



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA Y MICOLOGÍA MÉDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



**“ESTUDIO COMPARATIVO IVERMECTINA SISTÉMICA VS
METRONIDAZOL TÓPICO EN EL TRATAMIENTO DE LA ROSÁCEA
ASOCIADA A DEMODECIDOSIS”**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

Presenta
DRA. ADRIANA ZÁRATE AQUINO

Director de tesis
DRA. ADRIANA ANIDES FONSECA

Co- Asesor
DR. LUIS JAVIER MÉNDEZ TOVAR

MÉXICO, D.F.

OCTUBRE 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA
GUTIÉRREZ”
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA Y MICOLOGÍA MÉDICA

**“ESTUDIO COMPARATIVO IVERMECTINA SISTÉMICA VS
METRONIDAZOL TÓPICO EN EL TRATAMIENTO DE LA ROSÁCEA
ASOCIADA A DEMODECIDOSIS”.**

Director de tesis
Dra. Adriana Anides Fonseca.
Médico Jefe del Servicio de Dermatología Y Micología Médica.
Hospital de Especialidades. CMN SXXI.

Dra. Adriana Zárate Aquino.
Médico residente de 5º año de la especialidad en Dermatología

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros:

A los de toda la vida por el largo camino recorrido juntos, por el esfuerzo que implicó para ambos.

A los que me enseñaron dermatología, por darme una forma de vida, por enseñarme a pescar.

Muchas gracias...

A mi asesora:

Por su apoyo constante y dirección.

A los pacientes:

Porque su enfermedad fue el mejor libro

DEDICATORIA

A Miguel

Por la maravilla de haber llegado y unido a mi para compartir su vida.

A mis amados padres

Porque son los artífices de mi formación y mis valores, por su amor y por su ejemplo.

A mis queridos hermanos Edith y José.

CONTENIDO

RÚBRICA	3
CONTENIDO	4
ÍNDICE	5
AGRADECIMIENTOS	7
DEDICATORIA	8
ABREVIATURAS	9
RESUMEN	10

ÍNDICE

PARTE 1. INTRODUCCIÓN

I. Antecedentes	10
Introducción	10
Rosácea	10
<i>Demodex folliculorum</i>	11
Demodecidosis	12
Demodecidosis y rosácea	12
Tratamiento	13
II. Justificación	15

PARTE 2. INVESTIGACIÓN

III. Planteamiento del problema	16
IV. Hipótesis	17
- Alternativa	
- Nula	
V. Objetivo	17
VI. Material y métodos	18
- Diseño del estudio	18
- Universo de trabajo	18
- Descripción de variables	18
- Selección de la muestra	21
* Criterios de inclusión	21
* Criterios de no inclusión	21
* Criterios de exclusión	22
- Procedimiento	22
- Análisis estadístico	24
VII. Consideraciones éticas	25
VIII. Recursos para el estudio	25
IX. Cronograma	26

X . Resultados	27
----------------	----

PARTE 3. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

XI. Discusión	34
XII. Conclusiones	37
XIII. Bibliografía	38
XIV. Anexos	40

PARTE 1.

I. INTRODUCCIÓN

La rosácea es una entidad relativamente común con una incidencia reportada del 5-10% en la población general , se presenta con mayor frecuencia en los fototipos cutáneos I y II de Fitzpatrick con una mayor frecuencia en la tercera y cuarta década de la vida, está caracterizada por la presencia de eritema centrofacial, telangiectasias pápulas y pústulas.⁽¹⁻³⁾

Se trata de una entidad de evolución crónica que implica periodos de exacerbaciones y remisiones.⁽³⁾

El diagnóstico de rosácea requiere de la presencia de una o más de las siguientes características que deben afectar región centrofacial.^(3,4) :

- Eritema transitorio
- Eritema persistente
- Pápulas y/o pústulas
- Telangiectasias

También se puede observar apariencia seca de la piel y edema, el paciente frecuentemente refiere ardor malar.

Se han definido de esta enfermedad 4 subtipos^(4,5) :

Subtipo 1: rosácea eritematotelangiectásica

Caracterizada por la presencia de rubor o eritema facial persistente, las

telangiectasias son comunes pero no esenciales en el diagnóstico de esta entidad.

Subtipo 2: rosácea papulopustular

Se caracteriza por eritema centrofacial persistente con pápulas, pústulas o ambas .

Subtipo3: rosácea fimatosa

Engrosamiento cutáneo con superficie nodular e irregular presentándose usualmente en nariz, estos cambios también pueden observarse en frente, mentón y pabellones auriculares.

Subtipo 4: rosácea ocular

El diagnóstico de rosácea ocular debe ser considerado al referir el paciente ojo rojo, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo, ardor, ojo seco, prurito y visión borrosa. Frecuentemente asociados a signos cutáneos indicativos de rosácea.

No existe una evaluación aceptada universalmente para medir la severidad de la rosácea. Se han reportado evaluaciones por grados (0= normal, 1= leve, 2= moderado, 3 = severo), escalas de eritema, número de papulopústulas e incluso controles histológicos. Una de las formas más aceptadas dada su correlación con la severidad global se lleva a cabo determinando el eritema en grados, las telangiectasias por el calibre de los vasos y el porcentaje de piel afectada así como el número total de papulopústulas que en algunos casos se determina por área (mentón, frente, región malar y dorso de nariz.)^(4,21)

El origen de la rosácea aun se desconoce. Se han propuesto varios mecanismos etiológicos que incluyen: hiperreactividad vascular, degeneración de la matriz intersticial, involucro de alimentos (condimentados, bebidas

calientes, alcohol) anormalidades de la unidad pilosebácea, y finalmente procesos infecciosos. En la actualidad se acepta que la fisiopatología de la rosácea esta determinada por un conjunto de respuestas heterogéneas a la combinación de estos procesos.^(1,2,3)

Dentro de los factores microbiológicos se cree que *Demodex folliculorum* juega un papel patogénico importante en el desarrollo de rosácea. (1-5)

Demodex folliculorum(Df.) es un ácaro frecuente en la piel, parasita los folículos pilosebáceos, con una prevalencia de hasta el 100% en la población adulta. En condiciones normales su concentración es menor o igual de 5 D/cm² (1,2,3)

Demodex se alimenta de la secreción sebácea y detritus celulares obtenidos por destrucción celular y glandular por su propia actividad enzimática, siendo capaz de inducir inflamación perifolicular. ^(6,7,8).

