

**XVII CONCURSO NACIONAL DE PROYECTOS DE
INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN SALUD
FONIS 2020**

TITULO DEL PROYECTO

**Efecto del uso de probióticos orales asociado a adapaleno 0,3% en el
tratamiento del acné vulgaris inflamatorio leve-moderado facial: estudio
exploratorio experimental en adolescentes 12-24 años.**

Nombre: Daniela Perez Riveros

Tutor: David Torres P.

RESUMEN

Antecedentes: El acné vulgaris es una afección crónica de la piel prevalente en adolescentes y que puede asociarse a complicaciones en la esfera psicosocial y mental. En el sistema público en Chile, el acné v. leve- moderado se diagnostica y se resuelve en la atención primaria de salud (APS), donde solo se cuenta con un solo esquema de tratamiento en base a retinoides, que en ocasiones suele ser escaso en cuanto a su disponibilidad; ambas situaciones podrían repercutir en la resolución o progresión de la afección en adolescentes. Evidencia reciente ha señalado que los probióticos podrían ser una alternativa complementaria para el manejo de algunas afecciones de la piel incluido el acné vulgaris, sin embargo, faltan estudios clínicos en adolescentes y que busquen el efecto conjunto de retinoide tópico y probiótico oral.

Objetivo: Evaluar el efecto del uso de probióticos orales asociado a adapaleno 0,3% sobre la mejoría clínica del acné vulgaris inflamatorio leve- moderado en adolescentes.

Método: Se realizará un estudio exploratorio experimental aleatorizado abierto en adolescentes de 12-24 años con acné vulgaris inflamatorio leve- moderado facial, diagnosticado en un centro APS de la comuna de Puente Alto. Los pacientes seleccionados serán aleatorizados en dos grupos: uno recibirá probióticos orales además del tratamiento habitual (adapaleno 0,3% + autocuidado facial) y el otro sólo tratamiento habitual. Se medirá la mejoría clínica a través de la cantidad de lesiones inflamatorias o progresión de la afección; autopercepción y calidad de vida de los participantes, como así también la ocurrencia de efectos secundarios en ambos grupos. Estas mediciones serán hechas de manera basal y luego a los 3 y 6 meses de seguimiento.

Implicancias de los resultados: Este proyecto busca levantar evidencia inicial sobre el efecto de un tratamiento complementario inocuo y de fácil acceso para una afección prevalente (acné vulgaris facial) que afecta a una población especialmente vulnerable como son adolescentes de recursos limitados. El lograr complementar el tratamiento existente para estos usuarios, podría determinar ampliar las alternativas en APS y lograr una mejoría clínica satisfactoria en menor tiempo, previniendo importantes comorbilidades.

Key Words: afección, probióticos, acné vulgaris, mejoría clínica

1. RELEVANCIA DEL TEMA Y CARACTERIZACIÓN DEL PROBLEMA

1.1. RELEVANCIA DEL TEMA

El acné vulgaris inflamatorio leve-moderado en adolescentes está reconocida como una afección relevante, sobre todo si compromete el área del rostro, debido a que esta población es sensible a su aspecto físico y esta afección contribuye a generar un estrés psicológico importante que puede llegar a afectar su salud mental. Por ejemplo, se ha reportado que padecer de acné puede producir ansiedad, depresión u otros problemas psicológicos comparables con aquellos que generan enfermedades incapacitantes. Incluso el acné leve- moderado puede asociarse a mayor riesgo de depresión e ideación suicida, por lo que esta alteración psicológica no siempre se correlaciona con la severidad de la afección. Por otro lado, los pacientes que padecen acné crónico sufren más limitaciones sociales y ven reducida su calidad de vida. (2)

Por su parte, el acné vulgaris inflamatorio leve-moderado en adolescentes es una de las principales causas de consulta dermatológica en atención primaria del sistema público de salud Chile, donde sólo los casos severos son atendidos por médicos especialistas en niveles secundarios de atención. Como ésta es una afección frecuente que requiere ser resuelta en centros de menor complejidad, algunas comunas de nuestro país cuentan con un programa ministerial que entrega medicamentos destinados al tratamiento de esta afección, los que son indicados por médicos generales, sin la necesidad de ser vistos por especialistas (Programa tele dermatología del Minsal, disponibles desde el 2009). Sin embargo, esta canasta es limitada en cuanto a variedad de tratamientos disponiendo solo de adapaleno tópico (retinoide) y doxiciclina en comprimidos (antibiótico vía oral). A su vez es importante destacar que el stock es reducido y muchas veces los medicamentos se terminan antes de poder tratar a todos quienes lo necesitan. Adicionalmente, el acceso a otras alternativas terapéuticas son limitadas debido a los altos costos, dejando a la población adolescente de recursos limitados sin tratamiento o con éste inconcluso, con el riesgo de retroceder en los avances alcanzados. En este contexto, la evidencia reciente postula el uso complementario de probióticos como una alternativa inocua y económica para el tratamiento del acné vulgaris leve-moderado que podría beneficiar a este tipo de pacientes.

Este proyecto pretende generar evidencia inicial sobre el efecto de los probióticos orales en adolescentes con acné leve-moderado, contribuyendo indirectamente con los objetivos sanitarios de la década (2011-2020) publicados por el MINSAL, específicamente en:

- Objetivo 2: Reducir la Morbilidad, la discapacidad, y mortalidad prematura por Afecciones Crónicas No Transmisibles, Trastornos Mentales, violencia y Traumatismo.
- Objetivo 4: Reducir la Mortalidad, morbilidad y mejorar la salud de las personas, a lo largo del ciclo vital.
- Objetivo 5: Reducir las inequidades en salud de la población a través de la mitigación de los efectos que producen los determinantes sociales y económicos en la salud.

En línea con lo anterior, esta propuesta busca generar evidencia que contribuya a reducir o aminorar la morbilidad que acarrea el acné vulgaris en una población psico-socialmente sensible. Esta afección es considerada una enfermedad crónica no transmisible que puede ocasionar trastornos mentales y físicos importantes, sin olvidar que nos estamos centrando en tratar una población prioritaria; los adolescentes.

Por su parte se alinea con los siguientes objetivos de FONIS en:

1: Evaluación de eficacia, efectividad y eficiencia de intervenciones dirigidas problemas de salud prioritarios

3: Disminución de brechas de equidad en el acceso a la salud.

Este es el primer estudio, necesario en el proceso de la investigación de intervenciones, que explora la eficacia de una terapia alternativa para una afección prevalente en adolescentes, cuyos resultados servirán de base para la planificación y ejecución de estudios de eficacia, efectividad y eficiencia. Por su parte, el aportar con una terapia alternativa podría disminuir la brecha de disponibilidad de tratamiento en la APS.

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las afecciones de la piel que alteran el aspecto físico facial son un problema en el diario vivir de los adolescentes. Durante la adolescencia ocurren cambios hormonales que afectan la piel y por otro lado es un período crítico para el desarrollo de la personalidad, donde el adolescente expresa la necesidad de auto afirmación, de identidad, de realización, de valoración, y de contacto con el otro. En este sentido cualquier afección en la piel y más aún en el rostro, puede repercutir de manera negativa en su autopercepción generando un distrés psicológico importante ya que los adolescentes en esta etapa son especialmente vulnerables y muy sensibles a su aspecto físico (1). Como se mencionó anteriormente, se ha visto que el acné que altera el aspecto físico facial afecta negativamente la calidad de vida de los adolescentes, generando sentimientos de inferioridad, aislamiento social, y falta de confianza; cabe destacar que estos cambios psicológicos no necesariamente se corresponden con el grado de severidad del acné. A su vez también se ha reportado que este estrés psicológico debido al acné puede gatillar enfermedades psiquiátricas tales como ansiedad, depresión e incluso ideación suicida (2).

