



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CENTRO NACIONAL DE DERMATOLOGÍA**

TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

Respuesta terapéutica de la Ivermectina al 1% en gel en los pacientes con rosácea pápulo-pustulosa atendidos en el Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco José Gómez Urcuyo” en el periodo de febrero 2019 a febrero 2021.

Autor:

Dra. Dollyta Goinhat.
Médico Residente de Dermatología.

Tutor Clínico

Dra. Isabel Castillo
Especialista en Dermatología.

Tutor Metodológico

Dr. Julio Piura
Docente de Metodología de Investigación

Febrero, 2021 Managua-Nicaragua

Dedicatoria

El presente trabajo lo dedico principalmente a Dios, por darme fuerza para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados.

A mis padres, por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años.

Agradecimiento

De manera especial a mi tutor de tesis, por haberme guiado, en la elaboración de este trabajo de titulación y su apoyo para desarrollarme profesionalmente y seguir cultivando mis valores.

Al laboratorio Dermix por su apoyo con Ivermectina al 1% en gel para el estudio.

ÍNDICE

Contenido	Pág.
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES	2
3. JUSTIFICACIÓN.....	5
4. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
5. OBJETIVOS.....	8
6. MARCO TEÓRICO	9
6.1 Definición.....	9
6.2 Etiopatogenia.....	9
6.3 Vascularización:.....	10
6.4 Efectos climatológicos:	11
6.5 Degeneración de la matriz dérmica.....	12
6.6 Sustancias químicas y alimentos ingeridos.....	13
6.7 Anormalidades de la unidad pilosebácea:	13
6.8 Microorganismos	14
6.9 Clínica y Subtipos clínicos.....	17
6.9.1 Subtipo 1: Rosácea eritematosa-telangiectasia	17
6.9.2 Subtipo 2: Rosácea pápulo-pustulosa	18
6.9.3 Subtipo 3: Rosácea fimatosa	18
6.9.4 Subtipo 4: Rosácea ocular.....	18
6.10 Variantes Clínicas.....	19
6.10.1 Rosácea glandular	19
6.10.2 Rosácea granulomatosa.....	19
6.10.3 Lesiones extrafaciales	19
6.10.4 Rosacea fulminans	19
6.10.5 Erupciones acneiformes inducidas por esteroides	20

6.10.6 Dermatitis perioral	20
6.10.7 Daño solar	20
6.11 Evaluación Global de la Rosácea	20
6.12 Tratamiento	21
6.12.1 Terapia tópica:	21
7. HIPÓTESIS	26
8. DISEÑO METODOLÓGICO.....	27
9. RESULTADOS	34
10. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	42
11. CONCLUSIONES	44
12. RECOMENDACIONES	45
13. CRONOGRAMA DE TRABAJO	46
14. BIBLIOGRAFÍA.....	47
15. ANEXOS	52
Anexo #1. Ficha de consentimiento informado	52
Anexo 2. Ficha de recolección de la información	53
Anexo #3. Fotografías	56

1. INTRODUCCIÓN

El Centro Nacional de Dermatología (CND) es un centro de referencia nacional desde 1932 se dieron los primeros indicios de atención dermatológica con la fundación de leprocomia de monseñor Lezcano llamado en ese entonces San Lázaro, hasta el año 1978 el Dr. Francisco Gómez Urcuyo inicia gestiones para que iniciará como un centro de atención nacional. Desde entonces, dicho se ha atendiendo varias enfermedades dermatológicas, y cuenta con servicios de emergencia, consulta externa e incluso hospitalización.

Es de gran importancia mencionar que una de las patologías más frecuente en el centro en estudio es la rosácea, clasificada según estadística del centro dicha enfermedad se posiciona como la 23va que se ve de forma diaria en nuestra la unidad de salud en los últimos años.

La rosácea es una enfermedad inflamatoria crónica que se presenta con eritema centro facial permanente, con episodios transitorios de intensificación asociados a factores desencadenantes y otros síntomas y signos variados. También puede afectar áreas cutáneas extra faciales como el cuero cabelludo, el cuello, el pabellón auricular, el tórax anterior y los ojos. (Wilkin J, 2002)

La etiología de la rosácea no está clara, aun así, se ha demostrado diversos factores predisponentes y desencadenantes. Podrían estar implicadas anomalías pilosebáceas, degeneración de la matriz dérmica, alteraciones vasculares. El Demódex folliculorum se ha señalado como posible factor infeccioso. (Gupta AK, 2005, & 19:273-285. 34:--Duffy D, 1999)

El presente estudio efectuó un estudio sobre el tratamiento con Ivermetina al 1% en gel, para evaluar la repuesta terapéutica que tienen los pacientes comparando los datos obtenidos con las referencias internacionales, partiendo de los resultados poderla incluir como fármaco en el Centro Nacional de Dermatología.

2. ANTECEDENTES

Scott Kober realizó una publicación en California, Estados Unidos, en el año 2015 en una revista; "Dermatology Times"; Ivermectin a new player in the Rosacea time", dónde se concretaron las pruebas clínicas para comparar la seguridad y la eficacia de la Ivermectina al 1% en crema versus el Ácido Azelaico al 15% en gel y con Metrodinazol. Los pacientes con una rosácea pápula-pustulosa moderado a grave, fueron tratados con Ivermectina en crema y Cetaphil por 12 semanas. En las primeras 12 semanas, el 38.4% y el 40.1% de los pacientes tratados con la Ivermectina fueron considerados mejorado o casi mejorado de acuerdo a la Evaluación Global del Investigador comparado al 11.6% y 18.8% en el grupo de Ácido Azelaico y con el grupo de Metronidazol. (P<.001 en ambos estudios). (Scott Kober, 2015.)

Gupta, Deanne Daigle, en 2015, Carolina del Norte, Estados Unidos, publicaron dos estudios a partir de dos diseños idénticos; estudios aleatorios, doble ciego, controlados por vehículo de Ivermectina en crema al 1% en sujetos con rosácea pápulo-pustula moderado a severo. Los pacientes tuvieron que aplicar la crema una vez al día durante 16 semanas. Los investigadores evaluaron su progreso en las semanas 6, 9, 12 y 16. En ambos estudios, se demostró que la Ivermectina fue superior en la reducción del recuento de lesiones inflamatorias (76.0% y 75.0%). Según la Evaluación Global de los Investigadores, se refleja que los sujetos tenían mejorías claras o casi claras en 38% y 40%, con una tolerabilidad excelente con menos del 1%. En la segunda fase del estudio anterior pacientes usaron el Ácido Azelaico en gel al 15% dos veces al día por 9 meses. (Gupta AK, 2005, & 19:273-285. 34:--Duffy D, 1999)

En un adicional controlado aleatorio de 16 semanas, la Ivermectina al 1% en crema fue comparada con Metronidazol al 0,75% en crema. Un total de 962 sujetos fueron aleatorizados para recibir Ivermectina al 1%(n=478) versus Metronidazol 0.75% (n=484). En la semana 16, se comprobó que la Ivermectina al 1% fue significativamente superior al Metronidazol 0,75% en términos de reducción desde el inicio de las lesiones inflamatorias (83,0% vs.73.7%; p50.001). (Gita Gupta & Gupta, 2015)

John Jesitus y Linda Stein Gold realizaron en Marzo 2014, in Detroit, en Estados Unidos, 2 ensayos clínicos en pacientes diagnosticados con rosácea pápulo-pustulosa moderada a severa. El primer estudio fue compuesto por 683 pacientes, y el segundo estudio por 688 pacientes. Se indicó la aplicación de la Ivermectina en crema, y el Ácido Azelaico en gel respectivamente por 40 semanas mencionada en dicha población. Se recomendó la aplicación de la Ivermectina en crema una vez al día durante 12 semanas, mientras que la aplicación del Ácido Azelaico en gel fue 2 veces al día. Los investigadores evaluaron su progreso en las semanas dos, cuatro, ocho y doce. A la segunda semana, las lesiones disminuyeron aproximadamente en un 9 %, versus 5% en el grupo de control ($p < 0,001$ en el grupo 1; $p < 0,05$ en el grupo 2). En la semana 12, el recuento medio de lesiones cayó en un 20.5 y 22.2 % en los grupos 1 y 2, ($p < 0,001$). Al final de las 12 semanas, 38.4 % en el grupo 1 y 40.1 % en el grupo 2, los pacientes manifestaron mejoría de cuadro de lesiones o casi mejoría ($p < 0,001$). (John Jesitus, 2015)

Galderma Canada Inc, una compañía farmacéutica, efectuó en abril 2015, en Canadá, un estudio con Ivermectina al 1% en gel (ROSIVER) en un grupo de 683 pacientes; en 214 varones y 466 mujeres (rango de edad de 19-88años); se aplicó el producto en las zonas afectadas de los pacientes en la hora de sueño. Los resultados de los estudios clínicos manifestaron que la aplicación del ROSIVER diaria por 12 semanas era efectiva en el tratamiento de la rosácea, en términos de la tasa de éxito y hubo un cambio absoluto en las lesiones inflamatorias según la Evaluación Global del Investigador. A partir de la cuarta semana, se demostraron cambios significativos en las lesiones. (Canada, 2015)

Farah A. Moustafa, Laura Sandoval, Steven Feldman, en Agosto del 2014, en Suiza, elaboraron un estudio aleatorizado, doble ciego sobre la eficacia y seguridad de Ivermectina tópica al 1% en crema, y en un Vehículo diario en pacientes con moderada a severa rosácea pápulo-pustulosa. A las 12 semanas, hubo una mejoría significativamente en los pacientes con la Ivermectina. El primer grupo logró la mejoría "clara" o "casi clara" de las lesiones en la evaluación. Según los criterios de la Evaluación Global del Investigador, se observó que los recuentos inflamatoria de las lesiones también se redujeron con una diferencia media de -8.13 lesiones (Estudio 1) y -8.22 (Estudio 2). No se informaron efectos adversos graves

relacionados. Un estudio de 16 semanas comparando la eficacia y seguridad de la Ivermectina al 1% en crema y la Metronidazol al 0.75% crema también se ha completado con resultados aún por publicar. (Farah A. Moustafa, 2014).

Roberto Alas-Carbajal y Nancy Matute realizaron un estudio en Noviembre 2017, en Nicaragua y en Honduras con la Ivermectina al 1% en gel en 23 pacientes diagnosticados con rosácea pápulo-pústula, se realizó un estudio abierto, prospectivo, durante un periodo de 6 meses, en cual se evidencio una respuesta satisfactoria al medicamento en 4 semanas. Se demostró también una buena tolerancia al fármaco tópico usado. (Roberto Alas-Carbajal, 2017)

3. JUSTIFICACIÓN

La rosácea es una afección crónica de la piel que afecta las convexidades de la cara caracterizada por frecuente flushing, eritema persistente y telangiectasias con episodios intercurrentes de inflamación durante los cuales son evidentes el edema, pápulas y pústulas. Si bien se localiza electivamente en el rostro, se han descritos casos extras faciales (cuello, tórax, cuero cabelludo, zona auricular). (M.A Allevato, 2004)

Entre los gérmenes se ha implicado al *Demódex folliculorum*. Entre los factores que sustentan su participación se menciona su predilección por la piel de la cara. También se ha involucrado al *Helicobacter pylori* en la etiopatogenia de la rosácea debido a que se encuentra de forma frecuente. (Herane & Piquero Martín, 2007)

Los esquemas terapéuticos están determinados por el estadio y la severidad de la enfermedad. La Ivermectina parece tener efectos benéficos en rosácea debido a sus propiedades antiparasitarias y anti-inflamatorias, además de sus posibles propiedades antimicrobianas. (Patricia Troielli, 2016)

La proporción de pacientes con dicha patología que acuden a nuestra unidad de salud en búsqueda de un tratamiento para el cuadro de sus lesiones se ha incrementado de forma significativa en los últimos 5 años, según los datos aportados por estadística del CND se encuentra en el puesto 23 de razones de consulta. A medida que la sociedad se ha hecho más consciente con respecto a la apariencia de las lesiones pápulo-pustulosas, los pacientes buscan una terapia que les ayude a mejorar el aspecto de su cara y al mismo tiempo recibir un tratamiento para controlar sus lesiones.