Este organismo adquiere un papel patogénico cuando se multiplica o cuando penetra a la dermis lo cual da lugar a las siguientes entidades patológicas: pitiriasis folliculorum, rosácea eritematotelangiectásica, rosácea pápulo-pustular, rosácea granulomatosa, foliculitis, eccematides foliculares y nódulos inflamatorios aislados de la piel.⁽¹⁾

El papel patogénico de este parásito se confirma cuando las dermatosis con una alta densidad de *Demodex* mejoran con tratamiento acaricida con la consecuente normalización de la población de *Demodex*.⁽¹⁾

En el caso de los pacientes con rosácea se ha observado una respuesta inmune específica contra antígenos de *Demodex*, demostrándose anticuerpos específicos para este microorganismo en el 22% de los pacientes con rosácea así como infiltrado de linfocitos T CD4 en los folículos afectados.^(3,4)

Se han realizado varios estudios con el afán de reportar la prevalencia de la demodocidosis definida como más de 5 *Demodex* por cm², inicialmente con gran dificultad para obtener muestras del contenido folicular de una manera rigurosa. Actualmente con la realización de biopsia superficial de piel con la técnica del cianoacrilato, la cual se considera práctica y confiable, se ha encontrado que la densidad de *Demodex* es significativamente mayor en pacientes con rosácea pápulo-pustular^(4,6,7,12) que en paciente control de la misma edad, no así en rosácea eritematotelangiectásica^(2,4) siendo el área de mayor densidad de *Demodex* la mejilla.

Existe una correlación estadísticamente significativa entre el número de *Demodex* presentes y el total de las lesiones inflamatorias de rosácea y por lo tanto existe correlación con la severidad del cuadro ($r\ 0.532\ (p<0.05)$)^(6,7,12) También existe relación significativa entre la presencia de *Demodex* y el infiltrado inflamatorio linfocítico en la biopsia de piel.⁽³⁾

El tratamiento farmacológico de esta entidad lo constituyen los antibióticos tópicos y/o sistémicos; el metronidazol es la primera opción en el

tratamiento tópico y actúa por un no bien conocido mecanismo antiinflamatorio, probablemente por inhibición de la quimiotaxis sin existir actividad sobre *Demodex folliculorum* que contribuya a la efectividad.^(1,15,16)

Existen reportes aislados en la literatura de la eficacia de la ivermectina tópica en la reducción de la población de *Demodex* y su repercusión clínica siendo más efectiva en la reducción de las pápulo-pústulas que el metronidazol el cual constituye hasta el momento el tratamiento de primera elección.^(9,12)

La ivermectina es un miembro de las avermectinas, lactosas macrólidas, posee un efecto antiparasitario induciendo parálisis por la inhibición de ácido gammaminobutírico (GABA) en la neurotransmisión. Debido a que GABA y sus receptores en los mamíferos están confinados al sistema nervioso central y a que el fármaco no atraviesa la barrera hematoencefálica el producto no ejerce efectos semejantes en el humano. Se metaboliza a nivel hepático y sus metabolitos son excretados casi exclusivamente en las heces en los 12 días posteriores al tratamiento, menos del 1% de la dosis se elimina por orina.^{(16, 17).}

El uso dermatológico esta orientado en aquellas infecciones parasitarias humanas con tropismo cutáneo siendo efectiva contra endoparásitos como *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma braziliense*, *Dermatobia hominis*, *Filaria bancrofti*, *Onchocerca volvulus*. Y ectoparásitos como *Sarcoptes scabiei*, *Pediculus humanus*, *Demodex folliculorum* entre otros. Se ha usado en forma extensa en dermatología desde 1987, principalmente en el control de la oncocercosis, y constituye en nuestro medio el tratamiento de elección para la escabiasis.^{(17).}

Se considera un fármaco muy seguro. Como reacciones secundarias y adversas se ha reportado astenia, dolor abdominal, anorexia, constipación, diarrea, náusea y vómito así como somnolencia, vértigo y urticaria en menos

del 1%. En 2.8% de los pacientes se ha reportado prurito. Esta contraindicada en hipersensibilidad a la misma y no se recomienda su uso en el embarazo y la lactancia .^(16,17).

La ivermectina oral ofrece ventajas sobre el tratamiento tópico ya que implica un tratamiento más fácil, rápido, usualmente bien tolerado con un máximo cumplimiento por parte del paciente, en contraste la eficacia del tratamiento tópico requiere del apego del paciente y puede causar efectos adversos como dermatitis por contacto.^(14,17)

Con el uso de metronidazol tópico las reacciones adversas más frecuentes reportadas incluyen ardor y prurito, seguidas por eritema, irritación de la piel, prurito y empeoramiento de la rosácea. Todos los eventos ocurrieron en menos del 3% de los pacientes. ⁽¹⁹⁾

II. JUSTIFICACION

La rosácea constituye una patología cutánea que se presenta hasta en el 10% ⁽³⁾ de la población general, frecuentemente involucra deterioro en la calidad de vida del paciente debido a que afecta principalmente la cara y da origen a deformación facial a expensas de fimas así como a alteraciones corneales. Su evolución es crónica con remisiones y exacerbaciones, lo cual hace indispensable la búsqueda de tratamientos efectivos, seguros y prácticos .

No existe un tratamiento 100% eficaz utilizándose el metronidazol tópico en forma prolongada como el tratamiento de primera elección reportándose mejoría en el 91% de los casos sin embargo en los casos de rosácea asociada a demodocidosis no se conoce la respuesta .

La ivermectina es un medicamento efectivo contra *Demodex folliculorum* causante de la demodocidosis, tiene un amplio uso en veterinaria y en el humano, es actualmente el manejo de elección para la oncocercosis y de gran utilidad en el tratamiento de la escabiasis, sus efectos secundarios son poco frecuentes.

La asociación de la rosácea con demodocidosis aparentemente contribuye a una afectación de mayor severidad y probablemente a la dificultad en el control de la enfermedad, por lo que consideramos que el proporcionar tratamiento específico con ivermectina para demodocidosis puede ayudar en forma significativa a la mejoría clínica de estos pacientes. No existe suficiente

información que demuestre la eficacia de la ivermectina oral sobre el metronidazol tópico en el tratamiento de la rosácea asociada a demodocidosis. El presente estudio aportará mayor conocimiento en relación a ésta modalidad de manejo y en todo caso planteará la posibilidad de sugerirlo como primera opción terapéutica cuando existe ésta asociación.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es más efectivo el tratamiento con ivermectina oral que el metronidazol tópico en los pacientes con rosácea-demodocidosis para inducir mejoría clínica y control microbiológico?

IV.HIPOTESIS

ALTERNA

Es más efectivo el tratamiento con I ivermectina oral para inducir mejoría clínica y microbiológica que el metronidazol tópico en los pacientes con rosácea-demodectosis.

NULA

El tratamiento con ivermectina oral no es más efectivo para inducir mejoría clínica y control microbiológico que el metronidazol tópico en los pacientes con rosácea-demodectosis.

V. OBJETIVOS

Comparar la efectividad clínica y microbiológica de la ivermectina oral vs metronidazol tópico en los pacientes con rosácea y demodocidosis.

OBJETIVO ALTERNO

Conocer la frecuencia de asociación de pacientes con rosácea y *Demodex folliculorum*.

VI.-MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

1.- Diseño del estudio: Longitudinal, prospectivo, comparativo, experimental, abierto.

2.-Universo de trabajo: Pacientes con diagnóstico clínico de rosácea, con prueba de biopsia superficial de piel positiva para demodexidosis que acudan al Servicio de Dermatología y Micología Médica del HE CMN siglo XXI durante el periodo comprendido entre Marzo-Agosto 2006.