Se han descrito muchas afecciones que pueden alterar el aspecto de la piel, tales como: la dermatitis seborreica, psoriasis, vitiligo, dermatitis atópica, acné, etc. No obstante, la afección de la piel más prevalente en adolescentes es el acné vulgaris inflamatorio leve-moderado. Un estudio con base poblacional de muestras aleatorias realizado en 7 países de Europa en cerca de 10.000 adolescentes reporta que esta prevalencia es del 58%, alcanzando inclusive hasta un 73% en algunos países (3). Así mismo, también se han reportado importantes implicancias económicas del acné vulgaris en población de más de 30 años. Una revisión sistemática hecha a partir de estudios publicados, reportó que en Estados Unidos se pierden más de 3 billones de dólares al año por motivos relacionados al tratamiento o pérdidas

de productividad (ausentismo laboral) secundarias al acné (4), resaltando la importancia de prevenir o tratar esta afección tempranamente.

En Chile, el acné vulgaris inflamatorio leve-moderado es una de las principales causas de consulta dermatológica de adolescentes en APS. Es así como, en el sistema público se cuenta con el Centro de Especialidades San-Lázaro, el cual es un centro de salud municipal ubicado en Puente Alto, una de las comunas más grandes de Chile. Este centro cuenta con la atención de algunos médicos especialistas, con la excepción de dermatología. En este contexto, y tal como ocurre en APS, los casos de acné leve-moderado son atendidos y deben ser resueltos por un médico general, o en su defecto derivados a un centro mayor complejidad. San-Lázaro recibe cada año derivaciones desde los consultorios APS de la comuna para distintas especialidades, incluyendo consultas dermatológicas. El año 2021, por ejemplo, se recibieron 434 interconsultas dermatológicas de las cuales 24 correspondían a adolescentes con acné vulgaris leve-moderado, quienes difícilmente podrán acceder a consultas especializadas o tratamiento particulares costoso. (Fuente: registro estadísticas interconsulta del centro San-Lázaro, datos locales no publicados).

Los antecedentes planteados anteriormente, demuestran que el acné vulgaris en adolescente constituye una afección que necesita ser atendida precozmente con tratamientos eficaces. Por otro lado, en el sistema de salud público local, es importante contar además con alternativas de tratamiento eficaces y asequibles que permitan la resolución de los casos leves-moderados de manera oportuna. De esta manera se podría mejorar el aspecto de la piel, evitar su progresión y contribuir en la disminución de las comorbilidades estéticas, como cicatrices y aquellas psicosociales, que en el futuro podrían influir en aspectos fundamentales de la vida, tales como la educación, trabajo o relaciones interpersonales.

1.3. ANÁLISIS DEL ESTADO DEL ARTE

El acné vulgaris es una enfermedad que afecta la unidad pilosebácea de la piel. Su causa es multifactorial y si bien puede afectar a personas de distintas edades, es más frecuente en adolescentes. Tiene un espectro clínico que varía desde el acné comedogénico (no inflamatorio) hasta la enfermedad multisistémica del acné fulminans, siendo lo más frecuente en los adolescentes el acné vulgaris inflamatorio leve-moderado (5).

Existen muchos tratamientos que han demostrado ser eficaces y seguros para el acné vulgaris inflamatorio leve – moderado (6) por lo que son ampliamente utilizados en la mayoría de los pacientes, pero muchas veces son de larga duración y costosos. La escala de tratamientos para el acné vulgaris inflamatorio leve-moderado en adolescentes, contempla como la primera línea el uso de retinoides tópicos, de los cuales el adapaleno es el mejor tolerado. Como segunda línea de tratamiento, estos retinoides pueden asociarse a antimicrobianos como el peróxido de benzoilo o algún antibiótico tópico como la eritromicina. Esta terapia combinada está determinada por el grado de severidad del acné y luego por la evolución que tenga el paciente al tratamiento elegido de manera inicial. Como

tercera línea podemos nombrar el uso de antibióticos orales e isotretinoína, pero esto se reserva para casos más severos y se sugiere que sea indicada por un especialista. El objetivo del tratamiento del acné es lograr darle al paciente la mejor apariencia física posible junto con minimizar las cicatrices y secuelas psicológicas. Se busca prevenir la hiperqueratosis folicular, reducir la concentración de Cutibacterium Acnes, inhibir la producción de ácidos grasos y sebo junto con eliminar los comedones y lesiones inflamatorias. Con respecto a los antibióticos tópicos hay que destacar que su uso va en descenso por el riesgo de generar una cepa resistente de Cutibacterium Acnes. (6)

En el Centro San Lázaro de la comuna de Puente Alto, el programa de teledermatología cuenta con una canasta de tratamientos disponibles para el acné vulgaris leve-moderado. Los medicamentos provienen del Servicio de Salud Metropolitano Sur y se concentran en este centro por lo que los pacientes que consultan en la red de consultorios locales solo tienen acceso a esos estos medicamentos. Se reciben los siguientes insumos: adapaleno 0,1% en gel, adapaleno 0,3% en gel y doxiciclina 100mg en comprimidos. Si bien estos medicamentos son seguros y eficaces, son las únicas alternativas y se sabe que su acción podría mejorar y ser más rápida cuando están asociados a otro medicamento que puedan potenciar su acción.

Efecto potenciador y complementario de los probióticos

Recientemente se ha propuesto el uso de probióticos para complementar el tratamiento de diferentes enfermedades, debido a sus propiedades antiinflamatorias e inocuas (7). La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y Alimentos y la Organización Mundial de la Salud (WHO 2002) definen probiótico como: "Organismos vivos que ingeridos en cantidad adecuada confieren un beneficio saludable en el huésped. Y dentro de sus características se incluye que su consumo es seguro". La racionalidad de pensar en los probióticos como terapia complementaria para el acné vulgaris inflamatorio leve-moderado se debe a que se ha planteado la existencia de un eje cerebro- intestino- piel, donde a partir de un estímulo cerebral (por ejemplo, el estrés) se gatillan cambios en la flora gastrointestinal que a su vez puede afectar la inmunidad de la piel. Se ha visto que pacientes que padecen una enfermedad inflamatoria de la piel como el acné, dermatitis o psoriasis, tienen una microbiota gastrointestinal alterada y, por lo tanto, esto sugiere que si se corrige la disbiosis intestinal se podría mejorar también la disbiosis cutánea (7).

Estudios in vitro han demostrado que los probióticos inhiben el crecimiento del cutibacterium acnes, por lo que disminuyen la respuesta inflamatoria generada. Además, actúan de manera indirecta al reducir los efectos adversos de tratamientos antibióticos ampliamente usados en esta afección (8). En ese sentido, estos hallazgos sugieren que los probióticos podrían tener un gran potencial en el tratamiento del acné con repercusiones clínicas directas e indirectas.

Los estudios clínicos han reportado lo siguiente:

Kang et al., (2009) estudió el efecto de una loción facial sobre la acción de cutinebacterium acnes. Esta loción estaba hecha en base a Enterococcus faecalis SL-5, una especie de Lactobacillus extraído a partir de fecas humanas que ejerce su principal acción sobre bacterias gram positivas, especialmente el C.acnes. Se realizó un ensayo clínico controlado randomizado donde 70 pacientes mayores de 12 años con acné vulgaris leve-moderado fueron aleatorizados en dos grupos: un grupo recibió la loción tópica con probióticos y el otro una loción con placebo. Todos los participantes debían aplicar la loción en las áreas afectadas c/12 hrs. El grupo que recibió el probiótico redujo de manera significativa, comparado con el grupo placebo, las lesiones inflamatorias a las 8 semanas de seguimiento (9). A pesar de que los resultados pueden ser atractivos, en este estudio se evalúa la acción tópica del probiótico y no por vía oral, además de tener algunas limitaciones metodológicas como el tamaño de muestral y el rango etario poco acotado.

