, Yentzer BA, Feldman SR. Acne vulgaris and depression: a retrospective examination. *J Cosmet Dermatol*. 2010 Mar; 9(1): 59-63.
- 38.- Berg M, Lindberg M. Possible gender differences in the quality of life and choice of therapy in acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25(8): 969-972.
- 39.- Krejci-Manwaring J, Kerchner K, Feldman SR, Rapp DA, Rapp SR. Social sensitivity and acne: the role of personality in negative social consequences and quality of life. *Int J Psychiatry Med*. 2006; 36(1): 121-130.
- 40.- Chernyshov PV, Tomás-Aragónés L, Manolache L, Svensson A, Marron SE, Evers AWM, Bettoli V, Jemec GB, Szepietowski JC. Which acne treatment has the best influence on health-related quality of life? Literature review by the European Academy of Dermatology and Venereology Task Force on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32: 1410-9.
- 41.- Martínez-García E, Arias-Santiago S, Herrera-Acosta E, Affleck A, Herrera-Ceballos E, Buendía-Eisman A. Quality of life of cohabitants of people living with acne. *Acta Derm Venereol*. 2020; 100: adv00290.
- 42.- Burcu Tuğrul B, Demirdağ HG, Aslan C, Koryürek ÖM. *Anales de Pediatria*. 2023; 99: 37-43.
- 43.- Hinde E, Haslam IS, Schneider MR, Langan EA, Kloepper JE, Schramm C, Zouboulis CC, Paus R. A practical guide for the study of human and murine sebaceous glands in situ. *Exp Dermatol*. 2013; 22 (10): 631-7.
- 44.- Camera E, Ludovici M, Tortorella S, Sinagra J-L, Capitano B, Goracci L, Picardo M. Use of lipidomics to investigate sebum dysfunction in juvenile acne. *J Lipid Res*. 2016; 57(6): 1051-8.
- 45.- Ottaviani M, Flori E, Mastrofrancesco A, Briganti S, Lora V, Capitano B, Zouboulis CC, Picardo M. Sebocyte differentiation as a new target for acne therapy: an in vivo experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Aug; 34(8): 1803-1814.
- 46.- Youn SW. The role of facial sebum secretion in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010; 28 (1): 8-11.

- 47.- Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis CC. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol.* 2011; 3(1): 41-9.
- 48.- Shi VY, Leo M, Hassoun L, Chahal DS, Maibach HI, Sivamani RK. Role of sebaceous glands in inflammatory dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73(5): 856-63.
- 49.- Pelle E, McCarthy J, Seltmann H, Huang X, Mammone T, Zouboulis CC, Maes D. Identification of Histamine Receptors and Reduction of Squalene Levels by an Antihistamine in Sebocytes. *J Invest Dermatol.* 2008; 128(5): 1280-5.
- 50.- Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai LQ, Yee B, Epstein J, Pochi P. The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76: 524-528.
- 51.- Hu T, Wei Z, Ju Q, Chen W. Sex hormones and acne: State of the art. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021; 19: 509-515.
- 52.- Slominski A, Zbytek B, Nikolakis G, Manna PR, Skobowiat C, Zmijewski M, Li W, Janjetovic Z, Postlethwaite A, Zouboulis CC, et al. Steroidogenesis in the skin: Implications for local immune functions. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013; 137: 107-123.
- 53.- Melnik BC. The role of transcription factor FoxO1 in the pathogenesis of acne vulgaris and the mode of isotretinoin action. *G Ital Dermatol Venereol.* 2010; 145: 559-571.
- 54.- Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: An update. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015; 8: 371-388.
- 55.- Juul A, Holm K, Kastrup KW, Pedersen SA, Michaelsen KF, Scheike T, Rasmussen S, Müller J, Skakkebaek NE. Free insulin-like growth factor I serum levels in 1430 healthy children and adults, and its diagnostic value in patients suspected of growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 2497-2502.

- 56.- Ben-Amitai D, Laron Z. Effect of insulin-like growth factor-1 deficiency or administration on the occurrence of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25: 950-954.
- 57.- Mirdamadi Y, Bommhardt U, Goihl A, Guttek K, Zouboulis CC, Quist S, Gollnick H. Insulin and Insulin-like growth factor-1 can activate the phosphoinositide-3-kinase /Akt/FoxO1 pathway in T cells in vitro. *Dermatoendocrinology*. 2017; 9: e1356518.
- 58.- Li J, Al-Azzawi F. Mechanism of androgen receptor action. *Maturitas*. 2009; 63: 142-148.
- 59.- Suh DH, Kwon HH. What's new in the pathophysiology of acne? *Br J Dermatol*. 2015; 172: 13-19.
- 60.- Leyden J, Bergfeld W, Drake L, Dunlap F, Goldman MP, Gottlieb AB, Heffernan MP, Hickman JG, Hordinsky M, Jarrett M, et al. A systemic type I 5 alpha-reductase inhibitor is ineffective in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50: 443-447.
- 61.- Seiffert K, Seltmann H, Fritsch M, Zouboulis CC. Inhibition of 5alpha-reductase activity in SZ95 sebocytes and Ha-CaT keratinocytes in vitro. *Horm Metab Res*. 2008; 39: 141-148.
- 62.- 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, 1303.
- 63.- Rocha MA, Bagatin E. Adult-onset acne: Prevalence, impact, and management challenges. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018; 11: 59-69.
- 64.- Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: A review of clinical features. *Br J Dermatol*. 1997; 136: 66-70.
- 65.- Sardana K, Bansal P, Sharma LK, Garga UC, Vats G. A study comparing the clinical and hormonal profile of late onset and persistent acne in adult females. *Int J Dermatol*. 2020; 59: 428-433.
- 66.- Vexiau P, Chivot M. Feminine acne: Dermatologic disease or endocrine disease? *Gynecol Obstet Fertil*. 2002; 30: 11-21.
- 67.- Yoldemir T. Postmenopausal hyperandrogenism. *Climacteric*. 2022; 25: 109-117.