3.-Descripción de las variables

VARIABLE INDEPENDIENTE

Variable	Tipo	Descripción
Demodexidosis	Cuantitativa Discreta	>5D/cm ² en la biopsia superficial de piel
Tipo de tratamiento	Cualitativa nominal	1.-Ivermectina sistémica 6mg dos dosis 2.-Metronidazol tópico por 8 semanas

VARIABLE DEPENDIENTE

Variable	Tipo	Descripción
Severidad de la afección	Cuantitativa	-Grado de eritema -Grado de telangiectasias -Número de papulopústulas
Eficacia: respuesta al tratamiento	Cualitativa	-Reducción en los índices de severidad para eritema y telangiectasias -Reducción en el número total de papulopústulas.

Pápulas y pústulas

Pápula: Lesión circunscrita y sólida de la piel menor de 1 cm.

Pústula: Lesión circunscrita con contenido de líquido purulento.

Se evaluará la reducción en el número total de ellas.

Eritema

Cambio de coloración en la piel, tono eritematoso por congestión o neovascularización.

El eritema se determinará en la región malar y se graduará en la siguiente escala ⁽²¹⁾:

0: sin eritema

I: Eritema leve

II: Eritema moderado

III: Eritema severo

Telangiectasia

Capilares dilatados que se presentan clínicamente como vasos cutáneos diminutos de color eritematoso o violáceo.

Se determinará en la región malar y se graduará en la siguiente escala ⁽²¹⁾ :

I sin telangiectasias

II Leve: vasos delgados menores de 0.2 mm de diámetro cubriendo una superficie menor del 10% de la cara

II Moderado: vasos delgados o vasos mayores de 0.2 mm que involucren solo el 10-30% de la cara

III Severo: múltiples vasos delgados o mayores de 0.2 mm que involucren más del 40% de la cara

Efectividad

Se considerará que el tratamiento fue efectivo cuando se presente una reducción igual o mayor al 50% en el número de papulopústulas

Se considerará que el tratamiento fue efectivo cuando se presente una reducción igual o mayor a 1 grado de severidad en el eritema y las telangiectasias.

Microbiologicamente se considerará el tratamiento efectivo cuando se obtenga en la biopsia superficial de piel de control un número menor de 5 D/cm^2 .

4.-Selección de la muestra

a) Tamaño de la muestra

Se realizará como estudio piloto por lo que la muestra será captada en forma continua del 1 de marzo al 31 de Agosto del 2006.

b) Criterios de selección

i) Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico clínico de rosácea, de cualquier género, de 15 a 80 años de edad.

ii) Criterios de no inclusión

- Que haya recibido tratamiento tópico de cualquier índole para rosácea en las 3 semanas previas.

- Dermatitis concomitante a nivel de cara o de encontrarse en otra localización que requiera manejo sistémico.

- Embarazo.

- Que se encuentre recibiendo tratamiento inmunosupresor.

- Que el paciente no desee participar en el estudio.

iii) Criterios de exclusión

- Pacientes que no acudan a citas.

5.-Procedimientos

Se evaluará clínicamente a los pacientes con el objeto de establecer o descartar el diagnóstico de rosácea, aquellos pacientes que si presentan la enfermedad y cumplan con los criterios de inclusión se les invitará a participar en el estudio mediante la hoja de información para el paciente y se les proporcionará la hoja de consentimiento informado (Anexo I y II) .

El dermatólogo realizará un interrogatorio general y captación de datos que incluirá determinar el tipo de rosácea del paciente y la severidad de la misma así como toma de iconografía (Anexo III) posteriormente realizará la prueba de cianoacrilato con la siguiente técnica:

El investigador seleccionará el área a estudiar la cual deberá localizarse en la mejilla. Se aplicará alcohol previo a la toma de muestra con el fin de mejorar la adherencia posteriormente se colocará una gota de cianoacrilato preferentemente sobre una pústula, se colocará un portaobjetos y se dejará secar por un minuto, enseguida se retirará, se colocará un cubreobjetos y finalmente se observará al microscopio, solo se cuantificarán los *Demodex* claramente identificados, si la muestra reporta menos de 5 se repetirá la operación con el afán de descartar falsos negativos.

De resultar negativo para demodexosis solo se tomará en cuenta los datos para el objetivo alterno y solo los pacientes positivos para demodexosis se les realizará biopsia de piel con sacabocado de 0.2mm en la región malar de ser posible incluyendo alguna papulopústula. Posteriormente se asignarán en forma alterna a un grupo de tratamiento: ivermectina sistémica o metronidazol tópico.

En el primer grupo (ivermectina) se proporcionará al paciente 2 tabs de 6 mg VO, en dos ocasiones con un espacio de 7 días entre las mismas.

En el segundo grupo (metronidazol) se proporcionará al paciente metronidazol en gel en concentración al 0.75% el cual aplicará en el área afectada, durante la primera semana cada 24 hrs y las siguientes semanas cada 12 hrs.

Se realizarán controles para ambos grupos en las semana 4 y 8 determinando severidad de la afección según los parámetros ya definidos, control iconográfico y efectos adversos.

En la octava semana se realizará a todos los pacientes biopsia superficial de piel.

Todos los pacientes recibirán bloqueador solar SPF 30 presentación en crema indicando aplicar regular cantidad, cada 3 hrs., en la totalidad de la cara al encontrarse en exposición solar directa.

Al finalizar el estudio independientemente de cual haya sido el resultado se les proporcionará manejo estándar para rosácea.

Válvulas de seguridad:

Se suspenderá el manejo tópico con metronidazol en cualquier de sus etapas en caso de presentarse reacciones adversas severas en forma local o sistémica.

Se suspenderá el uso de ivermectina en caso de presentarse reacciones adversas severas sistémicas o agravamiento de la dermatosis. En cualquiera de los casos se proporcionará el manejo que amerite.

6.-Análisis estadístico.

Se realizará a las variables demográficas estadística descriptiva como pruebas de hipótesis, ANOVA y no paramétricas del tipo prueba de Friedmann, prueba Post hoc y U de Mann Withney y en caso de que la variable sea cuantitativa con distribución normal se realizará ANOVA de 1 factor y utilizando como prueba Post hoc Tukey .

Para analizar la cuantificación del número de ácaros se realizará una T pareada se considerará significativa una p menor de 0.05.

VII.-CONSIDERACIONES ETICAS

Se le proporcionará al paciente información sobre el estudio (Anexo I) y se solicitará firma de carta de consentimiento informado (Anexo II) se seguirán las norma vigentes en la declaración de Helsinki y convención de Ginebra para este tipo de estudios, se evaluará por el comité local e institucional del IMSS.

VIII.-RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Recursos humanos:

- 1 médico dermatólogo asesor
- 1 médico dermatólogo residente
- 1 médico micólogo e investigador

Material: Ivermectina tabletas 6mg caja con 2 tabs: 30 cajas.

(Donada por el laboratorio ICN Famaceútica.)

Metronidazol gel 0.75% tubo: 50 tubos.

(Donado por el laboratorio GALDERMA de México)

Cianocrilato tubo: 3 tubos

Laminillas y cubreobjetos

Microscopio óptico

Equipo de cómputo y papelería

Fotografía

Financieros: Se cuenta con los recursos.