Por su parte Jung et al., (2013) en otro ensayo clínico controlado sobre el uso de probióticos orales en el tratamiento del acné inflamatorio en mujeres de 18-25 años, reportaron que el uso de probióticos orales Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus delbrueckii bulgaricus y B. bifidum por sí solos era tan efectivo como el uso de minociclina tópica (antibiótico que pertenece al grupo de las tetraciclinas), con una reducción en las lesiones inflamatorias de hasta un 67%. Usados en forma conjunta (probióticos más minociclina) el resultado era aún mejor. Ambos tratamientos tienen una acción antiinflamatoria sinérgica, mejorando la calidad de la piel desde la octava semana de tratamiento, traduciéndose en un incremento en la calidad de vida de los pacientes y en la sensación de bienestar (10). No obstante hay que destacar que la población de estudio fue de solo mujeres, no incluyó adolescentes, y se evaluó la acción de probióticos orales en conjunto con minociclina, quedando un vacío de conocimiento sobre el efecto combinado con retinoides tópicos.

En el 2016 Fabbrocini et al., en un estudio experimental piloto, doble ciego, randomizado, comparado con placebo en una muestra de 20 adultos; reportaron que el consumo de lactobacillus rahmnosus SP1 por 12 semanas lograba disminuir la expresión de IGF-1 a nivel cutáneo y mejorar la apariencia del acné en adultos, demostrando que cepa específica de probiótico modula el sistema immune, elevando la producción de citoquinas antiinflamatorias IL-10 que inducen la regulación periférica de linfocitos T y la secreción hipotalámica de hormonas que mejoran la integridad epitelial y la tolerancia inmune (11). Sin embargo, en este estudio se utilizó el consumo de probióticos como monoterapia y la población estudiada fue de adultos mayores de 30 años, en quienes el acné es menos frecuente.

Finalmente, las conclusiones de una reciente revisión sistemática publicada en el 2020, que incluye seis estudios preclínicos y nueve clínicos, sugieren los beneficios que podría tener el uso de probióticos como terapia de apoyo en el tratamiento del acné, sin embargo, se necesitan más estudios clínicos para evaluar el efecto y seguridad del uso de probióticos en esta afección (12).

En síntesis, la evidencia in vitro y estudios clínicos en poblaciones diferentes sugieren la eficacia y seguridad de los probióticos como tratamiento adyuvante del acné inflamatorio leve-moderado. Sin embargo, no se han encontrado estudios que evalúen la acción oral de los probióticos como tratamiento adyuvante en adolescentes, y menos aún que evalúen su sinergia con el uso de retinoides tópicos.

2. SOLUCIÓN E INVESTIGACIÓN

2.1. SOLUCIÓN PROPUESTA Y ESCENARIOS DE APLICABILIDAD

Dado el nivel del estado del arte expuesto anteriormente, existe racionalidad biológica y evidencia preliminar para evaluar el efecto y seguridad de los probióticos orales como tratamiento adyuvante del acné inflamatorio leve-moderado en adolescentes. En esta línea, y siguiendo las fases de investigación de terapia en seres humanos, es necesario un estudio piloto o exploratorio antes de un estudio experimental confirmatorio para aproximarse a la seguridad y eficacia, dado que no se han publicado estudios clínicos en adolescente y con el esquema que abordará el presente proyecto. Por lo tanto, este proyecto busca reportar por primera vez el efecto que tendría el uso de probióticos orales asociado a adapaleno 0,3% como tratamiento complementario del acné vulgaris inflamatorio leve-moderado facial en la mejoría clínica o progresión de la

afección en adolescentes. De manera de proveer evidencia sobre la eficacia de una terapia complementaria para la planificación de futuros ensayos clínicos controlados aleatorizados ciegos confirmatorios.

Si bien el acné inflamatorio leve- moderado no constituye una enfermedad especialmente grave, es prevalente y afecta a una de las poblaciones más vulnerables del ciclo vital, los adolescentes. Su alta prevalencia y comorbilidades asociadas (psicosociales y estéticas) hacen que sea importante tener un tratamiento oportuno, asequible, rápido y eficaz para solucionar aquello que más estigmatiza al adolescente que lo padece; su apariencia física. Esta propuesta busca entregar nueva evidencia para considerar una nueva alternativa complementaria al tratamiento. Otros beneficios adicionales de los probióticos es que son inocuos, nutricionales, menos costosos, conocidos y de fácil acceso para la población. Además, contar con una terapia complementaria que potencia el tratamiento habitual, podría contribuir a disminuir las consecuencias relacionadas al autoestima y salud mental. Los probióticos como terapia complementaria está específicamente enfocada a una población que no tiene acceso a tratamientos caros o con múltiples medicamentos, con el fin de contribuir a evitar el abandono de tratamiento o tratamiento excesivamente prolongados.

Concluyendo, conocer la eficacia del uso de probióticos orales nos entregaría una nueva alternativa para complementar y mejorar la canasta de medicamentos para el tratamiento del acné disponibles en algunos centros de APS en Chile. Es importante destacar que esta canasta es bastante limitada en cuanto a variedad de productos y a cantidad de stock. Por lo tanto, la introducción de los probióticos se traduciría en beneficios a distintos

niveles; por una parte, sería conveniente para el Estado quien podría reformular su enfoque e incluir el uso de probióticos orales en los tratamientos básicos del acné, y también se vería favorecida la población adolescente de bajos recursos, la atención primaria de salud y la industria productora de probióticos.

2.2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En adolescentes de 12 a 24 años con acné vulgaris inflamatorio leve-moderado facial ¿La terapia complementaria con probióticos orales asociado a adapaleno al 0,3% tiene una mejor respuesta sobre la mejoría clínica que la monoterapia con solo adapaleno al 0,3%?

2.3. HIPÓTESIS O SUPUESTOS DE INVESTIGACIÓN

El uso de probióticos orales asociado a adapaleno 0,3% tópico, tiene un mejor efecto en el tratamiento del acné en adolescentes de 12-24 años en cuanto a la mejoría clínica o progresión de la afección.

2.4. OBJETIVOS

2.4.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto del uso de probiótico oral combinado con el retinoide tópico adapaleno 0,3%, comparado solo con adapaleno, para el tratamiento del acné vulgaris inflamatorio leve-moderado en adolescentes en un plazo de 6 meses.

2.4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

Evaluar la mejoría clínica, entendida como la disminución en cantidad de lesiones inflamatorias, o progresión de la afección definida como aquellos pacientes donde fue necesario escalar en el tratamiento médico en ambos grupos de estudio.

1. Comparar la calidad de vida en relación con el aspecto de la piel, de los pacientes del estudio al inicio y durante el seguimiento, en ambos grupos de estudio.
2. Determinar la autopercepción del aspecto físico de la piel del rostro de los adolescentes del estudio al inicio y durante el seguimiento, en ambos grupos de estudio.
3. Reportar la ocurrencia de eventos secundarios en ambos grupos al final del seguimiento.

3. METODOLOGÍA, ÉTICA Y PLANIFICACIÓN

3.1. METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTOS

Diseño

Se realizará un estudio exploratorio experimental, aleatorizado y abierto. Se compararán dos grupos contemporáneos. El grupo intervención recibirá probióticos orales más retinoide tópico y el grupo control recibirá sólo retinoide tópico. En ambos grupos se realizará un seguimiento a los 3 y 6 meses para evaluar los siguientes resultados outcomes: mejoría clínica, autopercepción, calidad de vida y eventos secundarios.