Por lo cual, este presente trabajo pretende manifestar los resultados que se obtienen en los pacientes con una rosácea pápulo-pustulosa sometidos a la aplicación de la Ivermectina al 1% en gel por vía tópica.

Además, los resultados del presente estudio servirán de base para elaborar una propuesta a la dirección de nuestra unidad de salud con el fin de establecer una nueva norma de tratamiento para pacientes con dicha patología.

4. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

La rosácea es una dermatosis crónica presente en la población general. Presenta una etiopatogenia multifactorial. Se ha debatido el papel de *Demódex folliculorum*, comensal habitual de los folículos de la región centrofacial, cuya densidad aumenta con la edad de forma paralela a la incidencia de la rosácea, y que constituyen la infestación más frecuente en estos pacientes. Se ha propuesto la existencia de respuestas inmunitarias contra estos ácaros en los pacientes con rosácea, lo que daría lugar a respuestas inflamatorias. Sin embargo, el tratamiento con Metronidazol o Tetraciclina no se correlaciona con una disminución en el número de *Demódex*. (Lluís Puig, 2010)

En nuestro contexto, la aplicación de la Ivermectina al 1% en gel por vía tópica, conocido por su efecto antiparasitario con propiedades antiinflamatorias, se presenta como una nueva terapia en el tratamiento de la rosácea pápulo-pustulosa. Se recomendará la aplicación diaria en la noche en la cara de forma consecutiva por 16 semanas para mejorar el cuadro de las lesiones que presentan el paciente.

Por lo cual se plantea lo siguiente: ¿cuál es la respuesta terapéutica de la Ivermectina al 1% por vía tópica en el tratamiento de la rosácea pápulo-pustulosa en el Centro Dermatológico Francisco José Gómez Urcuyo en el periodo de Febrero 2019 a Febrero 2021?

5. OBJETIVOS

Objetivo General

- Establecer la respuesta terapéutica de la Ivermectina al 1% en gel por vía tópica en el tratamiento de la rosácea pápulo-pustulosa en el Centro Dermatológico Francisco José Gómez Urcuyo en el periodo de Febrero 2019 a Febrero 2021.

Objetivos específicos:

1. Identificar las principales características de los pacientes con rosácea que participaron en el estudio.
2. Evaluar las respuestas terapéuticas a la Ivermectina al 1% en gel por vía tópica en pacientes con rosácea-
3. Valorar las respuestas subjetivas de los pacientes ante dicho tratamiento.
4. Determinar las reacciones adversas que presentaron los pacientes sometidos a la Ivermectina al 1% en gel por vía tópica.

6. MARCO TEÓRICO

6.1 Definición

La rosácea es una enfermedad crónica que se expresa clínicamente por un eritema centrofacial transitorio o persistente, y se acompaña de pápulas, pústulas, telangiectasias, sensación de picazón o ardor en la piel, y ocasionalmente cursa con afectación ocular. Debido a su localización, muchos pacientes sufren alteraciones en su relación social y profesional. (Plewig G, 2000)

Aunque la definición actual de la rosácea ha sido bien establecida y aceptada por todos, existen algunos aspectos que se deben aclarar. Por ejemplo, habría que establecer si es suficiente para hacer el diagnóstico de la rosácea el hecho de tener una historia previa de enrojecimiento transitorio de la zona centro facial y cuál debe ser su antigüedad, valorar si es suficiente para definir la rosácea la presencia de pápulas o pústulas centro faciales y cuánto tiempo tiene que persistir el eritema fijo, no transitorio. Es de suma importancia la exclusión de otras enfermedades del tejido conectivo (lupus eritematoso, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo), síndrome carcinoide, mastocitosis y el uso prolongado de corticoides tópicos en la zona centro facial. Por último, también se debe hacer el diagnóstico diferencial con los cuadros de fotosensibilidad y dermatitis de contacto alérgico, aunque en estos casos suele ser más sencillo. (Wikin, Dahl, Drake, Feinstein, & Odom, 2002)

6.2 Etiopatogenia

La causa de la rosácea sigue desconocida y aunque se ha implicado numerosos factores tales que el componente vascular, los efectos climatológicos, la degeneración de la matriz, las sustancias químicas y alimentos ingeridos, las anormalidades de la unidad pilosebaceas, los microorganismos implicados, la genética e inmunología, y las alteraciones hormonales, todavía no hay una explicación que justifique la gran variedad de expresiones clínicas que tiene la rosácea, en una patogenia unitaria. (Wilkin J, 2002)

Es probable que la gran variedad de subtipos que se han descrito, represente una serie de respuestas heterogéneas debido a la combinación de diversos factores implicados, por otro lado, debe existir cierto grado de susceptibilidad genética en el desarrollo de la enfermedad, ya que, si los factores patogénicos que conocemos actúan en personas no predispuestas, no se desarrollaría ningún tipo de reacción. En muchos casos, los factores que se han tratado de implicar, carecen de base científica, y entran más en el terreno de lo anecdótico, por lo cual se considera más como teorías más que como factores comprobados. (Pelle, Crawford, & James, 2004)

6.3 Vascularización:

La teoría vascular es una de las más implicadas. Se consideran que las anomalías en la homeostasis vascular, determinada por la acción de un gen único que controla a mediadores enzimáticos, neurotransmisores y citoquinas, serían las responsables del inicio de la rosácea, a través de un mecanismo humoral o neural. (Herane & Piquero Martín, 2007)

Una manifestación constante en la rosácea es la existencia de la vasodilatación persistente, con angiogénesis y desarrollo de numerosas telangiectasias faciales, fenómenos ocasionados probablemente por alteraciones neurológicas de la vascularización cutánea en las áreas afectadas por fibras vasodilatadoras del sistema nervioso autónomo, más que por la relajación del tono vasoconstrictor o por las acciones de las agentes vasoactivas circulantes. A través del mecanismo humoral, la activación del queratinocito tiene un papel fundamental en la producción de una serie de mediadores inflamatorios que producen óxido nítrico como producto final, que a su vez activa de nuevo al queratinocito, y perpetua el trastorno mediante un mecanismo inmune, equivalente a lo que ocurre en la dermatitis atópica. (JK., 1994). (Guerrero, Parodi, Cipriani, & Divano, 1982)

La vasodilatación también se produce mediante un mecanismo neurógeno, a través de la liberación de neurotransmisores como acetilcolina y neuropéptidos, como el péptido intestinal vasoactivo y el péptido histidina-metionina, segregados por las fibras parasimpáticas y otras sustancias como la sustancia P, gastrina, serotonina, neurotensina, somatostatina, endorfina y calcitonina. (Wilkin J. , 1988)

El factor de crecimiento neural (NGF) es capaz de activar a los mastocitos que liberan sustancias vasodilatorias como histamina y prostaglandinas, al tiempo que pueden estimular la secreción de seborrea. (Wilkin J. K., Oral thermal-induced flushing in erythematoselangeectatic rosacea., 1981).

Sin embargo, no existen estudios experimentales que apoyen suficientemente el papel de ninguno de estos mediadores. Así mismo, podría existir una alteración de la regulación de los mecanismos térmicos, la respuesta fisiológica a la hipertermia supone el aumento del flujo sanguíneo desde la cara hacia el cerebro para lograr el enfriamiento de la temperatura intracraneal. Sin embargo, se ha observado la abolición de esta respuesta en algunos pacientes con rosácea. Se ha demostrado que el principal desencadenante de los enrojecimientos transitorios es la temperatura junto a la acción de un estimulante podría relacionarse a la cafeína. (Wilkin J. , 1988) (Buechner, 2005)

6.4 Efectos climatológicos:

Se ha sugerido que la rosácea se puede ver influenciada e incluso podría ser la consecuencia de los efectos perniciosos del medio ambiente, al producir alteraciones tanto en los vasos sanguíneos cutáneos como en el tejido conectivo dérmico. Algunos autores han resaltado que la rosácea se observa con mayor frecuencia en personas por su preocupación laboral están expuestas al calor. (Powell, 2004)

La importancia de la exposición solar se sustenta en la peculiar distribución del eritema y de las telangiectasias en la zona centro fácil. Mientras que las zonas menos expuestas a la radiación solar como la supraorbitaria y submentoniana no se suelen desarrollar lesiones. Entre otros factores que apoyan esta teoría, procede destacar la asociación con piel y ojos claros, el empeoramiento al comienzo de la primavera, la no afectación de personas jóvenes y el hecho de que, en las biopsias de pacientes con rosácea, la elastosis actínica es importante. (Powel, 2005)

Sin embargo, solo del 17 al 31% de esta enfermedad refieren tener empeoramiento con la exposición solar y en varios estudios de provocación solo se ha conseguido reproducir lesiones de rosácea tras exponer la piel a la radiación ultravioleta (Nagasaki, Brinne, Hales, & Ogawa, 1998), además, existen casos de rosácea en pacientes en piel negra. Por todo ello es que estas apreciaciones deben ser consideradas con prudencia, ya que sus implicaciones en el desarrollo de la rosácea no están demostradas por completo.