IX. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MES	Ene	Feb	Mzo	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sept
Elaboración del protocolo	■	■							
Captación de pacientes			■	■	■	■	■		
Análisis								■	■
Resultados								■	■

X. RESULTADOS

Se analizaron 25 pacientes con rosácea activa. De los cuales 18 pertenecen al sexo femenino y 7 al sexo masculino (figura1).

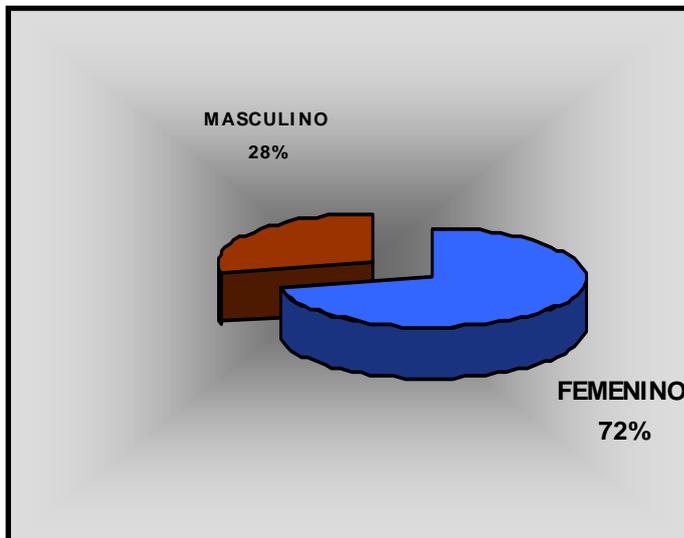


Figura 1.
Distribución por sexo.

Con un promedio de edad de 42.2 años (rangos: 22 a 74 años). (Tabla1).

El tiempo de evolución de la rosácea en promedio fue de 7.7 años (rangos de 3 meses a 30 años). (Tabla 1).

Veintitrés pacientes (88 %) cursaron sin factor de inmunosupresión, 2 pacientes tenían antecedente de diabetes mellitus 2 no controlada y uno más artritis reumatoide (suspendió manejo con predisona 2 meses antes).

Tabla 1. Frecuencias.

Variable	Mínimo	Máximo	Media
EDAD	22 años	4 años	43.240 años
TIEMPO DE EVOLUCION	0.4 años	30 años	7.787 años

21 pacientes (84%) presentaron rosácea tipo papulopustular, 3 pacientes (12%) rosácea tipo eritematotelangiectásica y sólo 1 paciente (4%) presentó rinofima. (figura 2).

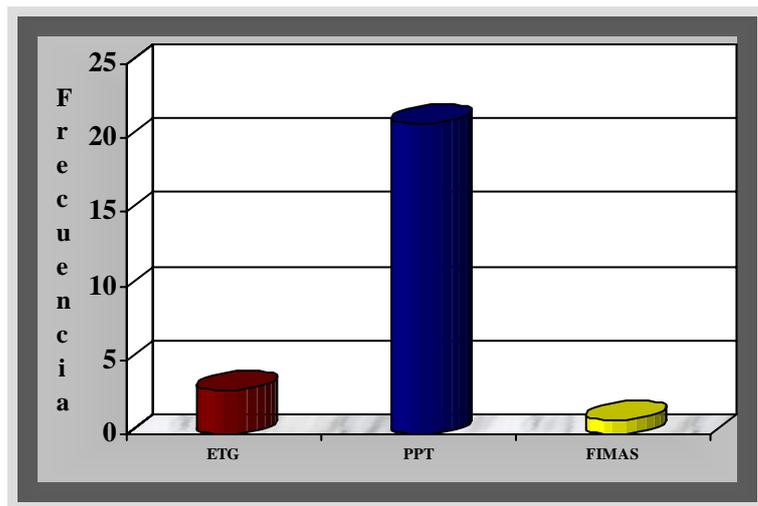


Figura 2. Tipos clínicos de rosácea.

La rosácea involucró región malar en 25 pacientes (100% de los casos), en 19 casos (76%) región de frente y en 13 pacientes (52%) mentón.

En cuanto a los índices de severidad se encontró:

Eritema grado 1 en 9 pacientes (36%), grado 2 en 13 pacientes (52%), grado 3 en 3 pacientes (12 %). Telangiectasias grado 1 en 12 pacientes(48%) , grado 2 en 13 pacientes (52%) El número de papulopústulas promedio fue de 16.2 con un rango entre 0 y >50.

Se realizaron pruebas de cianoacrilato a los 25 pacientes. En todos los casos se tomo para el análisis del estudio el número de *Demodex folliculorum* más alto de la primera o segunda toma de biopsia superficial de piel encontrando lo siguiente: En 9 pacientes (36%) no se encontró evidencia de *Demodex folliculorum*, en 2 (8%) se reportó 1 D/cm², en 5 (20%) pacientes se encontraron 2 D/cm², en 4 (16%) pacientes se reportaron 3 D/cm², en 3 pacientes 4 D/cm²,en 1 paciente 9 D/cm² y finalmente en 1 paciente 11 D/ cm² (figura 3).

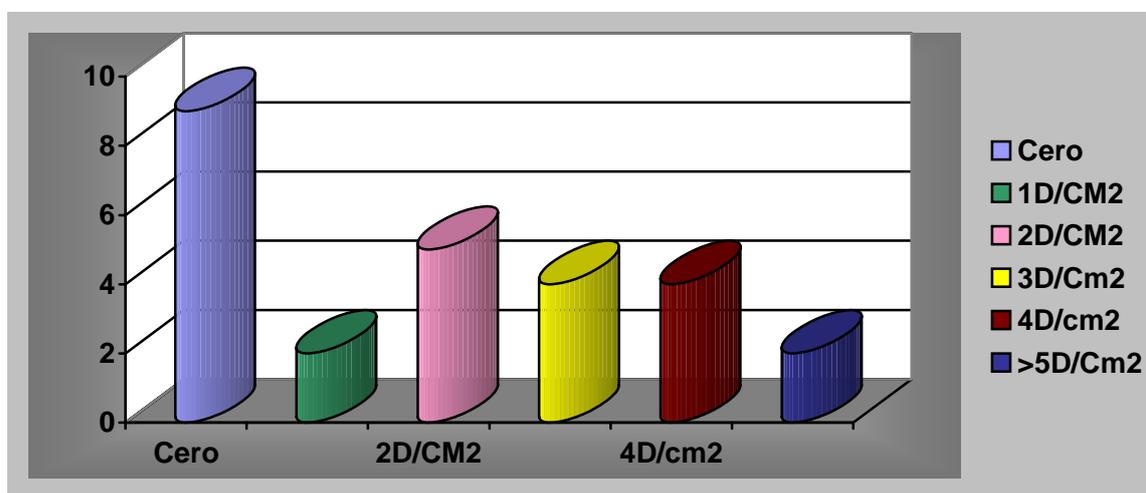


Figura 3. Distribución de *Demodex folliculorum*

Se presentó *D. Folliculorum* en 16 pacientes (64%). Con un promedio de 3.19 microorganismos por cm² en rangos que van de 1 a 11 D/cm². De estos

sólo dos pacientes (8%) presentaron prueba de cianoacrilato con mas de $5D/cm^2$ considerándolo positivo para demodocidosis. (figura 4).