Racionalidad del diseño

Este proyecto constituye el primer estudio en seres humanos que evalúa el uso de probiótico oral en asociación con retinoide tópico, para el tratamiento del acné vulgaris; existiendo previamente estudios preclínicos o clínicos en otras poblaciones. Busca aportar evidencia necesaria para realizar en el futuro un ensayo clínico de eficacia. Según el análisis del estado del arte, no hay evidencia previa que muestre los efectos de este tratamiento combinado (retinoide tópico y probiótico oral) en seres humanos, para esta afección de la piel. Por lo tanto, es racional primero hacer un estudio exploratorio para comprobar si existe alguna diferencia.

Es factible realizar maniobras experimentales para el control de sesgos dada la naturaleza de la intervención, que son fármacos o productos indicados por un médico. En este sentido, se puede asegurar que la intervención será similar para todos los participantes, de igual manera es posible aleatorizar. Adicionalmente, al ser un estudio piloto y dados los altos costos que implica tener un placebo y grandes tamaños muestrales, no es racional aún plantear un estudio ciego y confirmatorio.

Población de estudio y reclutamiento

El estudio se llevará a cabo entre noviembre 2022 hasta agosto 2024 en el Centro de Especialidades San Lázaro, un centro de salud pública (municipal) de la comuna de Puente Alto en Santiago. La población de estudio serán adolescentes de ambos sexos, que vivan en la comuna de Puente Alto y se atiendan en algún consultorio de la red municipal de la comuna que consientan/asientan participar en el estudio que cumplan los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión:
 - 1) Edad 12-24 años.
 - 2) Tener diagnóstico de acné vulgaris inflamatorio leve-moderado facial determinado mediante un score de 2-3 en la Escala Global de Evaluación de Acné. Esta escala está descrita en el estudio de Jung et al 2013, y consta de 5 puntos que evalúan el grado de acné vulgaris según las características de las lesiones presentes.
- Criterio exclusión:
 - 1) Estar cursando con un cuadro infeccioso-inflamatoria con tratamiento antibiótico activo al momento del reclutamiento.

- 2) Antecedentes de enfermedad mental diagnosticada que pueda interferir en la evaluación de los outcomes del estudio, según registro en su ficha clínica (por ejemplo, esquizofrenia, depresión severa,
- 3) Embarazo o lactancia al momento del reclutamiento, evaluado mediante una encuesta.
- 4) Fumador crónico (de más de 20 cigarrillos al día) o alcoholismo (consumo diario de más de 200cc de alcohol todos los días), evaluado mediante encuesta.
- 5) Uso actual de isotretinoína oral, evaluado mediante encuesta.
- 6) Mujeres que hayan cambiado su método anticonceptivo (químico) los últimos 3 meses, evaluado mediante encuesta.
- 7) Consumo de probióticos (alimento o suplemento) de manera diaria el último mes antes del estudio.
- 8) Pacientes con exceso de vello facial o cicatrices que pudieran interferir con la medición de los outcomes, evaluado mediante la inspección clínica al momento del reclutamiento.
- 9) Pacientes sometidos a procedimientos cosméticos faciales (piling, laser) los últimos 3 meses, pesquisado mediante encuesta.
- 10) Antecedente que impida la ingesta de probióticos (por ejemplo: creencias personales, culturales, religiosas, intolerancia alimentaria, etc.)

Definición de la intervención.

El grupo intervenido recibirá adapaleno 0,3% en gel tópico para ser usado una vez al día más el probiótico “multiflora plus” dos cápsulas al día vía oral en una sola toma. Todo durante 6 meses. El paciente deberá consumir dos cápsulas del probiótico oral al día, con agua, jugo o leche después de una comida principal (desayuno, almuerzo o cena) y sin bebidas carbonatadas ya que éstas alteran la absorción del probiótico.

Se decidió usar multiflora plus ya que contiene una combinación de cepas que han sido estudiadas con anterioridad y las cuales han demostrado beneficios en el tratamiento de afecciones inflamatorias de la piel (10). Además, es de costo asequible en el mercado. Cada cápsula de multiflora plus contiene: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*; *Streptococcus thermophilus*; *Bifidobacterium breve*; *Lactobacillus acidophilus*; *Bifidobacterium longum*; *Lactobacillus bulgaricus*, 1x 10⁸ UFC/Sachet; FOS (Fructooligosacárido); Excipientes c.s. Con la dosis indicada (2 cápsulas) se estarían consumiendo 1 x 10⁸ UFC.

El grupo control recibirá sólo adapaleno 0,3% en gel tópico 1/día.

El retinoide tópico que es el adapaleno 0,3% en gel, debe ser aplicado en las noches de la siguiente manera: realizar un aseo facial con el limpiador facial entregado, sobre el rostro limpio y seco aplicar una pequeña cantidad de gel (tamaño de una lenteja) en frente, mejillas y mentón, esparcir en todo el rostro formando una película uniforme y muy delgada. Repetir todas las noches antes de acostarse. Se recomienda que durante las

dos primeras semanas el uso de retinoide sea noche por medio para minimizar la ocurrencia de efectos adversos conocidos tales como ardor, irritación, descamación y eritema. El paciente contará con un producto hidratante para aliviar cualquier malestar en la piel secundario al tratamiento.

El médico tratante, según la secuencia de aleatorización, será el encargado de indicar y explicar a cada participante la forma de aplicación o administración del tratamiento. Ambos grupos tendrán que realizar un autocuidado facial básico en sus casas, el cual consistirá en un aseo facial mañana y noche junto con uso de bloqueador solar FPS 50+ toque seco durante el día replicándolo c/3 horas. El médico tratante entregará un kit de autocuidado facial, que contará con los productos antes descritos, a cada paciente, al inicio y a los 3 meses de seguimiento. Este kit incluirá productos de la marca isdin y estará constituido por: espuma limpiadora de la línea acniben + acniben repair RX gel crema hidratante + bloqueador solar water fusión FPS 50+.

Aleatorización

Se realizará una aleatorización simple 1:1 utilizando un software estadístico Oxmar (13) de manera de asegurar la independencia y probabilidad de asignación de 0,5 igual para todos los participantes. El sistema OxMaR, acrónimo de Oxford Minimization and Randomization, fue publicado como software de código abierto y gratuito en el año 2014. Funciona en línea, en entorno web, y permite realizar aleatorización simple y asignación adaptativa mediante minimización.

La aleatorización estará a cargo del estadístico del equipo de investigación y será hecha a medida que se vayan reclutando los pacientes del estudio.

Seguimiento y adherencia a la intervención

Se conformará un equipo de 4 paramédicos debidamente capacitados para el estudio de investigación, encargados de entregar la intervención, evaluar la adherencia y el seguimiento e implementar el box para las sesiones de control.

Un paramédico estará encargado de entregar de manera mensual durante todo el seguimiento (6 meses) los insumos correspondientes a los pacientes de cada grupo. Y de manera basal y a los tres meses el kit de autocuidado. La entrega será realizada en el centro San Lázaro, en el cual se contará con un box de atención específico, definido con anterioridad como lugar de retiro de medicamento del estudio. Este retiro se realizará los primeros 5 días de cada mes entre las 8:00 y 13:00 hrs. En caso de no poder asistir en ese horario el paciente deberá dar aviso por teléfono o por correo electrónico, si no avisa ni retira sus medicamentos en el plazo acordado el paciente deberá abandonar el estudio. Se entregará adapaleno 0,3% gel tópico (1 tubo de 30grs) + cápsulas de multiflora plus (60 cápsulas)+ kit de autocuidado, a cada paciente del grupo intervenido; y adapaleno 0,3% gel + kit de autocuidado a cada paciente del grupo control.