6.5 Degeneración de la matriz dérmica

Se basa en el hecho de que la radiación solar puede alterar la integridad y la función de los vasos sanguíneos y linfáticos, se supone que las alteraciones de la homeostasis vasculares permanentes, retraso en el "clearance" de proteínas séricas, liberación de mediadores inflamatorios y acumulación de restos metabólicos, todo lo cual conduce a la degeneración matricial por pérdida de tejido elástico y colágeno. Esta hipótesis se relaciona bien con el hecho de que, a pesar de existir una ectasia considerable de los vasos sanguíneos, se va a mantener la capacidad de dilatación y constricción, como respuesta a los agentes vasoactivos locales (etilnicotinato de privina o dimetil sulfoxido) o sistémicos (adrenalina, noradrenalina, histamina y acetilcolina) (Marks & Harcourt Webster, 1969) (Ramelet & Perroulaz, 1988)

El fenómeno inflamatorio inducidos por la radiación UV determina el agotamiento de los antioxidantes naturales y la acumulación de radicales libres a través de la vía del óxido nítrico. Los pacientes desarrollan eritema persistente con telangiectasias y después surge edema causado por la pérdida de mediadores inflamatorios y por el acumulo de suero en el espacio interdigital, efecto similar al que origina la linfedema que se observa en miembros inferiores. Las alteraciones de la matriz conectiva darán lugar a hipertrofia y fibroplasia del tejido, lo que redundara en el desarrollo de finas (pequeños nódulos en la piel) (Wilkin J, 2002), (Herane & Piquero Martín, 2007). Esta teoría está basada en los estudios dermatopatológicos realizados en las biopsias de pacientes con rosácea, que demuestran la presencia del daño endotelial y de la degeneración de la matriz dérmica. Sin embargo, estos cambios podrían ser secundarios a las alteraciones vasculares. (Powell, 2004)

6.6 Sustancias químicas y alimentos ingeridos

Siempre se ha creído que en el desarrollo de la rosácea influyen determinados factores dietéticos, sobre todo comidas condimentadas, alcohol y bebidas calientes, así como ciertas enfermedades gastrointestinales, que podrían generar enrojecimiento y plétora facial; hasta el momento no disponemos de una base científica que los pueda relacionar con este proceso. Los estudios epidemiológicos centrados en la relación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de lesiones de rosácea, están sesgados por la falta de accesibilidad al médico, el escaso cumplimiento de los pacientes, la falta de información sobre la historia real de consumo de alcohol y el control inadecuado de la población. El alcoholismo se puede expresar en la piel de diversas maneras y algunas formas clínicas van a estar más relacionada con la cirrosis, que con el efecto directo del alcohol. (Buechner, 2005)

Ciertos fármacos pueden ocasionar empeoramiento de la rosácea o incluso producir dermatosis similar a la rosácea, entre ellos se destacan amiodarona, esteroides tópicos, corticoides inhalados y tópicos, tacrolimus tópico, ácido nicotínico y dosis altas de vitamina B6 y B12. (Buechner, 2005) (Dahl, Pathogenesis of rosacea, 2001)

6.7 Anormalidades de la unidad pilosebácea:

Esta teoría se basa en observaciones clínicas y estudios histopatológicos. Las anomalías de la unidad pilosebácea se observan sobre todo en la rosácea pápulo-pustulosa, en cuyas biopsias se demuestran la presencia de infiltrados linfocitarios de distribución perifolicular y perivascular. (Powell, 2004), (Marks & Harcourt Webster, 1969), (Ramelet & Perroulaz, 1988)

No hay acuerdo acerca del origen folicular de las pápulas y pústulas en la rosácea. Se han realizados varios estudios dermatopatológicos en biopsias de pacientes con rosácea. En uno de ellos. Solo se pudo constatar la existencia de alteraciones del folículo piloso en el 20% de los pacientes con lesiones pápulo-pustulosas y la inflamación perifolicular se observó en el 51% de los mismos. (Rebora, 2002)

En el otro estudio, solo el 17% de las lesiones pápulo-pustulosas presentaban infiltrados inflamatorios de predominio perianexial, mientras que en la mayor parte de los casos se confirma la existencia de un infiltrado perivascular. Por el contrario, el rinofima es un cuadro inflamatorio centrado a nivel folicular, aunque no se sabe qué papel desempeña en esta inflamación la presencia de ciertos microorganismos del tipo del *Propionibacterium acnés* o *Demodex*. (Juzbasic, Subic, & Ljunbojevic, 2002) .

6.8 Microorganismos

En diversas publicaciones se habla de la importancia de la microflora cutánea en el desarrollo de la rosácea, sobre todo en las formas pápulo-pustulosas, en las que en ocasiones es posible aislar los gérmenes en los cultivos, sin embargo, muchos cultivos y biopsias son estériles y solo se detectan cambios inflamatorios. Dahl y colaboradores realizaron un estudio piloto para conocer el efecto de la temperatura en el crecimiento de los cultivos de bacterias aisladas en pústulas de pacientes con rosácea; las bacterias aisladas crecieron entre 30 y 37 grado Celsius, produjeron diferentes tipos de proteínas en diversas cantidades a diferentes temperaturas, por lo que surgieron que la piel de los pacientes con rosácea tiene una temperatura superior a la piel normal, lo cual puede alterar la ecología microbiana, y su comportamiento. Estos cambios también pueden afectar otros agentes como *Demodex folliculorum*, *Demodex brevis* y *Malassezia ovalis*. (Karincoaglu, Bayram, & Arcan O, 2004). (Dahl, Ross, & Schielvert, 1993)

Demodex Folliculorum

Se trata de un acaro que se ha implicado en la fisiopatogenia de la rosácea y aun cuando la mayoría de los autores coinciden en afirmar que no es la causa de la enfermedad, es cierto que puede representar un co-factor importante. (Juzbasic, Subic, & Ljunbojevic, 2002). (Bonnar, Eustace, & Powell, 1993)

El *Demodex folliculorum* hallado en la unidad pilosebácea, es el ectoparásito más común encontrado en los humanos. La infestación por este acaro aumenta de forma progresiva con la edad alcanzando una prevalencia de hasta el 100% en adultos en edad media o avanzada, sin embargo, se puede encontrar en personas de todas las edades, comenzando la

infestación, incluso en los recién nacidos después del alumbramiento. Se ha observado que en los pacientes con acné no están colonizados por este acaro, lo cual puede ser debido a la composición del sebo, que impide el desarrollo del parásito. (Bonnar, Eustace, & Powell, 1993). (Forton, y otros, 2004)

Como posibles mecanismos patogénicos del acaro, se ha postulado que puede producir un bloqueo de los folículos y conductos sebáceos, originando una hiperplasia epitelial y una hiperqueratinización reactiva. Además, podría constituir un posible vector de bacterias y hongos, con capacidad para estimular respuestas inmunológicas humorales y celulares en el huésped afectado e incluso determinar la formación de granulomas.

Los estudios realizados para valor la presencia del *Demódex* en la piel de pacientes con rosácea es demasiado heterogéneos y no son comparables, ya que utilizan métodos muy distintos y sabemos que la concentración de *Demódex* varía en función de la edad y de la localización donde se toma la muestra. Por otro lado, ya que su presencia es habitual en la piel humana normal, solo se le puede suponer un valor patogénico cuando su densidad sea muy alta o se encuentren en una localización extrafolicular. (Bonnar, Eustace, & Powell, 1993)

Se ha sugerido que el *Demodex* podría contribuir al desarrollo de las lesiones de la rosácea por bloqueo del infundíbulo folicular y también se ha observado que las células mediadoras de la respuesta inmune pueden desempeñar un papel importante, principalmente los linfocitos T CD4 cooperadores, que se han encontrados en los granulomas y en los infiltrados perifoliculares. Por último, se ha sugerido que el papel beneficioso de Metronidazol en la rosácea podría estar relacionado con su efecto antiparasitario frente el *Demodex*. Sin embargo, se ha demostrado que este microorganismo puede sobrevivir frente a altas concentraciones del fármaco. De igual forma, se ha demostrado que la resolución de la rosácea después del tratamiento con tetraciclinas o con pomadas de azufre al 3%, no afecta la población de *Demodex*. (Persi & Rebora, 1981)

En conclusión, sigue siendo una cuestión a resolver si *el Demodex* es realmente un agente patógeno de la rosácea o solo un habitante más del folículo piloso, existen estudios

experimentales a favor y en contra del rol del *Demodex*, por lo cual no hay una conclusión definitiva sobre su posible papel patogénico en la aparición de la rosácea.

Helicobacter pylori

Existe controversia en el papel que desempeña el *H.pylori*. Así, se ha vinculado la rosácea con diversas alteraciones digestivas como hipoclorhidria o aclorhidria, gastritis y alteraciones en la mucosa yeyunal. Las crisis periódicas de rosase y úlceras pépticas son en muchas ocasiones simultaneas, cual parece establecer relación entre ambos fenómenos. De esta forma, la rosácea podría ser un signo extragástrico de infección por *H.pylori* que se adquiere por lo general en la infancia. Su erradicación se ha relacionado con una mejoría de los síntomas de la rosácea. Un incremento en la prevalencia de anticuerpos anti *H.pylori* se ha observado en pacientes con rosácea, pero hay estudios posteriores demostraron que no existen una diferencia significativa en la prevalencia de *H.pylori* en pacientes con rosácea, comparada con la población sana. Se ha sugerido una serie de hipótesis sobre el posible papel patogénico de *H.pylori* en la rosácea. (Hirschmann, 2000)

El flushing se puede explicar en el caso del *H.pylori* por la producción directa o indirecta de potentes sustancias vasoactivas como histamina, prostaglandinas, leucotrienos, diversas citosinas, gastrina plasmática y óxido nítrico. Sin embargo, estos mediadores vasculares solo se detectan cuando la infección se produce por *H.pylori* que tienen la capacidad de producir una citotoxina específica denominada CagA. Además estos pacientes tienen niveles sistémicos elevados de TNF alfa e IL-8, ya que estos pueden desempeñar un rol importante en la neoangiogénesis. (Hirschmann, 2000) a pesar de todas estas observaciones siguen sin existir datos científicos sólidos que apoyen la teoría patogénica del *H.pylori* en la rosácea.

Propionibacterium acnés:

La eficacia de las terapias con antibióticos tópicos y orales, así como la utilidad del uso de peróxido de benzoilo en la rosácea pápulo-pustulosa, hablan a favor de un probable papel patogénico, ya que estos tratamientos actúan frente a diversos microorganismos foliculares,

especialmente *Propionibacterium acnés*. Aunque el mecanismo antiinflamatorio folicular ejercido por estos medicamentos podría sustentar esta hipótesis (Plewig G, 2000), el papel de este microorganismo en rosácea requiere más estudios.

6.9 Clínica y Subtipos clínicos

La clínica de la rosácea viene determinada por la manifestación de una serie de signos y síntomas que se deben incluir en los criterios diagnosticados de esta enfermedad. En función de los signos primarios los cuales son enrojecimiento (flushing o eritema transitorio) en el cual el paciente refiere una historia previa de enrojecimiento facial transitorio antes crisis emotivas o con la temperatura ambiental, eritema no transitorio, pápulas y pústulas, telangiectasias y secundarios que incluyen el ardor o escozor, placas rojizas elevadas, apariencia seca, edema, manifestaciones oculares tales que una hiperemia conjuntival e inflamación palpebral, localización periférica en la cual se pueden apreciar las lesiones en el tórax y abdomen, cambios nodulares, granulomatosos y fimatosis que se asocian en cada paciente. (Herane & Piquero Martín, 2007)

6.9.1 Subtipo 1: Rosácea eritematosa-telangiectasia

Se caracteriza por la aparición centro facial de un enrojecimiento transitorio o flushing aunque a veces presentan eritema persistente, el eritema transitorio es característico con una duración máxima de 10 minutos. A veces se extiende hacia los pabellones auriculares, cuello y parte superior del tórax. Los estímulos que se han asociados con el desarrollo del enrojecimiento transitorio son múltiples: estrés emocional, alcohol, bebidas calientes, comidas ricas en especias, ejercicio, clima frío o cálidos, pero en especial los cambios bruscos de temperatura, baños o duchas calientes.

Estos pacientes suelen relatar una intolerancia a productos tópicos acompañado de ardor al aplicar un protector solar, también tienen historia previa de botes de enrojecimiento transitorio. (Herane & Piquero Martín, 2007)

6.9.2 Subtipo 2: Rosácea pápulo-pustulosa

Se caracteriza por un eritema centro facial persistente junto a la presencia transitoria de pápulas y pústulas, también de distribución centrofacial. En ocasiones las pápulas y pústulas pueden ser periorificiales, sobre todo en la región perinasal y periocular. Suelen presentar sensación local de ardor o escozor. Es frecuente que esta forma clínica se observe con el subtipo 1, incluyendo la presencia de telangiectasia. (Herane & Piquero Martín, 2007).