Dado que sólo dos pacientes fueron positivos para la asociación rosácea-demodocidosis los resultados se presentan en forma descriptiva.

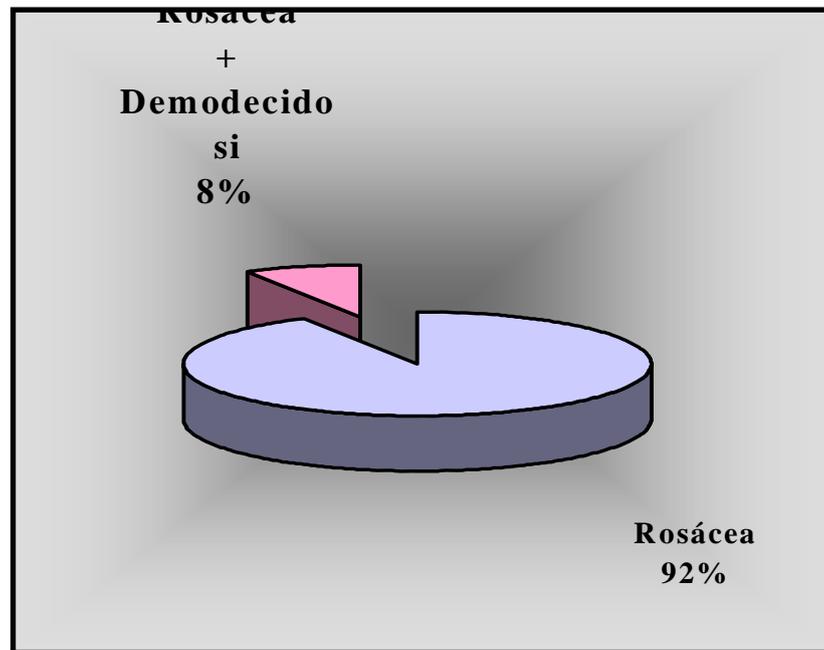


Figura 4. Frecuencia de la asociación rosácea-demodocidosis.

El primer caso fue masculino de la cuarta década de la vida con cuadro clínico de rosácea eritematotelangiectásica. Caracterizada por eritema grado 2 telangiectasias grado 2, no papulopústulas. Cuya prueba inicial de cianoacrilato demostró: $11 D/cm^2$. Había recibido múltiples tratamientos en forma previa los cuales incluían metronidazol tópico, clindamicina tópica y en forma sistémica tetraciclinas, todos ellos suspendidos 2 meses previos al estudio.

El segundo caso femenino de la quinta década de la vida con cuadro clínico de rosácea papulopustular. Caracterizada por eritema grado 2,

telangiectasias grado 1, papulopústulas 16. Prueba de cianoacrilato inicial 8 D/cm². Diagnóstico reciente, sin tratamientos previos.

Al primer caso se le indicó ivermectina sistémica 6mg DU repitiéndose 7 días después además de medidas generales para el manejo de rosácea que incluyeron fotoprotección solar.

La biopsia de piel se reportó compatible con rosácea sin identificarse *Demodex folliculorum*

La revisión clínica a las cuatro semanas demostró: eritema grado I, telangiectasias grado I, papulopústulas 2. La evolución a las 8 semanas demostró: eritema grado I, telangiectasias grado I, papulopústulas 0. Prueba de cianoacrilato final: 2 D/cm². No se reportaron efectos adversos con la ingesta del medicamento.

Por lo que en relación con los criterios establecidos se puede considerar que el tratamiento fue eficaz tanto clínica como microbiológicamente.

Tabla 2.
Paciente No 1: ivermectina sistémica

Variable	Basal	4 semanas	8 semanas
Eritema	Grado II	Grado I	Grado I
Telangiectasias	Grado II	Grado I	Grado I
Papulopústulas	0	2	0
Prueba de cianoacrilato	11 D/cm ²		2 D/cm ²

En el segundo caso se indicó manejo tópico con metronidazol presentación en gel cada 12 horas además de medidas generales para el tratamiento de rosácea que incluyeron el uso de fotoprotector solar.

En la biopsia de piel se reportó rosácea sin identificarse *Demodex folliculorum*.

Encontrando en la evaluación clínica a las 4 semanas: eritema grado I, telangiectasias grado I, papulopústulas 9. En la evaluación a las 8 semanas se encontró eritema grado I, telangiectasias grado I, papulopústulas 1. Prueba de cianoacrilato final 4 D/cm².

La paciente reporto durante las primeras 2 semanas incremento en el eritema y ardor de poca intensidad con la aplicación del medicamento.

En este caso también podemos considerar que existió eficacia clínica y microbiológica.

Tabla 3.
Paciente No 2: metronidazol tópico

Variable	Basal	4 semanas	8 semanas
Eritema	Grado II	Grado I	Grado I
Telangiectasias	Grado I	Grado I	Grado I
Papulopústulas	16	9	1
Prueba de cianoacrilato	8D/cm ²		4D/cm ²

XI. DISCUSIÓN

Se ha demostrado un incremento de *D. folliculorum* en la rosácea de tipo papulopustular, esto posiblemente se deba al aumento en el flujo sanguíneo a nivel de la dermis papilar en los paciente con rosácea lo que provee un ambiente favorable para la multiplicación de *Demodex* y con ello invasión a la dermis ^(6,1).

La significancia de esto aún no ha sido completamente establecida sin embargo se sabe que *D. folliculorum*. lleva a acabo lisis de células epiteliales y glandulares por actividad enzimática lo que induce lesión del epitelio folicular e inflamación perifolicular contribuyendo al desarrollo de rosácea por bloqueo mecánico de la apertura folicular y por la propia respuesta inmune a *Demodex* (2).

A diferencia de lo reportado en la literatura en donde la rosácea se asocia a demodecidosis en rangos variables: 26%, 55% e incluso 86% de los casos ^(6,1) encontramos negativa la presencia de *D. folliculorum* en el 36% de los pacientes. En sólo el 8 % se pudo considerar que existía demodecidosis asociada. El resto de los pacientes (56%) cursaron con rangos de *D. folliculorum* que se consideran no patológicos.

Asi mismo no hubo correlación entre la severidad de la afección y el número de *D. folliculorum*, incluso en los 2 pacientes con demodecidosis se presentaron diferentes tipos clínicos de rosácea (papulopustular y eritematotelangiectásica). Sin embargo es necesario un mayor tamaño de muestra para determinar si en nuestra población la rosácea papulopustular asociada a demodecidos se presenta con una frecuencia menor que la reportada en la literatura extranjera.

De los 21 pacientes que cursaron con rosácea papulopustular solo el 4.76% presentó demodocidosis a diferencia de hasta el 78% reportado en la literatura en la cual se considera que es poco frecuente la RPP no asociada a demodocidosis⁽¹⁾.

Esta diversidad clínica podría explicarse por la naturaleza multifactorial de la dermatosis además de que es posible que la densidad de *D. folliculorum* necesaria para desencadenar un proceso inflamatorio sea diferente para cada persona influyendo susceptibilidad inmunológica, terapias previas y factores externos.