En esta entrega además se realizará con una breve encuesta a los pacientes indagando si han sentido algún malestar con el tratamiento y el nivel de cumplimiento del tratamiento de manera de saber cómo ha sido la adherencia.

En cada retiro el paciente o quien lo represente deberá firmar el retiro de su medicamento para evitar una entrega duplicada. En caso de pérdida del tratamiento entregado, el paciente deberá informarlo de manera inmediata al médico encargado y se procederá a una nueva entrega con un tope de 2 ocasiones de pérdida por paciente, si esta eventualidad ocurre en más ocasiones, el paciente deberá retirarse del estudio.

El médico tratante y un segundo paramédico (asignado para esto), se encargarán de evaluar a cada paciente basalmente y hacer el seguimiento de los outcomes a los 3 y 6 meses de seguimiento.

Definición outcomes y procedimientos.

Los outcomes del estudio son:

- Mejoría clínica, definida como la disminución del número de lesiones inflamatorias entendidas como pápulas o pústulas, que se medirá a través del registro fotográfico y por conteo de la cantidad de dichas lesiones presentes en el rostro del paciente basal, a los 3 y 6 meses de seguimiento.
- Progresión de la afección, determinada si luego de iniciado el tratamiento propuesto, el paciente no presenta mejoría clínica o empeora en cantidad de lesiones (aumento), siendo necesario escalar en tratamiento médico.

Para la evaluación objetiva de ambos outcomes se dividirá el rostro en 5 regiones: frente, nariz, mentón, mejilla izquierda y mejilla derecha, de acuerdo con lo descrito en el estudio de Jung et al 2013 (10). Las fotografías serán tomadas por el segundo paramédico del equipo de investigación, quien será capacitado para objetivar la manera en que se deben tomar las fotos usando un smartphone. Se debe contar con una fotografía frontal del rostro que abarque todo su contorno, y luego otras mostrando más cerca las cinco zonas especificadas anteriormente. En cada sesión de fotografía se realizará un lavado del rostro justo antes de tomar las fotos, éste será hecho por el paciente en el mismo box utilizando espuma de limpieza isdin, idéntica a la entregada en el kit de autocuidado y agua.

El registro fotográfico será hecho utilizando la cámara trasera de un iphone 8. Se decidió usar el iphone 8 debido a que es un smartphone económicamente accesible, fácil de usar, con buena resolución de cámara. Además, existe un estudio que reporta una buena concordancia entre fotos tomadas por un iphone 6 y el diagnóstico y seguimiento de acné hecho en vivo, dado que el modelo 6 de iphone es muy antiguo se decidió usar un sucesor de éste que cuenta con una cámara de mejores características. (14). El teléfono deberá ser sostenido con ambas manos del operador que toma la foto. Las fotos serán tomadas siempre en la misma sala, ubicada en el segundo piso del centro San Lázaro en el pasillo de Guaporriño box 1. Esta sala recibe luz natural por una ventana amplia que ocupa la mitad de uno de sus muros. Además, se deberá tener la luz del techo de la sala encendida y se contará con un aro de luz el cual será puesto frente al rostro del paciente, se sacará la foto con flash luego de tocar la pantalla del celular para correcto enfoque. Se posicionará al paciente en la pared adyacente a la ventana logrando que la luz natural le

llegue desde su lado izquierdo. El paciente estará sentado frente a una mesa donde se podrá apoyar el celular de manera que la cámara esté estable y paralela a su rostro. Se contará con un fondo verde (green screen) para asegurar un fondo neutro y sin ruido. Todos los implementos necesarios para tomar las fotos junto con la espuma de limpieza facial estarán en el box de atención que será ordenado con anterioridad por un tercer paramédico del equipo.

Se tomará una imagen del rostro completo a 20 cm desde punta de la nariz del paciente y luego fotos por sectores según la división del rostro mencionada anteriormente, a 10cm de la piel de la zona que se está fotografiando. Es recomendable tomar varias fotos y luego al pasarlas al computador elegir las más nítidas (15). Cada archivo será guardado en formato jpg para su posterior análisis y comparación. Se elegirán 6 fotos de cada paciente para cada sesión. Cada foto será intervenida borrando la zona de los ojos de los pacientes en la foto del rostro total, para resguardar su identidad, esto será realizado por la paramédico que ingrese las fotos al computador quien será el mismo que las toma. Toda fotografía se tomará entre las 9 y 11 de la mañana para evitar variaciones importantes de la luz natural. El paciente deberá esperar fuera del box por unos minutos, mientras los profesionales ingresan los datos obtenidos, en caso de tener que realizar una segunda sesión.

Se cuantificarán las lesiones inflamatorias en cada sesión y por sección del rostro para objetivar el resultado del tratamiento realizado. El conteo de lesiones será realizado por el médico en la consulta presencial y será registrado por él mismo en una hoja con el dibujo de un rostro con la división correspondiente según lo detallado en el procedimiento. Luego de obtenidas las fotos del paciente y de traspasarlas al computador para elegir las más nítidas, el paramédico encargado de fotografías junto con el médico tratante procederán a contar en las fotos las lesiones inflamatorias y debería existir concordancia con lo visto en la consulta, si no existe esta concordancia, se procederá a su revisión contando nuevamente las lesiones en el paciente. Por este motivo es importante realizar este análisis inmediatamente terminada la toma de fotos, mientras el paciente espera fuera del box. El conteo de las lesiones es el método más preciso para evaluar cambios en la severidad del acné en comparación a usar una graduación en escala, por este motivo es lo más usado en los estudios experimentales (16). Las fotos se almacenarán en una carpeta exclusiva para ello, en formato jpg donde cada paciente contará con su propia carpeta de registro debidamente identificada. Dentro de ésta habrá 3 carpetas más según fecha de control realizado, cada carpeta con 6 fotos del paciente cada una y cada foto tendrá las iniciales del paciente y nombre de la zona fotografiada.

Si a los 6 meses de seguimiento la cantidad de lesiones se mantiene constante o aumenta, se considerará que hubo progresión de la afección y el paciente deberá tratarse con algún antimicrobiano tópico o adicionar un antibiótico o retinoide oral según lo requiera.

- Autopercepción del aspecto de la piel facial: definido como: cómo se aprecia el adolescente, que se medirá a través de una encuesta con escala de likert donde se preguntará el grado de satisfacción con su aspecto facial: «muy satisfecho», «neutral o no me afecta», «poco satisfecho», «insatisfecho».

- Calidad de vida en relación a la piel facial, definido como: qué tanto la afección afecta la vida diaria del adolescente, medida a través del Índice de Calidad de Vida en Dermatología (escala validada para 16 años y más) y su homóloga para adolescentes menores de 16 años. Estas escalas se componen de 10 preguntas en relación con cómo la afección dermatológica altera la vida diaria del paciente. Cada una de las preguntas es escala tipo Likert con cuatro posibles respuestas: «nada en absoluto», «un poco», «bastante» o «mucho», con puntuación de 0, 1, 2 y 3 respectivamente. Los dominios de salud incluidos son: síntomas y percepciones (preguntas 1,2), actividades diarias (3, 4), ocio (5, 6), trabajo/estudio (7), relaciones interpersonales incluyendo sexualidad (8, 9) y tratamiento (10). La suma de las puntuaciones proporciona un valor global entre 0-30. Cuanto mayor es la puntuación, mayor es el impacto sobre la vida del paciente. El cuestionario puede ser completado sin dificultad por personas de diferente edad y nivel intelectual entre uno y tres minutos. La escala de niños es muy similar sólo que se adapta en lenguaje y experiencias diarias acordes a la edad.