- 68.- Melnik BC. Acne vulgaris: The metabolic síndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol.* 2018; 36 (1): 29-40.
- 69.- Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Leccia MT, Del Giudice P, Dreno B. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28(3): 271-8.
- 70.- Kumtornrut C, Yamauchi T, Koike S, Aiba S, Yamasaki K. Androgens modulate keratinocyte differentiation indirectly through enhancing growth factor production from dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci.* 2019; 93 (3): 150-8.
- 71.- Melnik BC, Schmitz G, Zouboulis CC. Anti-Acne Agents Attenuate FGFR2 Signal Transduction in Acne. *J Invest Dermatol.* 2009; 129(8): 1868-77.
- 72.- Kiritsi D, Lorente AI, Happle R, Bernabeu Wittel J, Has C. Blaschko line acne on pre-existent hypomelanosis reflecting a mosaic FGFR2 mutation. *Br J Dermatol.* 2015; 172(4): 1125-7.
- 73.- Scharschmidt TC. Antibiotics for Acne - A Pilot Study of Collateral Damage to the Skin Microbiome. *JAMA Dermatol.* 2019; 155(4): 419.
- 74.- Grogan MD, Bartow-McKenney C, Flowers L, Knight SAB, Uberoi A, Grice EA. Research Techniques Made Simple: Profiling the Skin Microbiota. *J Invest Dermatol.* 2019; 139(4): 747-752.
- 75.- Lee, Byun, Kim. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J Clin Med.* 2019; 8(7): 987.
- 76.- Rademacher F, Simanski M, Gläser R, Harder J. Skin microbiota and human 3D skin models. *Exp Dermatol.* 2018; 27(5): 489-94.
- 77.- Park S-Y, Kim HS, Lee SH, Kim S. Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Acne: Impact of Systemic Antibiotics. *J Clin Med.* 2020; 9(1): 168.
- 78.- Gilchrist TC. A bacteriological and microscopical study of over three hundred vesicular and pustular lesions of the skin, with a research upon the etiology of Acne vulgaris. *Johns Hopkins Hosp Rep.* 1900; 9: 409-430.
- 79.- Chien AL, Tsai J, Leung S, Mongodin EF, Nelson AM, Kang S, et al. Association of Systemic Antibiotic Treatment of Acne With Skin Microbiota Characteristics. *JAMA Dermatol.* 2019; 155(4): 425.

- 80.- Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018; 16(3): 143-55.
- 81.- Kwon HH, Yoon JY, Park SY, Suh DH. Analysis of distribution patterns of *Propionibacterium acnes* phylotypes and *Peptostreptococcus* species from acne lesions. *Br J Dermatol.* 2013; 169(5): 1152-5.
- 82.- O'Neill AM, Gallo RL. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome.* 2018; 6(1): 177.
- 83.- McDowell A, Barnard E, Nagy I, Gao A, Tomida S, Li H, Eady A, Cove J, Nord CE, Patrick S. An expanded multilocus sequence typing scheme for *propionibacterium acnes*: Investigation of 'pathogenic', 'commensal' and antibiotic resistant strains. *PLoS ONE.* 2012; 7: e41480.
- 84.- Lomholt HB, Kilian M. Population genetic analysis of *Propionibacterium acnes* identifies a subpopulation and epidemic clones associated with acne. *PLoS One.* 2010 Aug 19; 5(8): e12277.
- 85.- Paugam C, Corvec S, Saint-Jean M, Le Moigne M, Khammari A, Boisrobert A, Nguyen JM, Gaultier A, Dréno B. *Propionibacterium acnes* phylotypes and acne severity: An observational prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31: e398-e399.
- 86.- Kwon HH, Yoon JY, Park SY, Suh DH. Analysis of distribution patterns of *Propionibacterium acnes* phylotypes and *Peptostreptococcus* species from acne lesions. *Br J Dermatol.* 2013; 169: 1152-1155.
- 87.- Lomholt HB, Scholz CFP, Brüggemann H, Tettelin H, Kilian M. A comparative study of *Cutibacterium* (*Propionibacterium*) *acnes* clones from acne patients and healthy controls. *Anaerobe.* 2017; 47: 57-63.
- 88.- McDowell A, Nagy I, Magyari M, Barnard E, Patrick S. The opportunistic pathogen *Propionibacterium acnes*: Insights into typing, human disease, clonal diversification and CAMP factor evolution. *PLoS ONE.* 2013; 8: e70897.
- 89.- Zouboulis CC. *Propionibacterium acnes* and Sebaceous Lipogenesis: A Love-Hate Relationship? *J Invest Dermatol.* 2009; 129(9): 2093-6.
- 90.- Barnard E, Shi B, Kang D, Craft N, Li H. The balance of metagenomic elements shapes the skin microbiome in acne and health. *Sci Rep.* 2016; 6: 39491.

- 91.- Mayslich C, Grange PA, Dupin N. Cutibacterium acnes as an Opportunistic Pathogen: An Update of Its Virulence-Associated Factors. *Microorganisms*. 2021; 9: 303.
- 92.- Valanne S, McDowell A, Ramage G, Tunney MM, Einarsson GG, O'Hagan S, Wisdom GB, Fairley D, Bhatia A, Maisonneuve JF, et al. CAMP factor homologues in Propionibacterium acnes: A new protein family differentially expressed by types I and II. *Microbiology*. 2005; 151: 1369–1379.
- 93.- Mayslich C, Grange PA, Castela M, Marcelin AG, Calvez V, Dupin N. Characterization of a Cutibacterium acnes CampFactor 1-Related Peptide as a New TLR-2 Modulator in In Vitro and Ex Vivo Models of Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2022; 23: 5065.
- 94.- Lheure C, Grange PA, Ollagnier G, Morand P, Désiré N, Sayon S, Corvec S, Raingeaud J, Marcelin AG, Calvez V, et al. TLR-2 Recognizes Propionibacterium acnes CAMP Factor 1 from Highly Inflammatory Strains. *PLoS ONE*. 2016; 11: e0167237.
- 95.- Johnson T, Kang D, Barnard E, Li H. Strain-Level Differences in Porphyrin Production and Regulation in Propionibacterium acnes Elucidate Disease Associations. *mSphere*. 2016; 1: e00023-15.
- 96.- Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne. *Mediat Inflamm*. 2010; 2010: 858176.
- 97.- Nazipi S, Stødkilde-Jørgensen K, Scavenius C, Brüggemann H. The Skin Bacterium Propionibacterium acnes Employs Two Variants of Hyaluronate Lyase with Distinct Properties. *Microorganisms*. 2017; 5: 57.
- 98.- Bek-Thomsen M, Lomholt HB, Scavenius C, Enghild JJ, Brüggemann H. Proteome analysis of human sebaceous follicle infundibula extracted from healthy and acne-affected skin. *PLoS ONE*. 2014; 9: e107908.
- 99.- Shamloul G, Khachemoune A. An updated review of the sebaceous gland and its role in health and diseases Part 1: Embryology, evolution, structure, and function of sebaceous glands. *Dermatol Ther*. 2021; 34: e14695.
- 100.- Dreno B, Gollnick HPM, Kang S, Thiboutot D, Bettoli V, Torres V, Leyden J. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29: 3-11.