Es de llamar también la atención la ausencia de *D. folliculorum* en el 36% de los pacientes estudiados dado que en la literatura se reporta una prevalencia de más del 90% en la población general⁽⁴⁾.

Estos resultados pueden deberse en primer término al tamaño de la muestra, en segundo término a una baja sensibilidad de la prueba de cianoacrilato.

La técnica con la cual fue realizado es estándar sin embargo existen en la literatura diferencias en cuanto al número de muestras a tomar principalmente en el escoger como número de *Demodex* a analizar la totalidad de los obtenidos por paciente; el promedio de los mismos en diferentes áreas o como en nuestro caso el mayor número de ellos dentro de dos tomas de muestra. Es posible que hayan influido también los tratamientos previos realizados por el paciente e incluso factores socioculturales como el lavado frecuente de la cara lo cual probablemente contribuya a eliminar a *Demodex* por acción mecánica y química.

En todo caso quedaría por establecer el papel de *Demodex brevis*, (que por su localización en glándulas sebáceas profundas y glándulas de meibomio, no se detecta en la biopsia superficial de piel) en la incidencia de demodocidosis asociada a rosácea.

Con estos resultados no es posible determinar la efectividad del tratamiento de demodocidosis con ivermectina sistémica ni su repercusión clínica en la rosácea.

Sin embargo este estudio piloto dará lugar a estudios posteriores con muestras mayores en donde se pueda encontrar una mejor significancia estadística

XII.CONCLUSIONES

Podemos concluir:

Los pacientes tratados con ivermectina (uno) y metronidazol tópico (uno) tuvieron una buena respuesta tanto clínica como microbiológica por el tamaño de la muestra no se pudieron aplicar métodos estadísticos para valorar significancia.

En los pacientes con rosácea estudiados no se encontró asociación significativa con demodocidosis .

En la rosácea papulopustular no se encontró incremento significativo en el número de *Demodex* en relación a otros tipos de rosácea.

Habría que determinar la sensibilidad y especificidad de la prueba de cianoacrilato en nuestro medio.

COMENTARIO:

El presente estudio se realizó con una muestra pequeña a pesar de ello llama la atención que no se hayan encontrado más casos de rosácea asociada a demodocidosis. Sentamos las bases para la realización de estudios futuros en los que se pueda efectuar una comparación directa en forma de casos y controles que ayuden a definir la posible contribución de la ivermectina sistémica en el tratamiento de la rosácea asociada a demodocidosis así como la frecuencia real de la asociación de estas patologías.

XIII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Fabienne Forton, MD, Marie-Anne Germaux,MD., Thierry Brasseur,MD. et al. Demodicosis and rosacea: Epidemiology and significance in daily dermatologic practice. J AM Acad Dermatol 2005;52:74-87
- 2.-Bonnar E, Eustace P, Powell FC. The Demodex mite population in rosacea. J Am Acad Dermatol 1993;28:443-8.
- 3.-Glen H. Crawford MD, Michelle T Pelle, MD, et al. Rosacea: etiology, pathogenesis and subtype classification. J Am Acad Dermatol. 51(3) 327-339.
- 4.-Jonathan Wilkin, -Chariman, Mark Dahl, et al. Standard classification of rosacea: Report of the Nacional Rosacea society Expert comité on the classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol 2002(46):584-587
- 5.-Frank C Powell. Rosacea. N Eng J Med 2005. 352(8) 793-801
- 6.-Erbagci, Zulia, Ozgoztsasi, et al . The significance of *Demodex folliculorum* density in rosacea Int J of Dermatol 1998 37 (6):421-425
- 7.-Clark, Dykes, Boewden et al. Demodex mite in rosacea. British J Dermatologistis 1997. 137.(Supl 50) 48
- 8.-Basta-Juzbasic, Jasenka Skrlin subic , et al. Demodex Folliculorum in Development of Dermatitis rosaceiformis steroidica and rosacea related diseases.Clinics in Dermatology 2002. 20 : 135-140
- 9.-Loo WJ, Ayyalaraju, Chawla et al .Ivermectin cream in rosacea:comparison with metronidazole gel. British Jorunal of Dermatology 2004. 151 (suppl 68):61
- 10.-Kamiar Zomorodian, Mobsen Geramishoar. Facial demodicosis.Eur J Dermatol 2004, 14: 121-122.
- 11.-FortonF, SeysB. Density of *Demodex folliculorum* in rosacea: a case control study using standardized skin surface biopsy, Br. J Dermatolol 1993;128:650-559.
- 12.- <http://www.actualidaddermatol.com/art2796.pdf>
- 13.-Jansen,T, Katstner,U, Kreuter. Rosacea like demodicidosis associated with acquired immunodeficiency síndrome. Br J Dermatol. 144(1):139-142
- 14.-Ashack TJ,Frost ML,Popular pruritic eruption of Demodex folliculitis in patientes with acquired immunodeficiency síndrome. J AM Acad Dermatol 1989;21:306-307

- 15.-Cevdet Altinyazar, Rafet Koca, Nilgun Solak. Adapalene vs metronidazole gel for the treatment of rosacea. Inter J Dermatol 2005.44:252-255
- 16.-Jansen, Katstner, Kreuter et al. Demodex folliculorum and topical treatment: acaricidal action evaluated by standardized skin surface biopsy. Br J of Dermatol 1998.138(3):461-466
- 17.-Del Giudice, Pascal, Marty. Ivermectin: A new therapeutic Weapon in Dermatology?. Archives of dermatology 199. Vol 135(6):705-707
- 18.-Assen L.D, lyubomir A. Dourmishev, Schwartz. Ivermectin: pharmacology and application in dermatology. Int J Dermatol 2005. 44:981
- 19.- <http://www.aeped.es/protocolos/dermatologia/tres/ttopico.pdf>
- 20.- <http://www.scielo.org.pe/pdf/dp/v15n1/a02v15n1.pdf>
- 21.- Charles E. Gessert MD, MPH, Joel T. M. Bamford MD. Measuring the severity of rosacea : a review International Journal of Dermatology. Volume 42, Issue 6, Page 444-448, Jun 2003.
- 22.- Clark, Assen. Treatment of moderate to severe **rosacea** with topical metronidazole 0.75% gel: A meta-analysis Journal of the American Academy of Dermatology. 2005. Volume 52 (3), Supplement 1.
- 23.-Aditya K. Gupta , Maria M. Chaudhry .Critical review of the manner in which the efficacy of therapies for rosacea are evaluated . International Journal of Dermatology 2003. Volume 42 (11) : 909-916

XIV. ANEXOS

Anexo I . Información para el Paciente

Usted ha sido seleccionado para participar en el proyecto titulado:

"Estudio comparativo de ivermectina sistémica vs metronidazol tópico en el tratamiento de la rosácea asociada a demodectosis"

Para incluirlo necesitamos su consentimiento.

Hemos encontrado que usted es portador de una enfermedad de la piel conocida como rosácea que se caracteriza por la presencia de coloración rosada de la cara y en muchos casos se observan también granitos con pus, presenta además incremento en el número de unos microorganismos que suelen habitar la piel de la cara lo que se conoce como demodectosis, el objetivo de este estudio es comparar la eficacia de un tratamiento tomado en contra de un tratamiento en crema para la mejoría de la rosácea.