- Eventos secundarios definido como eventos conocidos (por ejemplo, por uso de adapaleno: ardor, irritación, eritema, descamación) y otros nuevos que reporten los participantes, medidos a través de encuestas cortas basal, a los 3 y 6 meses. Las encuestas serán entregadas por el cuarto paramédico del equipo en cada control quien además deberá pasárselas a la secretaria para que ingrese los datos obtenidos.

- Otras covariables incluidas en el estudio son sexo (femenino masculino según la ficha clínica), edad en años según la fecha de nacimiento y nivel socioeconómico (NSE) de la madre o tutor legal, medido a través del subrogante nivel educacional como se midió en las encuestas nacionales de salud (NEDU, bajo, medio o alto).

Finalmente, para la capacitación del equipo de investigación, ajustar los cuestionarios y probar el flujo de reclutamiento, se realizará un estudio piloto en 5 posibles participantes antes de comenzar el estudio.

Justificación del tamaño muestral

El tamaño muestral será el equivalente a la cantidad de paciente que se atienden en 1 año en este centro de estudio por diagnóstico de acné y que se encuentren dentro del rango etario deseado. En un año en el centro San-Lázaro, se atienden aproximadamente 30 adolescentes con esta afección (Registros estadísticos locales CELS), los que se randomizarán 15 al grupo de intervención y 15 al control.

Al final del estudio, una vez obtenidos los resultados se calculará la potencia post-hoc de los tamaños de efectos encontrados.

Plan de análisis estadística

Para el análisis estadístico se utilizará el software R, (versión 4.1.2 para Windows), el paquete necesario para este análisis es el *Dyplr*. Los datos serán almacenados en una planilla Excel.

Las variables por estudiar serán analizadas según su tipo y escala de medición. Las variables sexo, nivel educacional y edad y aquellas serán presentadas en tablas de frecuencias y porcentajes, y las continuas o discretas con su promedio y desviación estándar.

Para comparar los outcomes categóricos se realizará utilizando chi cuadrado para las proporciones a los 3 y 6 meses de seguimiento. Para comparar el número de lesiones y la calidad de vida, a partir del puntaje obtenido se utilizará un test no paramétrico (mann-whitney test) para su comparación a los 3 y 6 meses. El criterio de significación. P value <0,05, además se reportarán intervalo de confianza al 95%.

Bibliografía

1. Misery L. Consequences of psychological distress in adolescents with acne. *J Invest Dermatol.* 2011;131(2):290–2.
2. Niemeier V, Kupfer J, Gieler U. Acne vulgaris--psychosomatic aspects. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006;4(12):1027–36.
3. Wolkenstein P, Machovcová A, Szepietowski JC, Tennstedt D, Veraldi S, Delarue A. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(2):298–306.
4. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris: Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):474–85.
5. Pilosebáceo T, Acné, M. Ivars Lleó, Imbuluzqueta JML, Alonso IB, A. España Alonso Servicio de Dermatología. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona. España;
6. Leung AKC, Barankin B, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Dermatology: how to manage acne vulgaris. *Drugs Context.* 2021;10:1–18.
7. Stavropoulou E, Bezirtzoglou E. Probiotics in Medicine: A Long Debate. *Front Immunol.* 2020 Sep 25;11:2192.
8. Szántó M, Dózsa A, Antal D, Szabó K, Kemény L, Bai P. Targeting the gut-skin axis- Probiotics as new tools for skin disorder management? *Exp Dermatol.*

- 2019;28(11):1210–8.
9. Kang BS, Seo J-G, Lee G-S, Kim J-H, Kim SY, Han YW, et al. Antimicrobial activity of enterocins from *Enterococcus faecalis* SL-5 against *Propionibacterium acnes*, the causative agent in *acne vulgaris*, and its therapeutic effect. *J Microbiol.* 2009;47(1):101–9.
 10. 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(2):114–22.
 11. 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(5):625–30.
 12. Goodarzi A, Mozafarpour S, Bodaghabadi M, Mohamadi M. The potential of probiotics for treating *acne vulgaris*: A review of literature on acne and microbiota. *Dermatol Ther.* 2020;33(3):e13279.
 13. Guillaumes, S., & O'Callaghan, C. A. (2019). Versión en español del software gratuito OxMaR para minimización y aleatorización de estudios clínicos. *Gaceta sanitaria*, 33(4), 395–397.
 14. Singer, H. M., Almazan, T., Craft, N., David, C. V., Eells, S., Erfe, C., Lazzaro, C., Nguyen, K., Preciado, K., Tan, B., & Patel, V. A. (2018). Using network oriented research assistant (NORA) technology to compare digital photographic with in-person assessment of *acne vulgaris*. *JAMA Dermatology (Chicago, Ill.)*, 154(2), 188. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.5141>
 15. Ashique KT, Kaliyadan F, Aurangabadkar SJ. Clinical photography in dermatology using smartphones: An overview. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2015;6(3):158–63. Available from:
 16. Cho SI, Yang JH, Suh DH. Analysis of trends and status of physician-based evaluation methods in *acne vulgaris* from 2000 to 2019. *J Dermatol* [Internet]. 2021;48(1):42–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.15613>

3.2. ANÁLISIS DE LAS IMPLICANCIAS ÉTICAS

3.2.1. ANÁLISIS DE RIESGO-BENEFICIO:

Se trata de un estudio con maniobra experimental donde el riesgo al que se exponen los participantes incluidos en el estudio es mínimo, si consideramos que los probióticos son suplementos que ya se han estudiado, son de consumo habitual en la dieta alimentaria, son inocuos y beneficiosos para las personas; sabemos a priori que pueden beneficiar el tratamiento de algunas afecciones y que por sí solos o combinados con antibióticos tópicos, resultan beneficiosos en el tratamiento del acné vulgaris. Por su parte, el adapaleno es un retinoide aprobado para uso dermatológico con eventos colaterales ya conocidos.

No obstante, el estudio considera la medición y vigilancia de eventos colaterales que estarían dados por el uso de adapaleno tales como, ardor, irritación, descamación o alguna reacción de hipersensibilidad u otros que podrían estar asociados a los probióticos o la combinación de ambas intervenciones. En este sentido, estos eventos serán comunicados, atendidos por el médico tratante y derivados a instancias superiores cuando sea necesario.

En consecuencia, los beneficios que aporta el proyecto es mayor a los riesgos. Adicionalmente, los participantes, recibirán tratamiento de forma completa y gratuita mientras dure el estudio, y podría traducirse en una nueva alternativa complementaria que podría significar una mejoría clínica más rápida con menores repercusiones físicas y en la salud mental de los adolescentes.

3.2.2. RESGUARDO DE LA CONFIDENCIALIDAD:

Los participantes serán fotografiados siempre en las mismas condiciones y con la compañía de un adulto de su confianza si son menores de edad. En las fotos elegidas se borrará la zona de ojos para evitar que sean reconocidos a primera vista y además cada paciente será identificado con sus iniciales las cuales a su vez serán identificadas con un número que se les asignará de forma aleatoria de manera de resguarda su confidencialidad. Adicionalmente, en caso de publicación de alguna fotografía, estas serán con carácter científico académicos, resguardado a la confidencialidad y con el consentimiento informado de las mismas.

3.2.3. CONSENTIMIENTO/ASENTIMIENTO INFORMADO:

Todos los participantes y sus tutores legales deberán firmar el consentimiento informado o dar su asentimiento. El documento de consentimiento será redactado de manera precisa y con palabras sencillas para asegurar que el paciente entiende de qué se trata el proyecto. En caso de pacientes menores de 18 años se solicitará el consentimiento firmado por su tutor legal y el asentimiento del menor.