El diagnóstico diferencial predominante es con acné, pero en la rosácea los comedones ni están presentes. Solamente es necesaria una biopsia si existen dudas con respecto al diagnóstico clínico. Los hallazgos histopatológicos más relevantes son cambios epidérmicos tales como para queratosis, exocitosis, acantosis y células inflamatorias epidérmicas. En las pápulas se observa un intenso infiltrado inflamatorio perivascular y perifolicular que contiene linfocitos, plasmocitos y neutrófilos en la dermis superficial y media. (Lee WJ, 2015)

6.9.3 Subtipo 3: Rosácea fimatosa

Esta forma incluye un engrosamiento cutáneo, así como la presencia de nódulos superficiales irregulares y agrandados. La localización más frecuente es la nariz (rinofima), pero la rosácea fimatosa se puede observar en otras áreas como mentón (gnatofima), frente (metofima), pabellones auriculares (otofima) o párpados (blefarofima). Suelen acompañarse de telangiectasia y se observa en combinación con los subtipos 1 y 2, con eritema persistente, telangiectasia, pápulas y pústulas. (Herane & Piquero Martín, 2007)

6.9.4 Subtipo 4: Rosácea ocular

Su diagnóstico se basa en la presencia de una serie de signos y síntomas como la apariencia llorosa o enrojecida (hiperemia conjuntival interpalpebral), sensación de cuerpo extraño, ardor, ojo seco, sensibilidad a la luz, telangiectasia de la conjuntiva, edema periocular. La alteración de la glándula de Meibomio da lugar a la aparición de chalazión o infección crónica por *staphylococcus* que se manifiestan como orzuelo. Algunos pacientes pueden presentar una disminución de la agudeza visual secundaria a complicaciones corneales

(queratitis punctata). En algunos casos, se pueden presentar sin lesiones cutáneas. (Herane & Piquero Martín, 2007)

6.10 Variantes Clínicas

6.10.1 Rosácea glandular

Se trata de una expresión clínica o fenotipo que presenta algunos pacientes con rosácea, que no se correlaciona con ninguno de los otros subtipos descritos en la clasificación anterior. Es más frecuente en varones, que se caracteriza por tener una piel gruesa y sebácea y se localizan en la zona central de las mejillas, en las mujeres se localiza en el mentón. (Herane & Piquero Martín, 2007)

6.10.2 Rosácea granulomatosa

Se caracteriza por la aparición de pápulas y nódulos cutáneos amarillos, rojos, o marrones, de consistencia sólida, que pueden ser grave y dar lugar a la formación de cicatrices. Suelen ser menos inflamatorias que las pápulas y pústulas. Es típica su localización en mejillas y áreas periorificiales. Estas lesiones granulomatosas aparecen en zonas donde no se observa rosácea fimatosa y no se necesita la presencia de signos de otros subtipos de rosácea para llegar al diagnóstico de rosácea granulomatosa. (Herane & Piquero Martín, 2007)

6.10.3 Lesiones extrafaciales

En ocasiones se observan alteraciones extrafaciales junto a lesiones típicas de la rosácea. En las llamadas formas eritemato-telangiectásicas se aprecia un enrojecimiento que interesa a pabellones auriculares, contorno lateral facial, cuello, porción superior del tórax y cuero cabelludo. (Herane & Piquero Martín, 2007). (Wollina, 1996)

6.10.4 Rosacea fulminans

Es el llamado pioderma facial. Suele aparecer todo en mujeres de unos 20 años y se caracteriza por la Aparicio súbita de pápulas, pústulas y nódulos juntos a senos supurativos y fluctuantes que pueden estar conectados. Cursa con edema y enrojecimiento intenso de la zona afectada. (Plewig G, 2000). (Wikin, Dahl, Drake, Feinstein, & Odom, 2002)

6.10.5 Erupciones acneiformes inducidas por esteroides

Puede aparecer en forma de una respuesta inflamatoria en algunos pacientes durante el tratamiento prolongado con corticoesteroides y después del mismo. Se puede producir una reacción inflamatoria similar a la que se observa en los pacientes con rosácea. (Wikin, Dahl, Drake, Feinstein, & Odom, 2002) (La Rotta, Fernandez, Armario, & Piquero Martin, 2007)

6.10.6 Dermatitis perioral

Aunque la rosácea puede cursar con lesiones periorales, la dermatitis perioral sin síntomas de rosácea no puede ser clasificadas como variante de la rosácea. Por otro lado en la dermatitis perioral suelen existir otros signos como micro vesículas y descamación o peeling. (Buechner, 2005)

6.10.7 Daño solar

Se trata de un proceso inflamatorio cuta severidad oscila de leve a moderado, que cursa con eritema y telangiectasias. Asienta en las áreas expuestas al sol, de forma que aunque se respeta la zona periocular, como ocurre en la rosácea, en estos casos también se afectan las zonas periféricas de la cara, como el cuello, salvo el área situada por debajo del mentón (poiquilodermia de Civatte), la parte superior del tórax en las mujeres y la zona dorsal de las orejas. Es muy importante hacer un diagnóstico correcto de estos pacientes ya que el pronóstico y el tratamiento serán muy diferentes. (Herane & Piquero Martín, 2007)

6.11 Evaluación Global de la Rosácea

La determinación global del médico de la rosácea (PGA) se realizaba por una escala de 6 puntos 1: mejoría completa (100% de aclaramiento de los signos de la enfermedad), 2: marcada mejoría (75-99% de aclaramiento), 3: mejoría moderada (50-74% de aclaramiento), 4: mejoría insuficiente (menos del 50% de aclaramiento), 5: (sin mejoría detectable desde la basal) y 6: (deterioro).

6.12 Tratamiento

El tratamiento comprende terapias tópicas, sistémicas y quirúrgicas, laserterapia, fototerapia y medidas preventivas, cada uno según el subtipo de rosácea. El paciente debe evitar todo aquello que exacerba los síntomas los cuales varían según cada individuo, se mencionan en general las altas o bajas temperaturas, alimentos picantes, alcohol, emociones, cigarrillo, perfumes, preservativos, repelentes, menopausia y medicamentos.

Otros aspectos de la prevención incluyen el uso diario de protectores solares de amplio espectro, evitar el sol del mediodía y usar ropa protectora. Los signos de rosácea pueden ser camuflajeados con cosméticos no irritantes. (Pelle, Crawford, & James, 2004)

6.12.1 Terapia tópica:

- **Bloqueadores solares**

Los filtros físicos como el dióxido de titanio y el óxido de zinc son bien tolerados por la mayoría de los pacientes. Algunos bloqueadores pueden inducir irritación cutánea por lo cual el uso de siliconas debe ser incluidas en las fórmulas para minimizar el prurito y el edema. Las siliconas en la forma de dimeticona o ciclometicona y la inclusión de agentes oclusivos no comedogénicos que retardan la pérdida transepidermica de agua, imparten propiedades resistentes al agua a los cosméticos y permiten fácil aplicación en la piel. (Pelle, Crawford, & James, 2004)

- **Cosméticos**

Es frecuente observar intolerancia a los cosméticos en la rosácea pápulo- pustulosa y eritemato-telangiectásica. Los pacientes con rosácea poseen piel con ciertas características especiales, con alteración de la reactividad vascular y aumento de la sensibilidad a algunos compuestos químicos. Entre las formulaciones a evitar están los astringentes, tónicos faciales, soluciones mentoladas y productos que contengan alcanfor pues pueden reseca e irritar la piel por disfunción de la barrera cutánea o por inducir la hiperactividad vascular, (Pelle, Crawford, & James, 2004). (Del Rosso, 2005)

Están contraindicados las exfoliaciones químicas (peelings) y los tratamientos de microdermoabrasión, deben realizarse con mucha precaución.

- **Ivermectina**

Hacia finales de 2014, la FDA aprobó la Ivermectina en crema, 10 mg/g para el tratamiento de las lesiones inflamatorias (pápulas y pústulas) de la rosácea. La Ivermectina es un disacárido lactona macrocíclico antiparasitario con propiedades antiinflamatorias por su actividad sobre la vía NTF $\kappa\beta$, e induce a una disminución de la expresión de $TNF\alpha$, $IL1\beta$ y un aumento de $IL10$. (Taieb A, 2015)

La aprobación para su uso en la rosácea se fundamentó en dos estudios aleatorizados controlados que demostraron eficacia en adultos con rosácea pápulo-pustulosa moderada a severa, aplicándola una vez al día durante 12 semanas. (Molina AL, 2012)

Se evaluó para su aprobación la eficacia con respecto a la severidad de la enfermedad, lesiones inflamatorias, seguridad y calidad de vida del paciente. Dicha eficacia podría estar relacionada con su actividad antiedemódex y antiinflamatoria. (Del Rosso JQ, 2013)

Aunque el papel exacto del Demodex en la patogénesis de la rosácea no se encuentra aclarado completamente, la proliferación de los ácaros podría desencadenar reacciones inmunes que pueden dar lugar a las pápulas y pústulas de la rosácea. Hoy debe considerarse a esta droga como primera línea de tratamiento tópico de la enfermedad. En un estudio aleatorizado doble ciego a 16 semanas, la Ivermectina al 1% demostró ser superior al Metronidazol 0.75% en la rosácea papulopustular moderada a severa. De acuerdo con la revisión del tratamiento de la rosácea publicada, la Ivermectina tópica tiene una calidad de evidencia alta. (Stein L, 2014).

Está contraindicada en casos de hipersensibilidad a la ivermectina, durante el embarazo y en lactancia. La ivermectina es de categoría C en el embarazo. (Boriaranz's, 2017)

- **Metronidazol**

Se utiliza tanto en la fase inflamatoria como de mantenimiento por tiempo indefinido, aunque está más usado en la rosácea pápulo-pustulosa. Su mecanismo de acción no está

bien claro, es un antibacteriano y un anti protozooario sintético derivado del nitroimidazol, con efecto antiinflamatorio e inmunosupresor. (Buechner, 2005) (Powel, 2005)

En general, parece no haber diferencias entre las presentaciones y el número de aplicaciones al 0.75% y 1% gel, gel o crema y la aplicación de 1 o 2 veces al día. El Metronidazol tópico es considerado categoría B en el embarazo, sin embargo, se recomienda evitarlo. El Metronidazol tópico beneficia tanto el eritema como las pápulas, siendo tan efectivo como la tetraciclina oral a baja dosis y la alternativa como terapia de mantenimiento. (Powel, 2005) (Rebora, 2002) (Pelle, Crawford, & James, 2004).