El estudio incluye la realización de una biopsia superficial de piel que se realiza aplicando una gota de "Kola loka" sobre su mejilla, se despega y se observa al microscopio en busca de un microorganismo llamado *Demodex*, se realizará además toma de un fragmento de piel de 0.2mm con los resultados de estos estudios le indicaremos tratamiento en crema para su problema o tratamiento tomado, ambos han demostrado ser efectivos en su enfermedad, es posible que presente algunos efectos adversos, en el tratamiento tópico irritación de la piel y en el tomado náusea, vómito, mareo, que se presentan en menos del 1% de los casos si llegara usted a presentarlo suspenderemos el estudio.

Se le tomarán fotografías (solo a la lesión) en la primera cita así como en cada ocasión que nos veamos que será en 4 semanas y 8 semanas se podrá retirar de el estudio cuando usted lo decida, sin repercutir en su atención posterior en el IMSS.

Le agradecemos de antemano su valiosa colaboración y para cualquier duda o aclaración al respecto del estudio, favor de acudir con la Dra. Adriana Zárate Aquino al Servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS en el horario de 8:00 a 14:00 horas.

Anexo II . Consentimiento Informado

"Estudio comparativo de Ivermectina sistémica vs metronidazol tópico en el tratamiento de la rosácea asociada a demodexidosis"

A los _____ días del mes de _____ del 2006 yo _____ he sido informado que el Servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de Especialidades de CMN SXXI esta realizando un:

"Estudio comparativo de Ivermectina sistémica vs metronidazol tópico en el tratamiento de la rosácea asociada a demodexidosis"

Entiendo que el objetivo de este estudio es evaluar la utilidad de estos medicamentos en el tratamiento de la rosácea.

Me han informado que el proyecto incluye la realización de prueba de cianocrilato , toma de biopsia de piel, evaluaciones clínicas y toma de fotografías. Además de la aplicación de un medicamento tópico o la toma de un medicamento vía oral como tratamiento de mi problema de piel .

Se me ha aclarado que mi participación en el estudio es totalmente voluntaria y me han explicado las pruebas y procedimientos que se me harán, así como las molestias, inconvenientes o riesgos que pueden ocurrir durante el estudio.

En el momento que yo lo desee podré suspender mi participación, sin que esto afecte en nada la atención medica que recibo en el IMSS.

Cualquier duda o pregunta que tenga acerca de mi participación en el estudio o de los efectos que note durante el mismo, consultaré con la Dra Adriana Zárate Aquino o la Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca al teléfono 56 27 69 00 extensión 21328.

Conociendo lo anterior acepto participar en el estudio propuesto.

Autorización

Nombre:

Firma:

Investigador: _____

Testigo 1: _____

Testigo 2: _____

Anexo III

Centro Médico Nacional Siglo XXI
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Servicio de Dermatología y micología médica.

**"Estudio comparativo de ivermectina sistémica vs metronidazol tópico en el
tratamiento de la rosácea asociada a demodicidosis"**

Nombre del paciente: _____

Número de afiliación: _____

Edad _____ Sexo _____ Procedencia _____

Domicilio _____ Teléfono _____

Ocupación: _____

Aseo de cara y crema de uso habitual: _____

Alimentos asociados a exacerbación de rosácea: _____

Fecha de ingreso al estudio _____

Tiempo de evolución de la enfermedad (meses, años) _____

Prueba del cianocrilato basal: _____ D/cm²

Prueba del cianocrilato final(8 semanas): _____ D/cm²

Resultado de la biopsia de piel: _____

Participa con el tratamiento:

Metronidazol gel aplicación tópica _____

Ivermectina sistémica VO 2 dosis _____

EVALUACION CLINICA

1.- ERITEMA

VARIABLE	BASAL	4 SEMANAS	8 SEMANAS
0: Sin eritema			
I: Eritema leve			
II: Eritema moderado			
III: Eritema severo			

2.- TELANGIECTASIAS

VARIABLE	BASAL	4 SEMANAS	8 SEMANAS
I: Sin telangiectasias			
I: Leve			
II: Moderado			
III: Severo			

3.- PAPULOPUSTULAS

VARIABLE	BASAL	4 SEMANAS	8 SEMANAS
Número de papulopústulas			

Topografía afectada:

Frente: _____ Región malar: _____ Mentón: _____

Efectos adversos

Metronidazol tópico

Exacerbación del eritema _____ Empeoramiento de la rosácea _____

Prurito _____ Ardor _____

Ivermectina sistémica

Dolor abdominal _____ Anorexia _____ Constipación _____ Diarrea _____ Náusea _____

Vómito _____ Vértigo _____ Urticaria _____

ANEXO IV

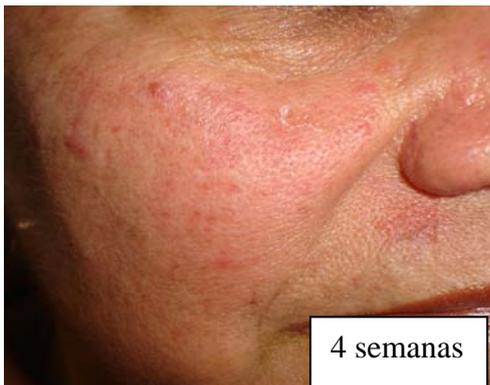
CONCENTRADO DE PACIENTES PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO:

“Estudio comparativo de Ivermectina sistémica vs metronidazol tópico en el tratamiento de la rosácea asociada a demodocidosis.

PACIENTE	SEXO	EDAD	TIPO DE ROSACEA	D/cm2 BASAL	D/cm2 FINAL	DEMODI CIDOSIS	TIEMPO DE EVOLUCION
P1	M	35	ERITEMATOTELANGIECTASICA	11	2	SI	10 AÑOS
P2	F	39	PAPULOPUSTULAR	2		NO	2 AÑOS
P3	F	32	PAPULOPUSTULAR	1		NO	6 MESES
P4	F	52	PAPULOPUSTULAR	0		NO	30 AÑOS
P5	F	57	PAPULOPUSTULAR	8	4	SI	15 AÑOS
P6	F	28	PAPULOPUSTULAR	0		NO	2 AÑOS
P7	F	74	RINOFIMA	0		NO	20 AÑOS
P8	M	43	PAPULOPUSTULAR	3		NO	2 AÑOS
P9	M	56	PAPULOPUSTULAR	0		NO	6 MESES
P10	F	37	PAPULOPUSTULAR	3		NO	5 AÑOS
P11	F	33	PAPULOPUSTULAR	0		NO	2 AÑOS
P12	M	32	PAPULOPUSTULAR	1		NO	4 AÑOS
P13	F	59	PAPULOPUSTULAR	2		NO	10 AÑOS
P14	F	67	PAPULOPUSTULAR	0		NO	5 AÑOS
P15	F	53	PAPULOPUSTULAR	2		NO	10 MESES
P16	F	57	PAPULOPUSTULAR	0		NO	18 AÑOS
P17	F	34	ERITEMATOTELANGIECTASICA	2		NO	10 AÑOS
P18	F	59	PAPULOPUSTULAR	0		NO	4 MESES
P19	F	22	PAPULOPUSTULAR	0		NO	10 AÑOS
P20	F	34	PAPULOPUSTULAR	4		NO	4 AÑOS
P21	M	42	ERITEMATOTELANGIECTASICA	3		NO	16 AÑOS
P22	M	38	PAPULOPUSTULAR	2		NO	4 AÑOS
P23	F	24	PAPULOPUSTULAR	1		NO	2 AÑOS
P24	F	39	PAPULOPUSTULAR	5		NO	3 AÑOS
P25	M	45	PAPULOPUSTULAR	4		NO	20 AÑOS