3.2.4. AUTORIZACIONES INSTITUCIONALES REQUERIDAS

Se presentará el proyecto al comité de ético científico del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente. Por otro lado, se pedirán autorizaciones a la autoridad municipal que corresponda (alcalde), y a la Dirección de Salud Municipal de la comuna y a la directora del centro en cuestión.

3.3. PLAN DE TRABAJO

Objetivo Específico	Actividad	AÑO 1												AÑO 2												AÑO 3					
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
1. Evaluar Mejoría clínica o progresión de la afección con tratamiento	1. Permisos	■	■	■																											
	2. Conformación y capacitación del equipo de investigación				■	■	■																								
	3. Estudio piloto							■	■																						
	4. Reclutamiento y aleatorización									■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	5. Obtención y Almacenamiento de datos (Fotos y conteo de lesiones)									■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	6. Análisis de datos																													■	
	7. Resultados y comparación entre grupos																														■
2. Evaluar la autopercepción y calidad de vida del paciente durante el estudio	Aplicación de encuestas								■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	8. Obtención y Almacenamiento de datos a partir de encuestas (score)								■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	Análisis de datos																													■	
	Resultados y comparación entre grupos																													■	

4. RESULTADOS, IMPLEMENTACIÓN Y DIFUSIÓN

4.1. IMPLEMENTACIÓN DEL(LOS) PRODUCTO(S) ESPERADO(S)

4.1.1. RESULTADOS Y/O PRODUCTOS ESPERADOS

Con este proyecto se quiere certificar los efectos positivos del uso de probióticos orales (multiflora plus) como complemento al uso de adapaleno 0,3% en gel en la mejoría clínica del acné leve-moderado en adolescentes. Este retinoide tópico es el tratamiento de primera línea habitualmente usado para el acné vulgaris leve-moderado en atención primaria, forma parte de la canasta entregada por el MINSAL para el programa de teledermatología desde el año 2009; por lo tanto, por más de 10 años es y ha sido la única opción disponible para miles de adolescentes que se atienden en los consultorios del sistema de salud público de nuestro país.

Dado que la cantidad de stock que se distribuye a lo largo de los consultorios es limitada, la población que recibe este tratamiento no logra tener un tratamiento completo y esto repercute en adolescentes que persisten con la enfermedad y con la carga psicológica detrás de ella, o retroceden cuando han visto mejoría. Con los resultados de este estudio, se podrá complementar este tratamiento que por tanto tiempo ha estado estancado en lo mismo, logrando una mejor evolución clínica y contar con terapias complementarias en APS.

Se espera que el uso de probióticos orales reduzca de manera visible las lesiones inflamatorias de la piel, en adolescentes con acné vulgaris leve-moderado inflamatorio facial, contribuyendo a que el aspecto físico de los pacientes se vea beneficiado en menos tiempo y utilizando sólo los recursos disponibles en APS, para que el tratamiento de su afección no se transforme en una carga económica y un nuevo estrés para el paciente y sus familias.

Nombre del resultado/producto	Ingresar una breve descripción del resultado/producto
Complemento de tratamiento de acné con uso de probioticos orales	El uso de probióticos orales (multiflora plus) complementa de manera positiva el tratamiento del acné vulgaris leve-moderado facial en adolescentes de 12-24 años, cuando se asocia a adapaleno 0,3%, contribuyendo a la mejoría clínica.
Recomendación de uso de probióticos en APS	Dados los resultados se generará una guía de recomendaciones para posteriores investigaciones y sobre el uso de probióticos orales para el tratamiento del acné inflamatorio facial leve-moderado como complemento al tratamiento inicial disponible en APS.

Guía clínica	Recomendaciones para generar una guía clínica sobre el uso de probióticos orales para el tratamiento del acné basado en evidencia y en este estudio exploratorio para que los médicos generales fundamenten su indicación cuando lo requieran.
--------------	--

4.1.2. IMPLEMENTACIÓN DE EL(LOS) PRODUCTO(S) ESPERADO(S)

Los beneficiarios finales son:

- Equipos académicos y de investigación en el ámbito de la dermatología, nutrición y Atención Primaria.
- Centros de atención primaria
- Adolescentes con problemas de acné leve-moderado

Para implementar los productos esperados se trabajará de manera conjunta con un equipo académico multidisciplinario y de APS, donde se deberá incluir un dermatólogo que corresponda a la red de derivación de la comuna donde se este trabajando, esto con el fin de generar un protocolo de ensayo clínico confirmatorio, en caso de que sea necesario. Además, se conformará un equipo de trabajo colaborativo con algunos referentes de APS (directores, médicos) para generar recomendaciones estandarizadas acerca del uso de probióticos para el tratamiento del acné en la atención primaria.

4.2. ACTIVIDADES DE DIFUSIÓN

Los resultados del estudio serán difundidos en:

Nº	Actividad
1	Registro del protocolo del proyecto en trial.org.gov
2	Seminario gratuito y abierto de divulgación de resultados y recomendaciones en APS
3	Dos Congresos científicos: uno nacionales y uno internacionales
4	Dos Publicación científica en revista: uno nacional y uno internacional
5	Creación de documento escrito y online tipo guía clínica para referencia en los consultorios del país.

5. CAPACIDAD DE GESTIÓN Y ASOCIATIVIDAD

5.1. CAPACIDAD DE GESTIÓN

COSTO TOTAL DEL PROYECTO	
ITEM	VALOR
GASTOS EN PERSONAL	15.000.000
EQUIPAMIENTO (cámaras y laptops)	7.000.000
INFRAESTRUCTURA Y MOBILIARIO	1.000.000
CAPACITACIÓN/TALLERES	2.000.000
PASAJES	600.000
CONGRESOS	600.000
Manuales o guías	300.000
DIFUSIÓN	1.800.000
PUBLICACIÓN CIENTÍFICA	2.000.000
TOTAL	30.000.000.-

NOMBRE	INSTITUCIÓN	PROFESIÓN	CARGO EN EL PROYECTO	Funciones y Capacidades Críticas que aportará al proyecto	% dedicación Mensual (calculado en base a 180hrs. mensuales)	\$/HH
EQUIPO DE INVESTIGACIÓN						
NN	Centro de especialidades primarias San Lázaro	Médico, APS	director	Dirigir y coordinar las actividades del proyecto, Interpretación de resultados	50%	15000
NN	Clínica XX	Medico Dermatólogo	Director alternativo	Suplir en la función de dirección cuando el director esté ausente. Interpretación de resultados.	40%	15000
VV	U Andes	Médico Epidemiólogo	Investigador 1	Metodología y reclutamiento, piloto	35%	15000
VV	U Andes	Estadístico	Investigador 2	Análisis estadístico	20%	10000
NNN	APS	Enfermera coordinadora	Coordinadora	Coordinación reclutamiento en terreno	100%	8000
PERSONAL TÉCNICO DE APOYO						
Paramédico 1	Centro de especialidades primarias San Lázaro	Técnico en enfermería	Profesional técnico	Encargado de entregar los medicamentos que corresponda a cada paciente y hacerlos firmar la entrega	15%	8000
Paramédico	Centro de	Técnico en	Profesional	Encargado de	20%	8000

2	especialidades primarias San Lázaro	enfermería	técnico	implementar el box con las luces, green screen sillas y artículos de aseo para cada sesión de fotos.		
Paramédico 3	Centro de especialidades primarias San Lázaro	Técnico en enfermería	Profesional técnico	Encargado de tomar fotografías y dejarlas archivadas en el computador	30%	8000
Paramédico 4	Centro de especialidades primarias San Lázaro	Técnico en enfermería	Profesional técnico	Encargado de entregar las encuestas de autopercepción y calidad de vida en cada control y entregárselas a la secretaria.	25%	8000
PERSONAL ADMINISTRATIVO						
NN	Centro de especialidades primarias San Lázaro	secretaria	secretaria	Encargada de recibir las interconsultas desde los otros centros y de agendar a los pacientes del proyecto y luego ingresar los resultados de las encuestas a la base de datos	30%	4000

Porcentaje de Dedicación mensual en otros Proyectos				
CARGO EN EL PROYECTO	NOMBRE	2022	2023	2024
Director	NN	50%	50%	50%
Director Alterno	NN	40%	40%	40%
Investigador	NN	35%	35%	35%

5.2. ANTECEDENTES CURRICULARES DEL EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

Director: Médico general, candidato a magister en Epidemiología por la Universidad de los Andes. Cuenta con 10 años de experiencia trabajando en APS, y 7 años desarrollándose en el área de la teledermatología. Ha realizado presentaciones en congresos internacionales sobre el uso de probióticos en dermatología en conjunto con médicos inmunólogos y dermatólogos.