- **Sultacemida de sodio y azufre.**

La combinación de sultacetamida de sodio al 10% y azufre al 5% ha resurgido como tratamiento de la rosácea y el acné mostrando eficacia y tolerabilidad en pacientes con lesiones activas de pápulo-pustulosas por sus efectos antibacteriano, queratolítico e hidratantes cuando viene asociado a la urea. Se considera categoría C en el embarazo. (Powel, 2005)

- **Ácido azelaico**

El ácido azelaico es un ácido dicarboxílico natural que ha demostrado ser efectivo en acné y en las lesiones hiperpigmentadas. Su eficacia se atribuye a la actividad antibacteriana, de normalización de la queratinización. Presenta un efecto antiinflamatorio directo y probablemente inhibición de la formación y acción de especies reactivas de oxígeno. Se considera categoría B en el embarazo. (Buechner, 2005), (Powel, 2005), (Ozturkan, Ermertcan, Sahin, & Afsar, 2004)

- **Peroxido de benzoilo**

Se ha visto buenos y rápidos resultados, especialmente en su forma combinada con clindamicina o eritromicina. La combinación con eritromicina en algunos estudios ha demostrado en alguno estudio eficacia similar al metronidazol tópico. Es considerado categoría C en el embarazo. (Pelle, Crawford, & James, 2004), (Frampton & Wagstff, 2004)

- **Antibióticos tópicos**

Los antibióticos en rosácea se utilizan por su efecto antibacteriano y antiinflamatorio, los más ampliamente utilizados son la eritromicina y la clindamicina. Se consideran Categoría B del embarazo. (Mills OH & Kligman, 1976). (Wilkin & DeWitt, 1993)

- **Tacrolimus**

El tacrolimus es un macrolido que actúa como inmunomodulador no esteroideo que bloquea la traducción de la señal dependiente de la calcineurina, inhibiendo la transcripción de genes de citoquinas y por ende la activación de las células T. se ha reportado beneficios para la erupción rosacea-like producidas por esteroides, con el beneficio antiinflamatorio, pero sin producir atrofia. Se recomienda elaborar más estudios para evaluar su efectividad real. (Goldman, 2001). (Antille, Saurat, & Lubbe, 2004)

- **Retinoides tópicos**

La Tretinoína tópica actúa promoviendo la remodelación del tejido conectivo dérmico y reduce la inflamación, ambos factores alterados en la rosácea, sin embargo, la respuesta es lenta. Los retinoides suelen mejorar el eritema, pápulas y pústulas, pero las telangiectasias incluso podrían agravarse con el uso prolongado, y que se ha propuesto que los mismos producen neovascularización. Es considerada clase C en el embarazo (Pelle, Crawford, & James, 2004), (Kilgman, 1993).

- **Productos naturales y antioxidantes**

Existen principios activos medicamentos antiguos con propiedades calmantes como el Hamamelis virginiana, Ginkgo biloba que son transitoriamente activos contra la dilatación capilar vascular posiblemente actuando sobre las fibras musculares y como antiinflamatorios. (Herane & Piquero Martín, 2007)

Se ha probado la niacinamida la cual ha demostrado efectividad, por su poder sobre la hidratación de la piel, reacción anti irritante y mejoría de la función barrera. El mecanismo propuesto para disminuir el eritema es mejorando esta función barrera y el estrato corneo, sin embargo, no desaparecieron las lesiones. (por su similar mecanismo de acción se puede usar otros compuestos como el pantenol (provitamina B5), té verde, picnogenol. Por el otro

lado la vitamina C ya que promueve la biosíntesis de colágeno, tiene acción fotoprotectora, antiradical libre y antiinflamatoria (Fisher, 2002)

- **Cirugía y laserterapia**

La cirugía se basa en dos métodos; escisión completa con cierre primarios y escisión parcial más cicatrización por segunda intención.

Se puede usar láseres no ablativos en los casos de rinofima iniciales, mientras que en casos avanzados se utilizaran seres ablativos. La luz pulsada también se ha utilizado para tratar estructuras vasculares. El efecto dual fototérmico de cortar y coagular del láser de carbón dióxido es un buen instrumento para esculpir la rinofima así como el láser Ebrium: Ytrium-aluminum-gramet (YAG) seguido del láser carbón dióxido. (Gupta AK, 2005, & 19:273-285. 34:--Duffy D, 1999). (Lonne-Rahm, 2004).

7. HIPÓTESIS

La Ivermectina al 1% en gel puede genera una respuesta terapéutica para la rosácea en Centro Nacional de Dermatología "Dr. Francisco José Gómez Urcuyo durante de Febrero 2019 a Febrero 2021

8. DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio

Observacional, constituye un ensayo clínico abierto, de tipo descriptivo, prospectivo, de corte transversal.

Área de estudio

El estudio será realizado en la clínica 10 del centro nacional de dermatología en el barrio Monseñor Lezcano, en Managua, Nicaragua. Dicho establecimiento de salud cuenta con 11 médicos de bases especialista en la rama de dermatología, 2 cirujanos plásticos, 9 médicos residentes y 12 personales de enfermería.

Tiempo de estudio

El periodo comprendido de Febrero 2019 a Febrero 2021.

Universo

Todos los pacientes con el diagnóstico de rosácea pápulo-pustulosa que acuden por primera vez en el centro Nacional de Dermatología en el periodo de Febrero 2019 a Febrero 2021.

Muestra y técnica de muestreo

Se calcula la muestra a través del programa OpenEpi versión 3.4.3, con un nivel de confianza de 5%. Se obtiene como resultado 32 equivalente a la muestra. Es nuestro contexto, son 32 pacientes que acuden al centro nacional de dermatología por la primera vez, los cuales presentan una rosácea pápulo-pustulosa de Febrero 2019 a Febrero 2021.

Tamaño de la muestra para estudios de casos-controles no pareados

Para:	Nivel de confianza de dos lados (1-alpha)	95
	Potencia (% de probabilidad de detección)	80
	Razón de controles por caso	1
	Proporción hipotética de controles con exposición	40
	Proporción hipotética de casos con exposición:	88.89

	Odds Ratios detectadas	menos extremas	a ser	12.00
	Kelsey	Fleiss	Fleiss con CC	
Tamaño de la muestra - Casos	16	14	18	
Tamaño de la muestra - Controles	16	14	18	
Tamaño total de la muestra	32	28	36	

Referencias

Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15
 Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19

CC= corrección de continuidad

Los resultados se redondean por el entero más cercano

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes de ambos sexos
- Diagnosticado con una rosácea pápula-pustulosa
- Pacientes que no han sido sometidos a tratamiento previo tanto tópico como sistémicos 3 meses previos.
- Pacientes dispuestos a acudir a sus citas programadas.
- Pacientes que aceptan participar y firmar el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Pacientes los cuales están recibiendo otro tratamiento para la rosácea pápula-pustulosa.
- Antecedentes de ingesta de tratamiento antibiótico sistémico.
- Pacientes embarazadas y en periodo de lactancia.
- Pacientes que presenten antecedentes de alergias al medicamento
- Pacientes que no deseen firmar consentimiento informado
- Pacientes que decidan retirarse del estudio

Matriz de Operacionalización de Variables (MOVI)

Variable	Definición operacional	Indicador	Valor
Edad	Tiempo transcurrido que va desde el nacimiento hasta los años cumplido para elaborar el estudio	Respuesta espontánea del entrevistado	18-30 años 31-40 años 41-50 años Mayor de 50 años
Sexo	Fenotipo del paciente incluido en el estudio	Expresión fenotípica del paciente	Masculino Femenino
Procedencia	Lugar donde vive el paciente	Respuesta espontánea del entrevistado	Urbano Rural
Fototipo de piel	Piel muy blanca, nunca se broncea, siempre se quema Piel blanca, se quema y casi nunca se broncea Piel morena clara se broncea despacio y se quema Piel morena bronceada rápida y casi no se quema Piel muy morena casi no se quema, bronceada rápido Piel negra, no se quema, bronceado intenso	Según la clasificación de Fitzpatrick.	I II III IV V VI
Duración de lesiones	Tiempo transcurrido desde la aparición de las lesiones	Respuesta espontánea del	< 3 meses 3-6 meses

	hasta iniciar el estudio	entrevistado	6-12 meses >12 meses
Ocupación	Labor que ejerce el paciente	Respuesta espontánea del entrevistado	De oficina De campo Desempleado
Eritema persistente	Cualidades evaluadas por el médico en cargo para el antes y el después	Presencia del eritema	Si No
Telangiectasia	Cualidades evaluadas por el médico en cargo para el antes y el después	Presencia de telangiectasia	Si No
Pápulas y Pústulas	Cualidades evaluadas por el médico en cargo para el antes y el después	Presencia de pápulas y pústulas	Si No
Localización de pápulas y pústulas	Cualidades evaluadas por el médico en cargo para el antes y el después	Áreas afectadas de la cara	Periorificial Perinasal Periocular
Ojos rojos	Consecuencias benignas que el paciente pueda tener a nivel ocular	Presencia de ojos rojos	Si No
Sensación de ardor	Grado de sensibilidad que presenta el paciente tras aplicación del tratamiento	Respuesta espontánea del entrevistado	Leve Moderado Severo
Xerosis	Consecuencias benignas que el paciente pueda tener a nivel de la cara	Sensación de resequead en la cara	Si No
Hinchazón en la cara	Consecuencias benignas que el paciente pueda tener a nivel de la cara	Presencia de edema a nivel de la cara	Si No
Uso de bloqueador	Protección solar aplicado	Respuesta	Si

solar	por el paciente	espontánea del entrevistado	No
Respuesta subjetiva del paciente	Grado de aceptación del paciente tras resultados posterior del estudio	Respuesta espontánea del paciente	Malo Regular Bueno Muy bueno Excelente
Evaluación de la Rosácea	Grado de Mejoría	Examen clínico	1. 100% 2. 99 – 75% 3. 74 – 50% 4. <0% 5. Sin mejoría 6. Deterioro

Fuente de obtención de la información

Se describe como primaria, debido a que se realizó la recolecta de los pacientes en fichas de recolección.

Procedimiento de recolección de datos

Inicialmente se realizó la captación de los pacientes en el área de consulta externa y emergencia (clínica 10) del Centro Nacional de Dermatología establecido en el periodo antes mencionado según los criterios de inclusión y de exclusión.

Se describirá al paciente sobre el estudio que se va a llevar cabo posterior a elaborar la historia clínica del Centro Nacional de Dermatología. Se lleno la ficha de recolección de datos.

A la población incluida del estudio, se le explicó de manera clara la posología del tratamiento, es decir la aplicación de la Ivermectina al 1% en gel en la cara en la noche 15 minutos después de lavarse la cara. Posteriormente deben firmar la hoja de consentimiento informado. De manera subsiguiente, se brindó el tratamiento al paciente. Se citó también al

paciente en 4, 8, 12 y 16 semanas para ver su evolución, en estas citas se evaluó la mejoría presentada por los pacientes, los efectos adversos y la respuesta subjetiva del paciente.

Se llevó un registro de fotos para comparar el antes y el después de los pacientes tras la aplicación de dicho tratamiento.

- **Tratamiento**

A los pacientes se le hará entrega del gel, que tiene un concentrado de ivermectina al 1%, experimentos han demostrado que posee actividad antiinflamatoria mediante la inhibición de lipopolisacáridos inducida por la inflamación, la presentación brindada será de 30g donada por la empresa farmacéutica *Dermix*, al igual se le explicará al paciente que debe de acompañar el tratamiento con protector solar.

Plan de tabulación y análisis

Se realizó una base de datos en el Statistical Package for the Social Sciences 26 (SPSS) para dar respuesta al objetivo número uno se realizó tablas de frecuencias y descriptivos para presentar los antecedentes las características sociodemográficas de los pacientes en estudio, luego se realizó una comparación de la mejoría contractando la cita número uno y la evaluación final de la rosácea, esto fue a través de un gráfico de barra, se hizo gráficos que permitan tener una representación visual de la respuesta subjetiva y por último se le dio salida a los efectos adversos a través de gráficos que nos permito visualizar el comportamiento de los datos.