- 101.- Farrar MD, Ingham E, Holland KT. Heat shock proteins and inflammatory acne vulgaris: Molecular cloning, overexpression and purification of a propionibacterium acnes GroEL and DnaK homologue. *FEMS Microbiol Lett.* 2000; 191: 183-186.
- 102.- Jahns AC, Lundskog B, Ganceviciene R, Palmer RH, Golovleva I, Zouboulis CC, McDowell A, Patrick S, Alexeyev OA. An increased incidence of *Propionibacterium acnes* biofilms in acne vulgaris: a case-control study: Increased incidence of *P. acnes* biofilms in acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2012; 167(1): 50-8.
- 103.- Holmberg A, Lood R, Mörgelin M, Söderquist B, Holst E, Collin M, Christensson B, Rasmussen M. Biofilm formation by *Propionibacterium acnes* is a characteristic of invasive isolates. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15: 787-795.
- 104.- Spittaels KJ, Coenye T. Developing an in vitro artificial sebum model to study *Propionibacterium acnes* biofilms. *Anaerobe.* 2018; 49: 21-29.
- 105.- Ramage G, Tunney MM, Patrick S, Gorman SP, Nixon JR. Formation of *Propionibacterium acnes* biofilms on orthopaedic biomaterials and their susceptibility to antimicrobials. *Biomaterials.* 2003; 24: 3221-3227.
- 106.- Jahns AC, Eilers H, Alexeyev OA. Transcriptomic analysis of *Propionibacterium acnes* biofilms in vitro. *Anaerobe.* 2016; 42: 111-118.
- 107.- Cobian N, Garlet A, Hidalgo-Cantabrana C, Barrangou R. Comparative Genomic Analyses and CRISPR-Cas Characterization of *Cutibacterium acnes* Provide Insights Into Genetic Diversity and Typing Applications. *Front Microbiol.* 2021; 12: 758749.
- 108.- Ramasamy S, Barnard E, Dawson TL, Li H. The role of the skin microbiota in acne pathophysiology. *Br J Dermatol.* 2019; 181(4): 691-9.
- 109.- Contassot E, French LE. *Propionibacterium acnes* Strains Differentially Regulate the Fate of Th17 Responses in the Skin. *J Invest Dermatol.* 2018; 138(2): 251-3.
- 110.- Burkhart CG, Burkhart CN, Lehmann PF. Classic diseases revisited: Acne: a review of immunologic and microbiologic factors. *Postgrad Med J.* 1999; 75(884): 328-31.

- 111.- Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Széll M, Urbán E, Kemény L. Distinct Strains of *Propionibacterium acnes* Induce Selective Human β -Defensin-2 and Interleukin-8 Expression in Human Keratinocytes Through TollLike Receptors. *J Invest Dermatol.* 2005; 124(5): 931-8.
- 112.- Bhat Y, Latief I, Hassan I. Update on etiopathogenesis and treatment of Acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017; 83(3): 298.
- 113.- Dessinioti C, Katsambas AD. The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010; 28(1): 2-7.
- 114.- Lovászi M, Szegedi A, Zouboulis CC, Törőcsik D. Sebaceous-immunobiology is orchestrated by sebum lipids. *Dermatoendocrinol.* 2017; 9(1): e1375636.
- 115.- Sá DC de, Festa Neto C. Inflammasomes and dermatology. *An Bras Dermatol.* 2016; 91(5): 566-78.
- 116.- Kistowska M, Gehrke S, Jankovic D, Kerl K, Fettelschoss A, Feldmeyer L, Fenini G, Kolios A, Navarini A, Ganceviciene R, Schaubert J, Contassot E, French LE. IL-1 β Drives Inflammatory Responses to *Propionibacterium acnes* In Vitro and In Vivo. *J Invest Dermatol.* 2014; 134(3): 677-85.
- 117.- Do TT, Zarkhin S, Orringer JS, Nemeth S, Hamilton T, Sachs D, et al. Computer-assisted alignment and tracking of acne lesions indicate that most inflammatory lesions arise from comedones and de novo. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58(4): 603-8.
- 118.- Eken A, Singh AK, Oukka M. Interleukin 23 in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20(3): 587-95.
- 119.- Boutet MA, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *Int J Mol Sci.* 2018 Feb 9; 19(2): 530.
- 120.- Sakkas LI, Bogdanos DP. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? The IL-23/IL-17 axis data. *Autoimmun Rev.* 2017; 16(1): 10-5.
- 121.- Flores-García Y, Talamás-Rohana P. Interleucina 17, funciones biológicas y su receptor. *Rev Educ Bioquímica.* 2012; 31(1): 3-9.
- 122.- Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, Fouser LA. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells

- and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med*. 2006; 203(10): 2271-9.
- 123.- Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27: 485-517.
- 124.- Kelh  l   H-L, Palatsi R, Fyhrquist N, Lehtim  ki S, V  yrynen JP, Kallioinen M, et al. IL-17/Th17 Pathway Is Activated in Acne Lesions. Bob   P, editor. *PLoS ONE*. 2014; 9(8): e105238.
- 125.- Iwakura Y, Ishigami H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest*. 2006; 116: 1218-1222.
- 126.- Wei B, Pang Y, Zhu H, Qu L, Xiao T, Wei HC, Chen HD, He CD. The epidemiology of adolescent acne in North East China. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Aug; 24(8): 953-7.
- 127.- Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a communitybased study. *J Invest Dermatol*. 2009; 129: 2136-41.
- 128.- Elsaie ML, Aly DG. The Immunogenetics of Acne. *Adv Exp Med Biol*. 2022; 1367: 137-154.
- 129.- He L, Wu WJ, Yang JK, Cheng H, Zuo XB, Lai W, Gao TW, Ma CL, Luo N, Huang JQ, et al. Two new susceptibility loci 1q24.2 and 11p11.2 confer risk to severe acne. *Nat Commun*. 2014; 5: 2870.
- 130.- Navarini AA, Simpson MA, Weale M, Knight J, Carlavan I, Reiniche P, Burden DA, Layton A, Bataille V, Allen M, et al. Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe Acne vulgaris. *Nat Commun*. 2014; 5: 4020.
- 131.- Mina-Vargas A, Colodro-Conde L, Grasby K, Zhu G, Gordon S, Medland SE, Martin NG. Heritability and GWAS Analyses of Acne in Australian Adolescent Twins. *Twin Res Hum Genet*. 2017; 20: 541-549.
- 132.- Mitchell BL, Saklatvala JR, Dand N, Hagenbeek FA, Li X, Min JL, Thomas L, Bartels M, Jan Hottenga J, Lupton MK, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies 29 new acne susceptibility loci. *Nat Commun*. 2022; 13: 702.