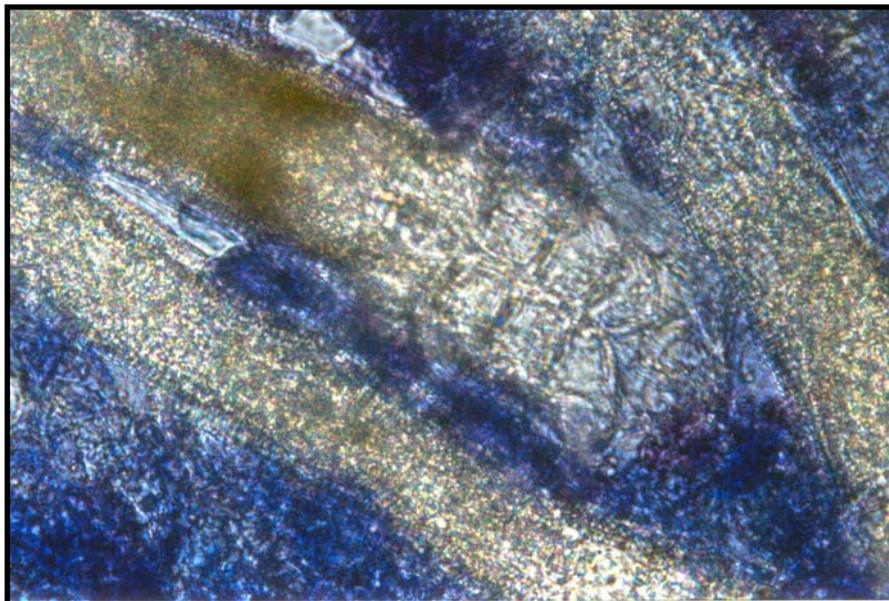
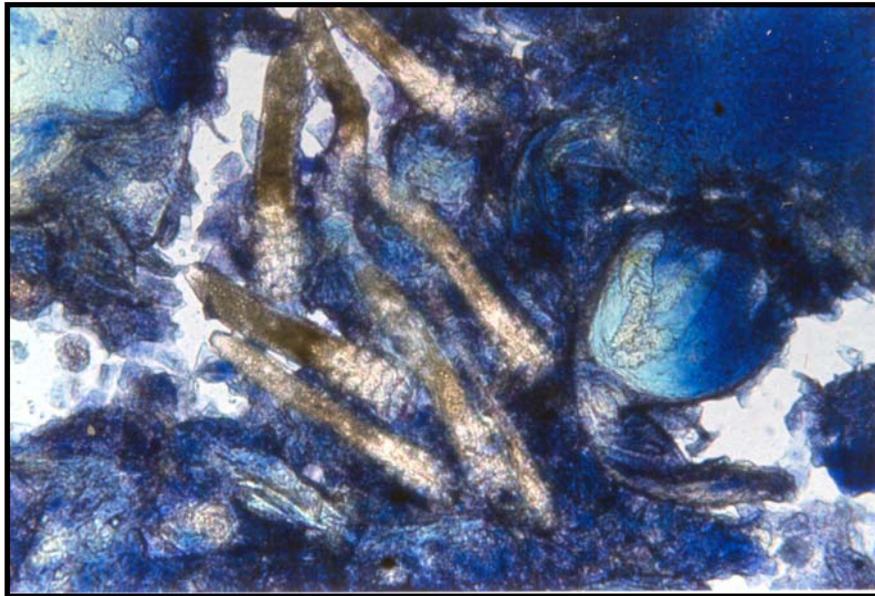
ERITEMA	TELANGIECTASIAS	No. PAPULOPUSTULAS	FRENTE	REGION MALAR	MENTON	INMUNOSUPRESION	ASEO FACIAL
GRADO II	GRADO II	0	SI	SI	SI	NO	2/DÍA
GRADO I	GRADO I	6	NO	SI	NO	NO	1/DÍA
GRADO I	GRADO I	28	SI	SI	SI	NO	1/DÍA
GRADO III	GRADO II	2	SI	SI	SI	DIABETES MELLITUS	1/DÍA
GRADO II	GRADO I	16	SI	SI	NO	NO	1/DÍA
GRADO I	GRADO I	6	NO	SI	NO	NO	1/DÍA
GRADO II	GRADO II	40	SI	SI	SI	NO	1/DÍA
GRADO I	GRADO I	8	NO	SI	NO	NO	1/DÍA
GRADO II	GRADO I	35	SI	SI	SI	NO	1/DÍA
GRADO II	GRADO II	20	SI	SI	SI	NO	1/DÍA
GRADO I	GRADO I	10	NO	SI	SI	NO	1/DÍA
GRADO I	GRADO I	28	SI	SI	SI	NO	1/DÍA
GRADO II	GRADO I	7	SI	SI	NO	NO	1/DÍA
GRADO II	GRADO II	10	SI	SI	NO	NO	1/DÍA
GRADO II	GRADO II	>50	SI	SI	SI	NO	2/DÍA
GRADO II	GRADO II	8	SI	SI	NO	DIABETES MELLITUS	2/DÍA
GRADO II	GRADO II	0	SI	SI	SI	NO	1/DÍA
GRADO I	GRADO I	>50	SI	SI	SI	NO	1/DÍA
GRADO II	GRADO II	9	SI	SI	SI	NO	1/DÍA
GRADO III	GRADO II	33	SI	SI	NO	NO	1/DÍA
GRADO I	GRADO I	0	NO	SI	NO	NO	1/DÍA
GRADO II	GRADO I	30	NO	SI	NO	NO	1/DÍA
GRADO III	GRADO II	3	SI	SI	NO	NO	1/DÍA
GRADO II	GRADO I	15	SI	SI	SI	ARTRITIS REUMATOIDE	1/DÍA
GRADO I	GRADO II	6	SI	SI	NO	NO	1/DÍA

ANEXO V
PACIENTE NO 1
ROSÁCEA-DEMODECIDOSIS



PACIENTE NO 2
ROSÁCEA-DEMODECIDOSIS

ANEXO VI
***Demodex folliculorum* en biopsia superficial de piel.**



ABREVIATURAS

Df. *Demodex folliculorum*

RET. Rosácea eritematotelangiectásica

RPP. Rosácea papulopustular

BSP. Biopsia superficial de piel

D/cm² *Demodex folliculorum* por centímetro cuadrado

PCI. Prueba de cianoacrilato