Aspecto ético

Se ejecutó de acuerdo a los principios de la declaración de HELSINSKI 2004, en la que se contempla resguardar a los seres vivos sujetos de investigación, para lo cual expresa siguientes puntos:

- La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria El paciente puede abandonar el estudio cuando este lo estime conveniente.

- Será deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación, por lo cual los datos serán manejados solo por el investigador y a cada paciente se le asignará un código de registro en la base de datos.
- Se le explicará a cada uno de los responsables, en un lenguaje entendible, donde se responderá a todas las preguntas sobre riesgos, beneficios y resultados de la investigación.
- Compromiso de atender cualquier complicación durante y después de la investigación otorgada por el tutor.

Una vez explicado esto, el paciente deberá firmar la carta de consentimiento aceptando en participar en el estudio sobre la respuesta terapéutica de la Ivermectina al 1% en gel para la rosácea.

Se elaboró una carta dirigida a la Dirección del CND para obtener la autorización para la realización del estudio.

9. RESULTADOS

El presente estudio pretende hacer una valoración de la mejoría de la rosácea en pacientes que usaron ivermectina al 1% en gel, por un periodo de cuatro meses, los pacientes en estudios fueron un total de 32, todos fueron atendidos y diagnosticados en el Centro Nacional de Dermatología.

En el siguiente gráfico se puede observar que los resultados correspondientes a la edad, un 28 % (9 pacientes) de los pacientes se encontraba entre el rango de edad de 18-30 años, al igual un 28% (9 pacientes) se encuentro entre las edades de 31-40 años (8 pacientes), un 25% (8 pacientes) entre el rango de 41-50 y solo un 18% (6 pacientes) manifestaron tener la edad de 51 a más.

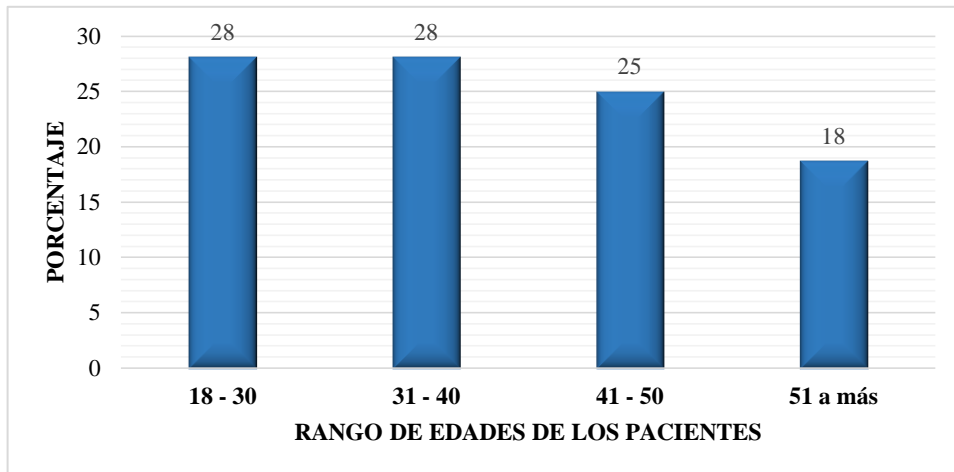


Gráfico 1. Edad Pacientes

En referencia al sexo de los pacientes en estudio, el gráfico 2. Muestra que un 88% (28 pacientes) pertenecían al sexo femenino y un 12% fueron del sexo masculino (4 pacientes).

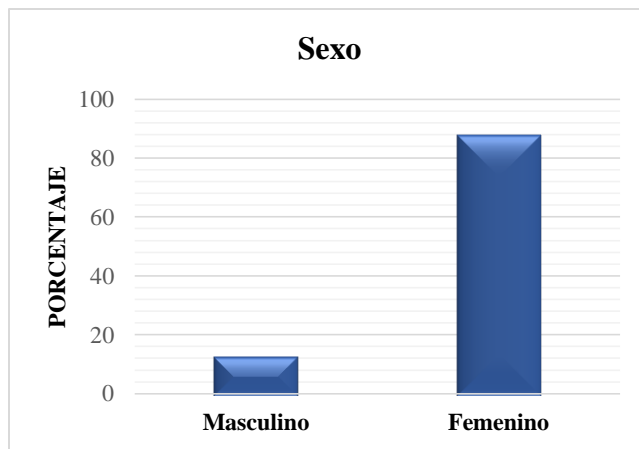


Gráfico 2. Sexo de los pacientes

En el gráfico 3, se puede ver la clara ventaja que tuvo el sector urbano sobre el sector rural, ya que 78% (25 pacientes) mencionaron ser del sector urbano y el 22% (7 pacientes) mencionaron que su procedencia era del área rural. En cuanto al gráfico 4, nos presenta los datos sobre el fototipo de piel de los pacientes, donde se identificó que el 50% (16 pacientes) presenta un fototipo de piel IV, el 41% (13 pacientes), presenta fototipo III y el 9% (3 pacientes) presenta fitotipo II.

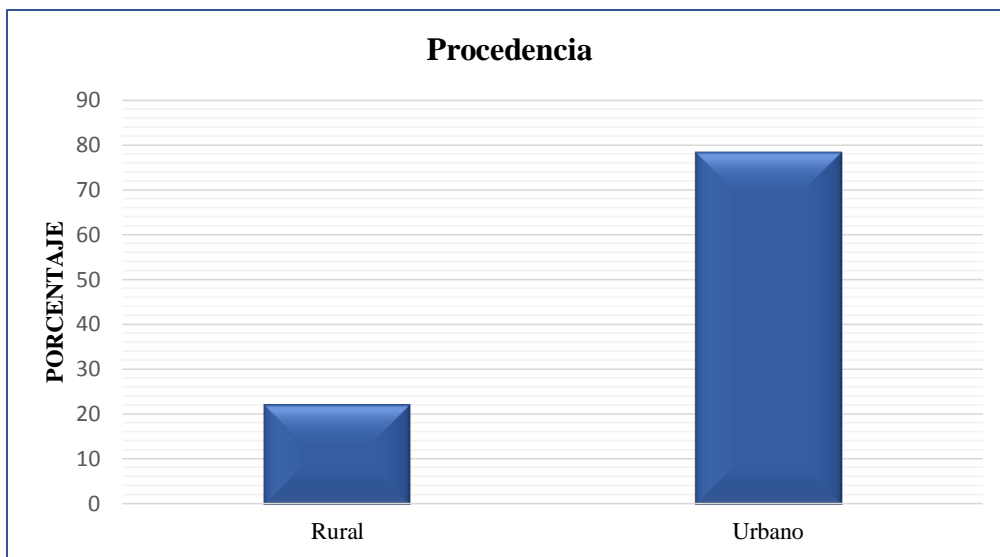


Gráfico 3. Procedencia de los pacientes

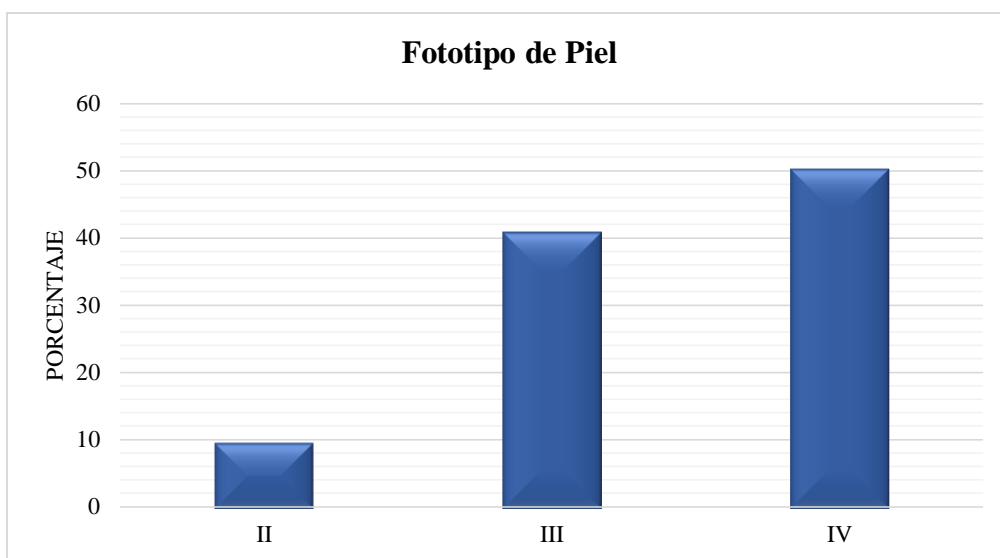


Gráfico 4. Fototipo de piel

El gráfico 5, muestra el tiempo en que los pacientes presentaron síntomas de rosácea, donde el 47% (15 pacientes) mencionaron tener un tiempo mayor a 12 meses de presentar síntomas, mientras que, el 38% (12 pacientes) dijeron presentar entre el periodo de 6 a 12 meses y en menor medida un 16% (5 estudiantes) exteriorizo presentar síntomas en un periodo menor de los seis meses. Si hablamos del tipo de ocupación que los resultados se muestran en el gráfico 6, se observa que fueron dos las mencionadas por los pacientes en estudio 81% (26 pacientes) manifiesta ser desempleado y el 19% (6 pacientes) manifestó tener una ocupación y que esta es de oficina.

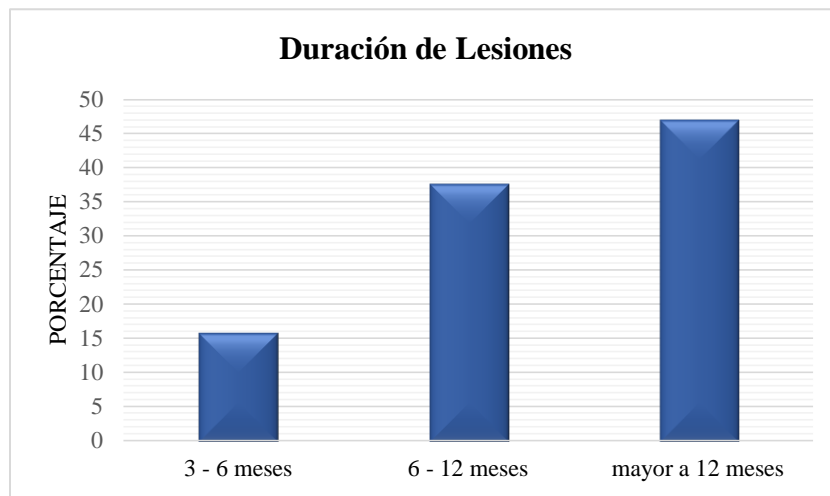


Gráfico 5. Tiempo de las lesiones

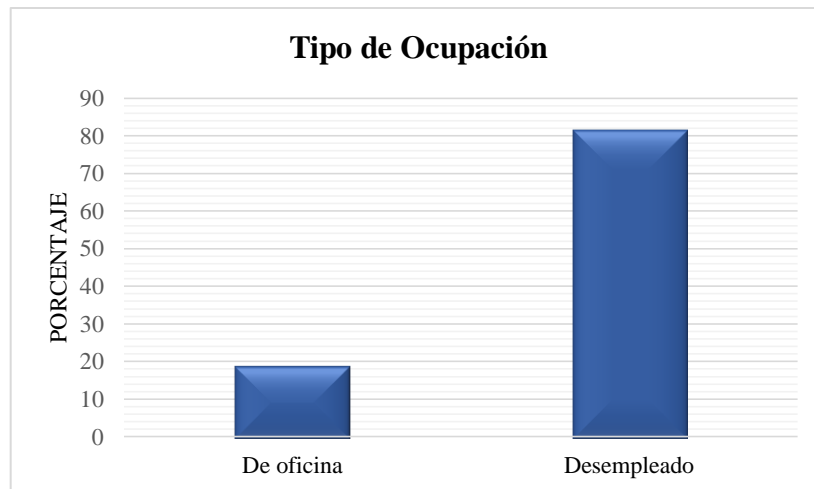


Gráfico 6. Ocupación del paciente

El gráfico 7 muestra la evaluación global de la rosácea tras la primera aplicación de la Ivermectina al 1% en gel, donde se pueden evidenciar en los datos que 69% (22 pacientes) de los pacientes presentaban una rosácea según la Evaluación de dos puntos equivalentes al 74-50%, mientras que el 23% (8 pacientes) de los pacientes presentaron una rosácea menor que 50%, hay un 3% que presento una 99-75% (1 paciente) y un 3% que presento sin mejoría (un paciente). El gráfico 8, destaca los resultados en el último control de los pacientes donde un 91% (29 pacientes) presentaron una valoración de aclaramiento del 99-75%, mientras que solo un 9% (3 pacientes) mostraron un aclaramiento del 74 – 50%.