- 133.- 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, 1303.
- 134.- Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum MA. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front Microbiol*. 2018; 9: 1459.
- 135.- Monfrecola G, Lembo S, Caiazzo G, De Vita V, Di Caprio R, Balato A, Fabbrocini G. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) expression is increased in acne patients' skin. *Exp Dermatol*. 2016; 25: 153-155.
- 136.- Agamia NF, Abdallah DM, Sorour O, Mourad B, Younan DN. Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. *Br J Dermatol*. 2016; 174: 1299-1307.
- 137.- Huang S. mTOR signaling in metabolism and cancer. *Cells*. 2020; 9: 2278.
- 138.- Holz MK, Ballif BA, Gygi SP, Blenis J. mTOR and S6K1 mediate assembly of the translation preinitiation complex through dynamic protein interchange and ordered phosphorylation events. *Cell*. 2005; 123: 569-580.
- 139.- Ding X, Bloch W, Iden S, Rüegg MA, Hall MN, Leptin M, Partridge L, Eming SA. mTORC1 and mTORC2 regulate skin morphogenesis and epidermal barrier formation. *Nat Commun*. 2016; 7: 13226.
- 140.- Karagianni F, Pavlidis A, Malakou LS, Piperi C, Papadavid E. Predominant Role of mTOR Signaling in Skin Diseases with Therapeutic Potential. *Int J Mol Sci*. 2022; 23: 1693.
- 141.- Noureldein MH, Eid AA. Gut microbiota and mTOR signaling: Insight on a new pathophysiological interaction. *Microb Pathog*. 2018; 118: 98-104.
- 142.- Jung MJ, Lee J, Shin NR, Kim MS, Hyun DW, Yun JH, Kim PS, Whon TW, Bae JW. Chronic Repression of mTOR Complex 2 Induces Changes in the Gut Microbiota of Diet-induced Obese Mice. *Sci. Rep*. 2016, 6, 30887.
- 143.- Strickle A, Kolmer JA, Schamberg JF. Complement fixation in acne vulgaris. *J Cutan Dis*. 1916; 34: 166-178.
- 144.- Stokes JH, Pillsbury DM. The effect on the skin of emotional and nervous states: III. Theoretical and practical consideration of a gastrointestinal mechanism. *Arch Derm Syphilol*. 1930; 22: 962-993.

- 145.- Fukui H, Wiest R. Changes of Intestinal Functions in Liver Cirrhosis. *Inflamm Intest Dis.* 2016; 1: 24-40.
- 146.- Juhlin L, Michaëlsson G. Fibrin microclot formation in patients with acne. *Acta Derm Venereol.* 1983; 63: 538-540.
- 147.- Deng Y, Wang H, Zhou J, Mou Y, Wang G, Xiong X. Patients with Acne Vulgaris Have a Distinct Gut Microbiota in Comparison with Healthy Controls. *Acta Derm Venereol.* 2018; 98: 783-790.
- 148.- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011; 334: 105-108.
- 149.- Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One.* 2010; 5: e9085-e9095.
- 150.- Man SM, Kaakoush NO, Mitchell HM. The role of bacteria and pattern-recognition receptors in Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 152-168.
- 151.- Lv LX, Fang DQ, Shi D, Chen DY, Yan R, Zhu YX, et al. Alterations and correlations of the gut microbiome, metabolism and immunity in patients with primary biliary cirrhosis. *Environ Microbiol.* 2016; 18: 2272-2286.
- 152.- 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; 33: 531-540.
- 153.- Ozdarska K, Osucha K, Savitskyi S, Malejczyk J, Galus R. [Diet in pathogenesis of acne vulgaris]. *Pol Merkur Lekarski.* 2017; 43: 186-189.
- 154.- Costantini L, Molinari R, Farinon B, Merendino N. Impact of omega-3 fatty acids on the gut microbiota. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 2645.
- 155.- Wu C, Qiu S, Liu P, Ge Y, Gao X. Rhizoma *Amorphophalli* inhibits TNBC cell proliferation, migration, invasion and metastasis through the PI3K/Akt/mTOR pathway. *J Ethnopharmacol.* 2018; 211: 89-100.