Director alterno: Médico Dermatólogo, Encargado de la Beca de Dermatología de la Universidad de los Andes. Más de 20 años de experiencia en el área e investigación en terapias dermatológicas

Médico Epidemiólogo: PhD en Salud Pública con 15 años experiencia en la planificación y ejecución de investigación epidemiológica. Cuenta además con experiencia en la planificación y regulación de estudio clínicos en Chile.

Bioestadístico: Profesional estadístico con PhD en estadística y experiencia en el análisis de estudios clínicos y epidemiológicos.

Enfermera coordinadora: Enfermera con experiencia en la coordinación de terrenos de estudios clínicos y reclutamiento de pacientes, cuenta con capacitación en Good Clinical Practice.

5.3. PARTICIPACION DE INVESTIGADORES EN FORMACIÓN

Con el fin de fomentar la investigación en las carreras de los profesionales, se incluirá un médico en formación en el área de especialización en Dermatología. Este médico está cursando el 2 año de la especialidad y aportara en nuestro proyecto apoyando al médico tratante durante el reclutamiento, seguimiento y en la interpretación posterior de los resultados.

5.4 ASOCIATIVIDAD

Este proyecto contará con la asociatividad con el Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente. Dicho servicio es quien aporta los recursos necesarios para el tratamiento del acné en atención primaria, por lo que será la institución encargada de asegurar una cantidad suficiente de Adapaleno 0,3% en gel para tartar de manera completa a los pacientes del estudio durante los 6 meses de seguimiento.

Por otra parte, contaremos con asociatividad con la Municipalidad de la comuna de Puente Alto, ya que en esta comuna se encuentra el centro San Lázaro donde se realizará de manera concreta nuestro estudio. La municipalidad nos otorgará el recinto físico para realzar el estudio y facilitará el reclutamiento de pacientes al difundir el proyecto entre los distintos Cesfam de la red para que deriven potenciales pacientes hacia San Lázaro.

Así mismo deberemos asociarnos con el laboratorio Pharma investi, quienes fabrican la línea de probióticos orales Multiflora plus, de manera que contar con la cantidad adecuada de este suplemento para llevar a cabo el estudio. Por último es necesario contar con asociatividad con la marca Isdin en Chile para obtener los productos de la línea Acniben del tratamiento del acné y el bloqueador solar Fusion Water, de manera de facilitarlos a nuestros pacientes en el kit de cuidado facial.

**FORMULARIO DE ESPECIFICACIONES TECNICAS PARA PROYECTOS QUE
CREARÁN, UTILIZARÁN O ADAPTARÁN INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN**

1. TIPO DE INSTRUMENTOS A UTILIZAR

El proyecto contempla el uso de:		
X	Instrumento(s) utilizado(s) anteriormente y validado(s) en Chile, de uso habitual y en población general.	
	Instrumento(s) utilizado(s) anteriormente, que se adaptará(n) o validará(n) en Chile o se enfocará(n) hacia nuevas poblaciones objetivo.	
	Instrumento nuevo a crear por el proyecto.	
En el caso de utilizar instrumentos existentes:		
Contempla Derechos de Uso (<i>Copy Rights</i>) <i>(Si su respuesta es positiva, indique valor unitario en pesos chilenos)</i>	SI	NO
	\$	X

2. INSTRUMENTOS A UTILIZAR, METODOLOGÍA CUANTITATIVA

TABLA INFORMACIÓN TÉCNICA GENERAL SOBRE INSTRUMENTOS CUANTITATIVOS	
INSTRUMENTOS UTILIZADOS ANTERIORMENTE	
Confiabilidad (valores reportados y estadístico del cálculo)	No aplica
Validez (Contenido, criterio y constructo. Según información disponible y estadígrafos del caso: % de la varianza explicada y factores o componentes, correlación inter-jueces, re-test, concurrencia, % del dominio, estructura, etc.)	No aplica
Referencias de utilizations previas del instrumento	La encuesta se ha utilizado desde hace más de 10 años está validada en distintos países y es la más usada para medir calidad de vida en relación a patología dermatológica en ensayos clínicos.
Escala de Medición (tipo) y puntuaciones que proporciona (rango)	Se compone de 10 preguntas donde cada una se mide con una escala tipo Likert con cuatro posibles respuestas: «nada en absoluto», «un poco», «bastante» o «mucho», con puntuación de 0, 1, 2 y 3 respectivamente). Sumando las respuesta se obtiene un valor entre 0-30. Cuanto mayor es la puntuación, mayor es el impacto sobre la vida del paciente.
Normas y población normativa	No aplica
Estandarización (Condiciones de uso – auto-aplicado, por encuestador, otro – y personal idóneo al mismo)	Es una encuesta pensada para su auto aplicación, y en casos de utilizar la encuesta para menores de 16 años puede ser ayudado por un adulto de confianza.

Traducción (si se requiere)	El índice utilizado se encuentra disponible en múltiples idiomas incluido el español /chile.
Adaptación lingüística (al español chileno)	Se encuentra disponible esta adaptación.
Adaptación Semántica (a los usos culturales de la población objetivo)	Se encuentra disponible según país que la use.
Piloteo en población equivalente a la objetivo	No aplica
Traducción Inversa (<i>Backtranslation</i>)	No aplica
Acuerdo de los Autores a la versión generada	No aplica
Estandarización (formulación/traducción de manuales y condiciones de uso)	No aplica

	de la casa (o del jardín)?	Nada	<input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
4.	Durante los últimos 7 días, ¿han influido sus problemas de piel en la elección de la ropa que lleva?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
5.	Durante los últimos 7 días, ¿han influido sus problemas de piel en cualquier actividad social o recreativa ?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
6.	Durante los últimos 7 días, ¿ha tenido dificultades para hacer deporte debido a sus problemas de piel?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>

7.	Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han impedido totalmente trabajar o estudiar ?	Sí No	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
	Si la respuesta es "No": Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel en su trabajo o en sus estudios ?	Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han ocasionado dificultades con su pareja, amigos cercanos o familiares ?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
9.	Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel en su vida sexual ?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
10.	Durante los últimos 7 días, ¿el tratamiento de su piel le ha ocasionado problemas, por ejemplo, ocupándole demasiado tiempo o ensuciando su domicilio?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>

Compruebe, por favor, que ha contestado a CADA pregunta. Muchas gracias.

© A.Y. Finlay, G.K. Khan, Abril de 1992. Este documento no debe ser copiado sin el permiso de los autores.

* Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - A simple practical measure for routine clinical use. Clinical and Experimental Derm 1994; 19:210-16.

10. En esta última semana, ¿cuántos problemas te ha causado el **tratamiento** para tu piel?

- Solo un poco
- Nada

- Muchísimos
- Muchos
- Solo un pocos
- Nada

Por favor revisa que hayas contestado TODAS las preguntas. Gracias.