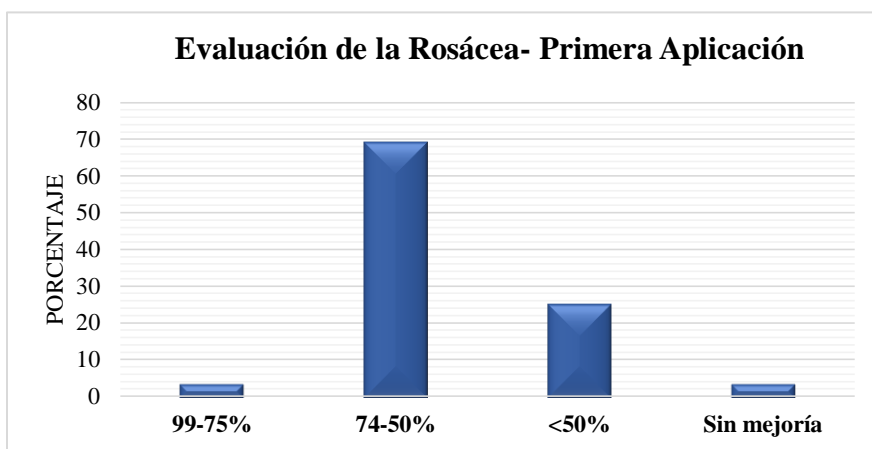


Gráfico 7. Primera Evaluación Rosácea

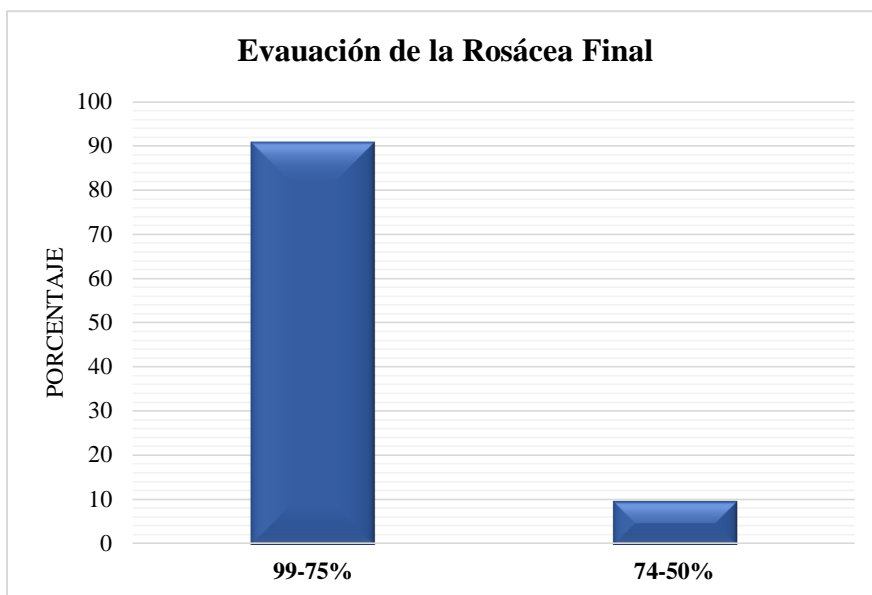


Gráfico 8. Evaluación Final Rosácea

También es importante

destacar las características de las lesiones de los pacientes, es por ello que el gráfico 9, muestra los datos de la lesión donde se puede ver que el 100% (32 pacientes) presentó telangiectasia y pápula-pústula, un 67% (21 pacientes) tuvieron lesión periorifical, mismo dato para la ubicación perinasal y solo 9% (3 pacientes) presentaron localización periocular. El gráfico 10, nos permite comparar cuales fueron las características de la lesión una vez realizadas todos los controles, que un 100% (32 pacientes) siguió presentando telangiectasia, un 25% (8 paciente) tiene rosácea perinasal un 19% (6 pacientes), presenta rosácea con una localización periorifical y el 6% (2 pacientes) presenta pápula y pústula

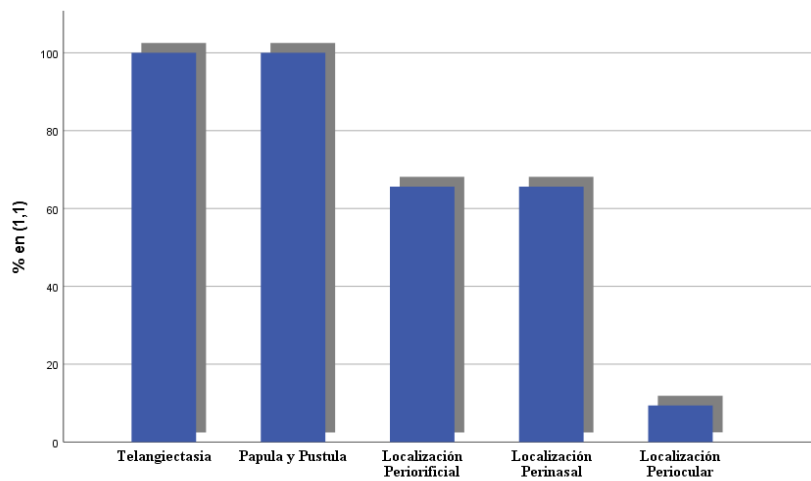


Gráfico 9. Características de la Lesión - Primera

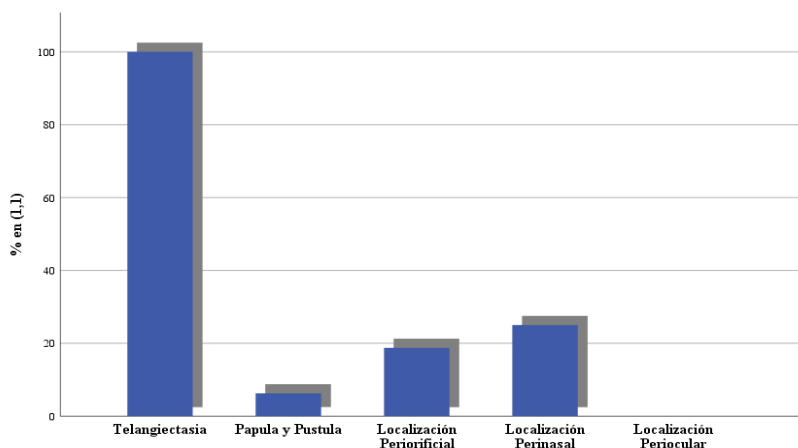


Gráfico 10. Características de Lesión - Resultado

El gráfico 11, permite observar el eritema de la primera aplicación donde un 64% (20 pacientes) presentaron un eritema moderado, en cuanto al 34% (11 pacientes) presentaron eritema leve y 3% (1 paciente) presentó eritema severo. El gráfico 12, muestra los resultados del eritema en la evolución final, teniendo como resultado que un 97% de la población en estudio (31 pacientes) terminó con un eritema leve y con respecto al 3% (1 paciente) que presentó un eritema moderado.

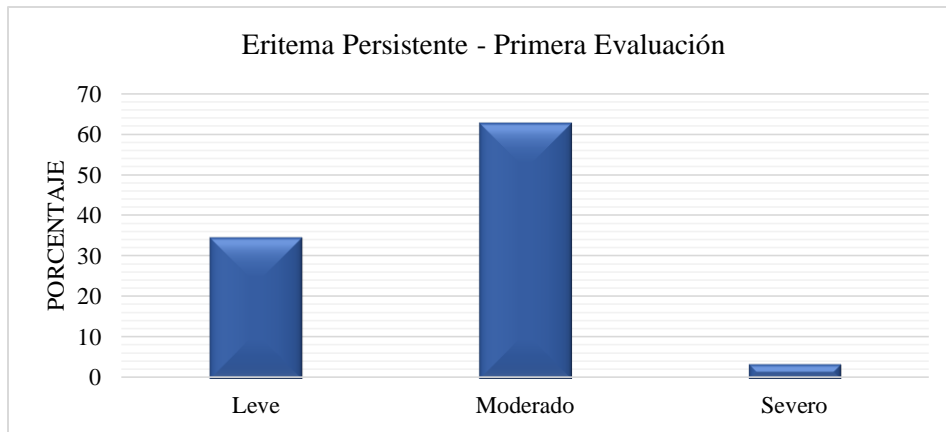


Gráfico 11. Eritema primera aplicación

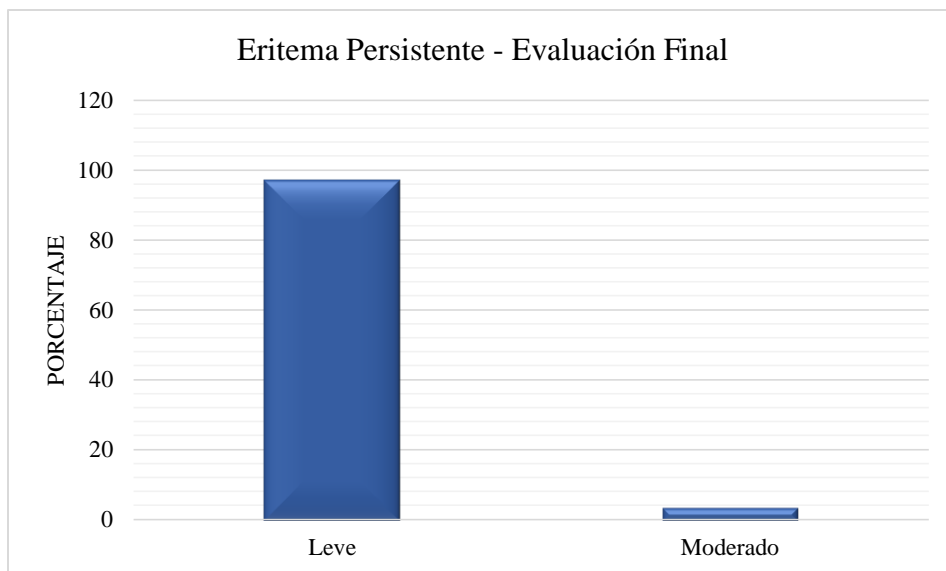


Gráfico 12. Eritema Evaluación Final

En el siguiente gráfico 12. Se pueden observar la respuesta subjetiva que manifestaron los pacientes al inicio del tratamiento donde el 94% (30 pacientes) consideraron el tratamiento de ivermectina como regular y un 6% (2 pacientes) lo consideraron bueno.