- 156.- Yan HM, Zhao HJ, Guo DY, Zhu PQ, Zhang CL, Jiang W. Gut microbiota alterations in moderate to severe acne vulgaris patients. *J Dermatol*. 2018; 45: 1166-1171.
- 157.- Lee DK, Kim MJ, Ham JW, An HM, Cha MK, Lee SW, Park CI, Shin SH, Lee KO, Kim KJ, et al. In vitro evaluation of antibacterial activities and anti-inflammatory effects of *Bifidobacterium* spp. addressing acne vulgaris. *Arch Pharm Res*. 2012; 35: 1065-1071.
- 158.- Thompson KG, Rainer BM, Antonescu C, Florea L, Mongodin EF, Kang S, Chien AL. Minocycline and Its Impact on Microbial Dysbiosis in the Skin and Gastrointestinal Tract of Acne Patients. *Ann Dermatol*. 2020; 32: 21-30.
- 159.- Rainer BM, Thompson KG, Antonescu C, Florea L, Mongodin EF, Kang S, Chien AL. Impact of lifestyle and demographics on the gut microbiota of acne patients and the response to minocycline. *J Dermatol Treat*. 2021; 32: 934-935.
- 160.- Dall'Oglio F, Nasca MR, Fiorentini F, Micali G. Diet and acne: Review of the evidence from 2009 to 2020. *Int J Dermatol*. 2021; 60: 672-685.
- 161.- Cândido TLN, Bressan J, Alfenas RCG. Dysbiosis and metabolic endotoxemia induced by high-fat diet. *Nutr Hosp*. 2018 Dic; 35(6): 1432-1440.
- 162.- Berra B, Rizzo AM. Glycemic Index, Glycemic Load: New Evidence for a Link with Acne. *J Am Coll Nutr*. 2009; 28(sup4): 450S-454S.
- 163.- Ananieva EA, Powell JD, Hutson SM. Leucine Metabolism in T Cell Activation: mTOR Signaling and Beyond. *Adv Nutr*. 2016; 7(4): 798S-805S.
- 164.- Çerman AA, Aktaş E, Altunay İK, Arıcı JE, Tulunay A, Ozturk FY. Dietary glycemic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75(1): 155-62.
- 165.- Ansaldo, E.; Farley, T.K.; Belkaid, Y. Control of Immunity by the Microbiota. *Annu. Rev. Immunol*. 2021, 39, 449–479.
- 166.- Tobiasz A, Nowicka D, Szepietowski JC. Acne Vulgaris-Novel Treatment Options and Factors Affecting Therapy Adherence: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2022 Dec 19; 11(24): 7535.

- 167.- Waller JM. Keratolytic properties of benzoyl peroxide and reinoic acid resemble salicylic acid in man. *Skin Pharmacol Physiol*. 2006; 19: 283-9.
- 168.- Pierard-Franchimont C. Topical benzoyl peroxide increases the sebum excretion rate. *Br J Dermatol*. 1984; 110: 506.
- 169.- Kawashima M. Clinical efficacy and safety of benzoyl peroxide for acne vulgaris: Comparison between Japanese and Western patients. *J Dermatol*. 2017; 44 (11): 1212-1218.
- 170.- Thielitz A. Topical retinoids in acne--an evidencebased overview. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008; 6(12): 1023-1031.
- 171.- Dreno B. Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. *Drugs*. 2004; 64 (21): 2389-2397.
- 172.- Ross JI. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol*. 2003; 148 (3): 467-478.
- 173.- Cotellessa C. The use of pyruvic acid in the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004; 18(3): 275-278.
- 174.- Tang SC. Dual Effects of Alpha-Hydroxy Acids on the Skin. *Molecules*. 2018; 23(4): 863.
- 175.- Sieber M.A. Azelaic Acid. Properties and mode of action. *Skin Pharmaol Physiol*. 2014; 27(suppl 1): 9-17.
- 176.- Holland KT. The effect of azelaic acid on cutaneous bacteria. *Journal of Dermatological Treatment*. 1989; 1: 17-19.
- 177.- Farrah G, Tan E. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach. *Dermatol Ther*. 2016; 29(5): 377-384.
- 178.- Barbieri JS, Spaccarelli N, Margolis DJ, James WD. Approaches to limit systemic antibiotic use in acne: Systemic alternatives, emerging topical therapies, dietary modification, and laser and light-based treatments. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(2): 538-549.
- 179.- Melnik BC. Apoptosis may explain the pharmacological mode of action and adverse effects of isotretinoin, including teratogenicity. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 173-81.

- 180.- Vieira AS, Melchior AC, Bejjamini V. The effect of isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases. *An Bras Dermatol.* 2012; 87: 382-7.
- 181.- Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol.* 2006; 142: 1016-20.
- 182.- Webster GF, Webster TG, Grimes LR. Laboratory tests in patients treated with isotretinoin: occurrence of liver and muscle abnormalities and failure of AST and ALT to predict liver abnormality. *Dermatol Online J.* 2017; 23: 12.
- 183.- Choi JS, Koren G, Nulman I. Pregnancy and isotretinoin therapy. *CMAJ* 2013; 185:411-3.
- 184.- Roytman M, Frumkin A, Bohn TG. Pseudotumor cerebri caused by isotretinoin. *Cutis* 1998; 42: 399-400.
- 185.- Van Dam MA. The recognition and treatment of hypervitaminosis A. *Nurse Pract* 1989; 14: 28-30.
- 186.- Spring LK et al. Isotretinoin and timing of procedural interventions. A systematic review with consensus recommendations. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 802-9.
- 187.- Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, Bowe WP, Graber EM, Harper JC, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016 May; 74(5): 945-73.e33.
- 188.- Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Jul; 49(1 Suppl): S1-37.
- 189.- Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(1):17-23.
- 190.- Lakshmi C. Hormone therapy in acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013; 79(3): 322-37.
- 191.- Sancho B, Guerra-Tapia A. [Oral contraceptives in dermatology]. *Actas Dermosifiliogr.* 2009; 100(6): 445-55.

- 192.- Bowe WP, Filip JC, DiRienzo JM, Volgina A, Margolis DJ. Inhibition of propionibacterium acnes by bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) produced by Streptococcus salivarius. J Drugs Dermatol. 2006; 5: 868-870.
- 193.- Oh S, Kim SH, Ko Y, Sim JH, Kim KS, Lee SH, Park S, Kim YJ. Effect of bacteriocin produced by Lactococcus sp. HY 449 on skin-inflammatory bacteria. Food Chem Toxicol. 2006; 44: 1184-1190.
- 194.- Pavicic T, Wollenweber U, Farwick M, Korting HC. Anti-microbial and -inflammatory activity and efficacy of phytosphingosine: An in vitro and in vivo study addressing acne vulgaris. Int J Cosmet Sci. 2007; 29: 181-191.
- 195.- Di Marzio L, Cinque B, De Simone C, Cifone MG. Effect of the lactic acid bacterium Streptococcus thermophilus on ceramide levels in human keratinocytes in vitro and stratum corneum in vivo. J Investig Dermatol. 1999; 113: 98-106.
- 196.- Al-Ghazzewi FH, Tester RF. Effect of konjac glucomannan hydrolysates and probiotics on the growth of the skin bacterium Propionibacterium acnes in vitro. Int J Cosmet Sci. 2010; 32: 139-142.
- 197.- Wang Y, Kuo S, Shu M, Yu J, Huang S, Dai A, Tuo A, Gallo RL, Huang CM. Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: Implications of probiotics in acne vulgaris. Appl Microbiol Biotechnol. 2014; 98: 411-424.
- 198.- Lopes EG, Moreira DA, Gullón P, Gullón B, Cardelle-Cobas A, Tavaría FK. Topical application of probiotics in skin: Adhesion, antimicrobial and antibiofilm in vitro assays. J Appl Microbiol. 2017; 122: 450-461.
- 199.- Deidda F, Amoruso A, Nicola S, Graziano T, Pane M, Mogna L. New Approach in Acne Therapy: A Specific Bacteriocin Activity and a Targeted Anti IL-8 Property in Just 1 Probiotic Strain, the L. salivarius LS03. J Clin Gastroenterol. 2018; 52: S78-S81.
- 200.- Chae M, Kim BJ, Na J, Kim SY, Lee JO, Kim YJ, Lee E, Cho D, Roh J, Kim W. Antimicrobial activity of Lactiplantibacillus plantarum APsulloc 331261 and APsulloc 331266 against pathogenic skin microbiota. Front Biosci. (Elite Ed.). 2021; 13: 237-248.

- 201.- Cosseau C, Devine DA, Dullaghan E, Gardy JL, Chikatamarla A, Gellatly S, Yu LL, Pistolic J, Falsafi R, Tagg J, et al. The commensal *Streptococcus salivarius* K12 downregulates the innate immune responses of human epithelial cells and promotes host-microbe homeostasis. *Infect Immun*. 2008; 76: 4163-4175.
- 202.- Gueniche A, Benyacoub J, Philippe D, Bastien P, Kusy N, Breton L, Blum S, Castiel-Higounenc I. *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116 (ST11) inhibits substance P-induced skin inflammation and accelerates skin barrier function recovery in vitro. *Eur J Dermatol*. 2010; 20: 731-737.
- 203.- Rahmayani T, Putra IB, Jusuf NK. The Effect of Oral Probiotic on the Interleukin-10 Serum Levels of Acne Vulgaris. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Oct 10; 7(19): 3249-3252.
- 204.- Espinoza-Monje M, Campos J, Alvarez Villamil E, Jerez A, Dentice Maidana S, Elean M, Salva S, Kitazawa H, Villena J, García-Cancino A. Characterization of *Weissella viridescens* UCO-SMC3 as a Potential Probiotic for the Skin: Its Beneficial Role in the Pathogenesis of Acne Vulgaris. *Microorganisms*. 2021; 9: 1486.
- 205.- Jung GW, Tse JE, Guiha I, Rao J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. *J Cutan Med Surg*. 2013; 17: 114-122.
- 206.- Siver R. *Lactobacillus* for the control of acne. *J Med Soc N J*. 1961; 59: 52-53.
- 207.- Kim J, Ko Y, Park YK, Kim NI, Ha WK, Cho Y. Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris. *Nutrition*. 2010; 26: 902-909.
- 208.- Su Y, Cui W, Wei H. Influence of lactoferrin on *Propionibacterium acnes*-induced inflammation in vitro and in vivo. *Dermatol Ther*. 2020; 33: e14483.
- 209.- Mirdamadi Y, Bommhardt U, Goihl A, Guttek K, Zouboulis CC, Quist S, et al. Insulin and Insulin-like growth factor-1 can activate the phosphoinositide-3-kinase /Akt/FoxO1 pathway in T cells in vitro. *Dermatoendocrinol*. 2017; 9(1): e1356518.

- 210.- Fabbrocini G, Bertona M, Picazo Ó, Pareja-Galeano H, Monfrecola G, Emanuele E. Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. *Benef Microbes*. 2016; 7: 625-630.
- 211.- Manzhali E, Hornuss D, Stremmel W. Intestinalborne dermatoses significantly improved by oral application of *Escherichia coli* Nissle 1917. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(23): 5415.
- 212.- Tolino E, Skroza N, Mambrin A, Bernardini N, Zuber S, Balduzzi V, Marchesiello A, Proietti I, Potenza C. Novel combination for the treatment of acne differentiated based on gender: A new step towards personalized treatment. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018; 153: 866-871.
- 213.- Rinaldi F, Marotta L, Mascolo A, Amoruso A, Pane M, Giuliani G, Pinto D. Facial Acne: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study on the Clinical Efficacy of a Symbiotic Dietary Supplement. *Dermatol Ther*. 2022; 12: 577-589.
- 214.- Peyri J. Topical bacteriotherapy of the skin. *J Cutan Dis*. 1912; 30: 688-689.
- 215.- Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol*. 2005; 166: 1691-1699.
- 216.- Colaboradores de AOBiome Therapeutics. AOBiome Therapeutics; 2017. [Citado 21 de diciembre de 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.aobiome.com/pressreleases/aobiome-therapeutics-reports-positive-efficacy-results-from-phase-2b-clinical-trial-of-ammonia-oxidizing-bacteria-aob-for-the-treatment-of-acne-vulgaris/> (accedido el 27 de Diciembre 2023).
- 217.- Paetzold B, Willis JR, Pereira de Lima J, Knödlseeder N, Brüggemann H, Quist SR, Gabaldón T, Güell M. Skin microbiome modulation induced by probiotic solutions. *Microbiome*. 2019; 7: 95.
- 218.- Sathikulpakdee S, Kanokkrungsee S, Vitheejongjaroen P, Kamanamool N, Udompataikul M, Taweechoatipatr M. Efficacy of probiotic-derived lotion from *Lactobacillus paracasei* MSMC 39-1 in mild to moderate acne

- vulgaris, randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol*. 2022 Oct; 21(10): 5092-5097.
- 219.- WMA DECLARATION OF HELSINKI – ETHICAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS, (2013). <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
- 220.- Executive Summary. Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee. [Citado en 20 de enero de 2024]. Recuperado a partir de: https://web.archive.org/web/20170119063836/http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3904B1_03_%20Acne%20Global%20Severity%20Scale.pdf
- 221.- Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol*. 1997; 36(6): 416-8.
- 222.- Chen L, Li H, Li J, Chen Y, Yang Y. *Lactobacillus rhamnosus* GG treatment improves intestinal permeability and modulates microbiota dysbiosis in an experimental model of sepsis. *Int J Mol Med*. 2019; 43(3): 1139–1148.
- 223.- Panpetch W, Hiengrach P, Nilgate S, Tumwasorn S, Somboonna N, Wilantho A, et al. Additional *Candida albicans* administration enhances the severity of dextran sulfate solution induced colitis mouse model through leaky gut-enhanced systemic inflammation and gut-dysbiosis but attenuated by *Lactobacillus rhamnosus* L34. *Gut Microbes*. 2020; 11(3): 465–480.
- 224.- Jia L, Wu R, Han N, Fu J, Luo Z, Guo L, et al. *Porphyromonas gingivalis* and *Lactobacillus rhamnosus* GG regulate the Th17/Treg balance in colitis via TLR4 and TLR2. *Clin Transl Immunology*. 2020; 9(11): e1213.
- 225.- Chen JF, Zhuang Y, Jin SB, Zhang SL, Yang WW. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) restores intestinal dysbacteriosis to alleviate upregulated inflammatory cytokines triggered by femoral diaphyseal fracture in adolescent rodent model. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25(1): 376–89.
- 226.- Dranseikienė D, Balčiūnaitė-Murzienė G, Karosienė J, Morudov D, Juodžiukynienė N, Hudz N, Gerbutavičienė RJ, Savickienė N. Cyanophycocyanin: Mechanisms of Action on Human Skin and Future Perspectives in Medicine. *Plants (Basel)*. 2022 May 5; 11(9): 1249.

- 227.- Fernandes R, Campos J, Serra M, Fidalgo J, Almeida H, Casas A, Toubarro D, Barros AIRNA. Exploring the Benefits of Phycocyanin: From Spirulina Cultivation to Its Widespread Applications. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Apr 14; 16(4): 592.
- 228.- Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, Finlay AY, Haedersdal M, Lambert J, Layton A, Lomholt HB, López-Estebarez JL, Ochsendorf F, Oprica C, Rosumeck S, Simonart T, Werner RN, Gollnick H. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Aug; 30(8): 1261-8.
- 229.- The Uppsala Monitoring Centre - SAFETY MONITORING of MEDICINAL PRODUCTS. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241503198>. 2008.
- 230.- Real Decreto 223/2004 ddf, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2004-2316. 2004.
- 231.- Claudel JP, Auffret N, Leccia MT, Poli F, Dréno B. Acne and nutrition: hypotheses, myths and facts. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018; 32(10): 1631.7.
- 232.- Lafarga T, Fernández-Sevilla JM, González-López C, Acién-Fernández FG. Spirulina for the food and functional food industries. *Food Res Int*. 2020 Nov; 137: 109356.
- 233.- Shih CM, Cheng SN, Wong CS, Kuo YL, Chou TC. Antiinflammatory and antihyperalgesic activity of C-phycocyanin. *Anesth Analg*. 2009 Apr; 108(4): 1303-10.
- 234.- Kellett SC, Gawkrödger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol*. 1999; 140(2): 273-282.
- 235.- Dumont-Wallon G, Dréno B. Specificity of acne in women older than 25 years. *Presse Med*. 2008; 37(4): 585-591.
- 236.- Dreno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U, Rocha M, Gollnick H. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018 Oct; 16(10): 1185-1194.

X – ANEXOS

X - ANEXOS

ANEXO 1. Aprobado del Comité de Ética del Hospital Universitario Sagrat Cor en Barcelona



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLÍNICA

MONTSERRAT GRANADOS PLAZA, SECRETARIA DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN con Medicamentos (CEIm) GRUPO HOSPITALARIO QUIRÓNSALUD-CATALUNYA, sito en c/ Pedro i Pons 1, 08195 SANT CUGAT DEL VALLÈS (Barcelona)

CERTIFICA:

Que este Comité ha **EVALUADO** en fecha **02/11/2021 (acta n°21/2021)** la propuesta correspondiente al estudio:

Título: Estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar el efecto de un preparado probiótico administrado a pacientes con acné.

Código Protocolo: ACNE.PROBI

Código Interno: 2021/98-DER-HUSC

Protocolo: Versión: 04 de fecha: 7/10/2021

Hoja de Información al Paciente: Versión 04. Fecha: 21-10-2021

Consentimiento Informado: Versión 03. Fecha: 21-10-2021

Consentimiento Informado Padres/Tutor Legal: Versión 03. Fecha: 21-10-2021

Hoja de Información y Asentamiento informado > 12 años: Versión 1. Fecha: 07-09-2021

Tomando en consideración que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados los procedimientos previstos para obtener el Consentimiento Informado.

Este comité emite **DICTAMEN FAVORABLE** para su realización por la **Dra. Marina Corral Forteza** como Investigadora Principal de la Unidad de Departamento de Dermatología en **Hospital Universitari Sagrat Cor**.

Firmado en Sant Cugat del Vallès, a 3 de noviembre 2021.

GRANADOS PLAZA
MONTSERRAT AMELIA -
454748105

Firmado digitalmente por GRANADOS PLAZA MONTSERRAT AMELIA - 454748105
Fecha: 2021.11.03 16:31:43 +01'00'

Montserrat Granados Plaza
Secretaria CEIm Grupo Hospitalario Quirónsalud-Catalunya



La salud persona a persona

Título: Estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar el efecto de un preparado probiótico administrado a pacientes con acné

Código Protocolo: ACNE.PROBI

Código Interno: 2021/98-DER-HUSC

Investigador Principal: Dra. Marina Corral Forteza

Servicio: Dermatología

Centro: Hospital Universitari Sagrat Cor

MONTSERRAT GRANADOS PLAZA, SECRETARIA DEL CEIm GRUPO HOSPITALARIO QUIRÓNSALUD-CATALUNYA HACE CONSTAR QUE:

- 1º En la reunión celebrada el día **2 de noviembre de 2021**, se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
- 2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente para que la decisión del citado CEIm sea válida.
- 3º El CEIm Grupo Hospitalario Quirónsalud-Catalunya, tanto en composición como en sus **PNTs**, cumple con las normas de **BPC**.
- 4º Los miembros participantes en la evaluación del estudio son:

Presidente: Dr. Rafael Azagra Ledesma. Farmacólogo Clínico

Vicepresidente: Sr. Ignacio Rodríguez García. Epidemiología y Estadística

Secretaria: Sra. Montserrat Granados Plaza. Enfermera

Vocales: Dr. Jose Javier Bara Casaus, Cirugía Máxilofacial

Sra. Beatriz Benito Robles. No Sanitario

Sra. Montserrat Bielsa Antúnez. Jurista

Dra. Rosa Borràs Ramírez. Anestesiología y Reanimación

Dr. Fernando Cereto Castro. Medicina Interna

Sr. Isidro Díaz de Bustamante. Jurista

Sra. Estefanía Garrido Navarro. Responsable Atención al Usuario

Sr. Iván Javier Castro. Farmacia Hospitalaria

Sra. Olga Manrique Rodríguez. Farmacia Hospitalaria

Sra. Pilar Marcos. Farmacia Hospitalaria

Sra. Mª Mar Martí Ejarque. Enfermera

Dr. Jordi Peláez. Farmacia A. Primaria

Sr. Iván Ribera Jiménez. No Sanitario

Dra. Mª Ángeles Rivas Fernández. Médico Pediatra

Sr. Ignacio Rodríguez García. Epidemiología y Estadística

En Sant Cugat del Vallés, a 3 de noviembre de 2021.

GRANADOS
PLAZA
MONTSERRAT
AMELIA -
454748105

Firmado digitalmente
por GRANADOS
PLAZA MONTSERRAT
AMELIA - 454748105
Fecha: 2021.11.03
16:31:59 +01'00'

Montserrat Granados Plaza

Secretaria CEIm Grupo Hospitalario Quirónsalud-Catalunya

Versión Dictamen fecha 03/11/2021

CEIm Grupo Hospitalario Quirónsalud-Catalunya Pedro i Pons, 1 08195 Sant Cugat del Vallés Barcelona
Tel. 93 565 60 00 Ext 5935 ceic.idesa.cat@idesalud.es

ANEXO 2. Aprobado del Comité de Ética de la UCAM



COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

DATOS DEL PROYECTO

Título:	"Estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar el efecto de un preparado probiótico administrado a pacientes con acné"	
Investigador Principal	Nombre	Correo-e
Dr.	Vicente Navarro López	vnavarro@ucam.edu

INFORME DEL COMITÉ

Fecha	03/07/2019
--------------	------------

Código	CE071905
---------------	----------

Tipo de Experimentación

Investigación experimental clínica con seres humanos	X
Utilización de tejidos humanos procedentes de pacientes, tejidos embrionarios o fetales	X
Utilización de tejidos humanos, tejidos embrionarios o fetales procedentes de bancos de muestras o tejidos	
Investigación observacional con seres humanos, psicológica o comportamental en humanos	
Uso de datos personales, información genética, etc.	X
Experimentación animal	
Utilización de agentes biológicos de riesgo para la salud humana, animal o las plantas	
Uso de organismos modificados genéticamente (OMGs)	

Comentarios Respecto al Tipo de Experimentación

Nada Obsta

Comentarios Respecto a la Metodología de Experimentación

Nada Obsta



Sugerencias al Investigador

A la vista de la solicitud de informe adjunto por el Investigador y de las recomendaciones anteriormente expuestas el dictamen del Comité es:

Emitir Informe Favorable	X
Emitir Informe Desfavorable	
Emitir Informe Favorable condicionado a Subsanción	

MOTIVACIÓN
Incrementará conocimientos en su área

Vº Bº El Presidente,



Fdo.: José Alberto Cánovas Sánchez



El Secretario,



Fdo.: José Alarcón Teruel

ANEXO 3. Consentimiento informado



Protocolo: *ACNE.PROBI*
CONSENTIMIENTO INFORMADO PACIENTE v01

Nº PACIENTE

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Yo, _____, con DNI: _____

DECLARO:

Haber sido informado/a del estudio y procedimientos de la investigación del Proyecto titulado:

“ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARA EVALUAR EL EFECTO DE UN PREPARADO PROBIÓTICO ADMINISTRADO A PACIENTES CON ACNÉ”

Que solo mi médico del estudio y sus colaboradores van a acceder a los datos personales y a los resultados de las pruebas.

Asimismo, he podido hacer preguntas del estudio, comprendiendo que me presto de forma voluntaria al mismo y que en cualquier momento puedo abandonarlo sin que me suponga perjuicio de ningún tipo.

CONSIENTO:

1.-) Someterme a la evaluación de un especialista clínico para analizar el estado del acné.

2.-) El uso de los datos obtenidos según lo indicado en el párrafo siguiente:

En cumplimiento del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 y Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales, le comunicamos que la información que ha facilitado y la obtenida como consecuencia de las exploraciones a las que se va a someter pasará a formar parte del fichero automatizado INVESALUD, cuyo titular es la FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN ANTONIO, con la finalidad de INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN LAS ÁREAS DE CONOCIMIENTO



Protocolo: *ACNE.PROBI*
CONSENTIMIENTO INFORMADO PACIENTE v01

Nº PACIENTE _____

CIENCIAS EXPERIMENTALES Y CIENCIAS DE LA SALUD. Tiene derecho a acceder a esta información y cancelarla o rectificarla, dirigiéndose al domicilio de la entidad, en Avda. de los Jerónimos de Guadalupe 30107 (Murcia). Esta entidad le garantiza la adopción de las medidas oportunas para asegurar el tratamiento confidencial de dichos datos.

En, a de de 20....

El participante,

El investigador,

Fdo:.....

Fdo:.....

ANEXO 4. Formulario de evaluación subjetiva del paciente

	No mucho ----- A veces ----- Siempre				
Con respecto al acné, ¿te sientes...	1	2	3	4	5
Triste/alcaído?					
Enfadado/frustrado?					
Descontento con tu apariencia?					
Menos seguro de ti mismo?					
Cohibido/incómodo con los demás?					
Poco atractivo hacia otros?					
PUNTUACIÓN TOTAL					

ANEXO 5. Recomendaciones dietéticas entregadas a los pacientes

Alimentos a reducir o evitar:

<i>Alimentos hiperglucémicos</i>	Azúcar
	Dulces
	Refrescos
	Pizza
	Pasta
	Pan blanco (de trigo)
	Bollería
	Cereales de desayuno
<i>Lácteos</i>	Leche entera y desnatada
	Yogur
	Helado
	Aditivos: caseína; suero de leche
	Queso
<i>Grasas</i>	Mantequilla
	Cremas
	Comida rápida
	Patatas fritas