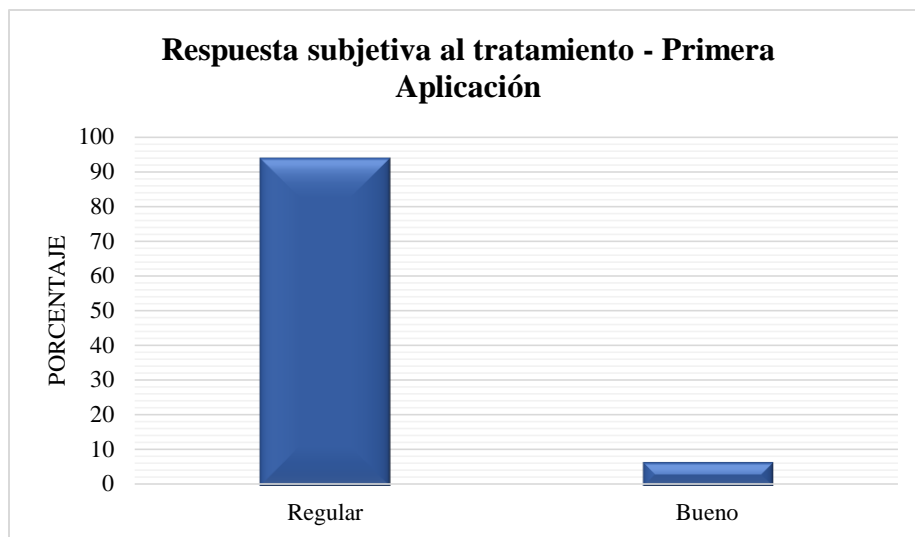


Gráfico 13. Respuesta subjetivo inicio

En el gráfico 14, se muestran los resultados de la respuesta subjetiva final al tratamiento con ivermectina, el 72% (23 pacientes) lo consideraron muy bueno, el 22% (7 pacientes) lo catalogaron como excelente y un 6% (2 pacientes) lo clasificaron como bueno.



Gráfico 14. Respuesta Subjetiva Final

En el grafico 15, el efecto adverso presentado por los pacientes fue ardor durante la aplicación de ivermectina al 1% en gel, donde en la primera aplicación 69% (22 pacientes) manifestaron presentar un ardor leve, un 28% (9 pacientes) manifestó no tener ardor durante la aplicación y un 3% (1 paciente) presento ardor moderado. En el gráfico 16, se puede que el 91% (29 pacientes) manifestó no tener ninguna sensación de ardor, sin embargo, un 9% (3 pacientes) manifestó presentar un ardor leve.

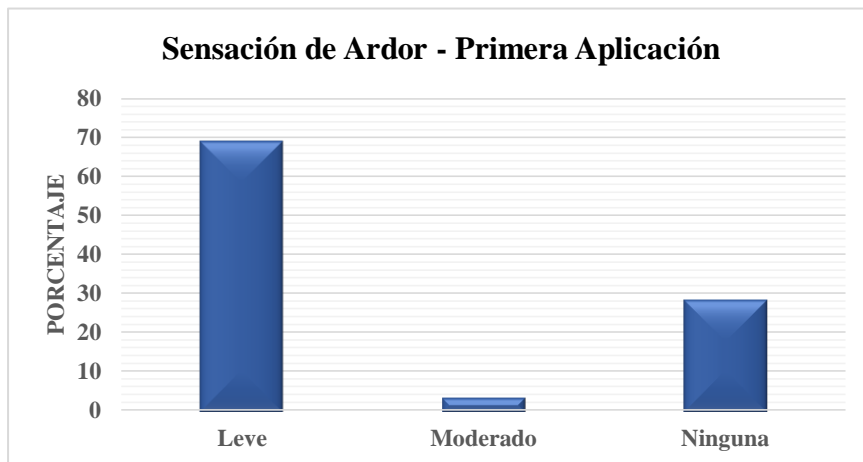


Gráfico 15. Sensación ardor primera aplicación

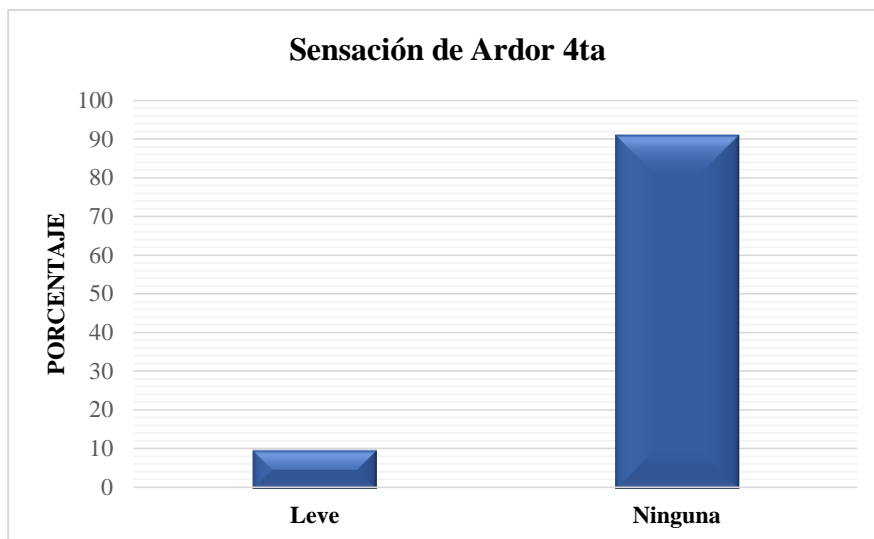


Gráfico 16. Sensación ardor final

10. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La rosácea es una enfermedad inflamatoria crónica que se presenta con eritema centofacial permanente, con episodios transitorios de intensificación asociados a factores desencadenantes y otros síntomas y signo variado, en el presente estudio hubo el sexo predominante fueron mujeres en un 88% (28 pacientes) esto concuerda con lo establecido por (Troielli, y otros, 2016), la rosácea es más frecuente en mujeres, concordando con estudios realizados en Rusia, Reino Unido, Alemania, Brasil entre otros donde el total de mujeres supera el 60%, como en el caso de esta investigación.

En cuanto a la edad de los pacientes sobresale dos rangos de edades 18-30 años y 31-40 años ambos casos el porcentaje de 28% (9 pacientes para cada rango), este dato indica que la enfermedad tiene una gran incidencia en los rangos 30 a 50 años, tal a como lo indican los distintos estudios científicos donde mencionan que puede darse en un promedio de edad de 40 años (Alas Carbajal & Matute García, 2018)

Los pacientes en estudio presentaron un fototipo de piel IV según Fitzpatrick dominando en un 50% (16 pacientes), contradiciéndose con la literatura europea donde explica se presenta con más frecuencia en personas de piel clara, fototipos I y II de Fitzpatrick, aunque también puede observarse en menor grado en individuos de otras etnias o con otro color de piel (Alas Carbajal & Matute García, 2018), y se explica en guía de actualización del diagnóstico y tratamiento del rosácea para Latinoamérica, donde menciona que entre los fenotipos más frecuentes están III, II y IV. (Troielli, y otros, 2016)

Las características de las lesiones más predominantes en la primera evaluación estaba el eritema moderado 64% (20 pacientes), telangiectasia y pápula-pústula en 100% (32 pacientes), en cuanto al tiempo en que se presentaron las primeras lesiones un 47% manifestó presentarlas en un tiempo mayor a 12 meses y 38% manifestó presentar en un periodo de 6 – 12 meses, según (Alas Carbajal & Matute García, 2018) en su estudio el tiempo de evolución está comprendido entre cinco hasta seis años, con un promedio de dos años.

La ivermectina al 1% en gel, demostró tener una respuesta terapéutica eficaz según los datos obtenidos ya que en la primera cita los pacientes presentaban una rosácea con una puntuación 3: mejoría moderada (74 -50% de aclaramiento), en relación con la evaluación final donde presentaron en un 91% (29 pacientes) una puntuación 2: marcada mejoría (75-99% de aclaramiento). Obteniendo mejores resultados que los de (Alas Carbajal & Matute García, 2018) donde sometió a prueba el mismo tratamiento y obtuvo que 100% de mejoría en el 35% de los pacientes (8/23), 75% de mejoría en el 61% de los pacientes (14/23) y 50% de mejoría en el 4% de los pacientes (1/23), esto puede ser debido a que, la muestra del presente es más grande y se hicieron cuatro seguimientos a los pacientes dejando un intervalo de 4 semanas, teniendo un total de 16 semanas de estudio en comparación con las 8 semanas de Carbajal.

La respuesta subjetiva de los pacientes en el primer seguimiento un 94% (30 pacientes) consideraron el tratamiento de ivermectina como regular y un 6% (2 pacientes) lo consideraron bueno, sin embargo, en la respuesta subjetiva final al tratamiento con ivermectina, el 72% (23 pacientes) lo consideraron muy bueno, el 22% (7 pacientes) lo catalogaron como excelente, se puede considerar que esta percepción de los pacientes en el primer seguimiento se debió a que veían poca mejoría, en cambio en la semana 16 se pudo observar el aclaramiento del cuadro de las lesiones y la resolución de las lesiones pápulo pustulosas.

En cuanto, a los efectos adversos los pacientes manifestaron no presentar ojos rojos, xerosis, hinchazón, el único efecto adverso identificado, que iniciando el tratamiento los pacientes manifestaron en 69% (22 pacientes) presentar ardor leve, no obstante, en la semana 16, un 91% (29 pacientes) manifestó no presentar ardor, esto concuerda con la literatura donde se menciona que la crema de ivermectina al 1% parece ser eficaz para el tratamiento de la rosácea con lesiones papulares y pustulares, con efectos adversos mínimos.

11. CONCLUSIONES

Luego de realizar el presente trabajo investigativo, se puede concluir que:

- ✓ La rosácea es una enfermedad inflamatoria, que afecta en su mayoría a las mujeres, en este estudio afecta en un 88%, las edades propensas a que se presenta esta entre los rangos de 30 a 50 años.
- ✓ Que el tiempo de la evolución de la rosácea en el presente estudio se encontró que está dentro un periodo comprendido de 6 a 12 meses o más.
- ✓ La literatura refleja que los fenotipos de piel más afectados con esta enfermedad son el I y II según Fitzpatrick, no obstante, en el presente estudio se comprobó que en Latinoamérica puede afectar igual a los fenotipos III y IV.
- ✓ La ivermectina al 1% en gel, se ha demostrado su eficacia como tratamiento de la rosácea papulopustolosa, al lograr un aclaramiento de lesión en un 99 – 75%, teniendo mejorías significativas, a partir de los dos meses de su tratamiento.
- ✓ Los pacientes tienen una percepción muy buena al tratamiento con ivermectina al 1% en gel.
- ✓ Los efectos adversos de la ivermectina al 1% en gel, fueron mínimos ya que predominó el ardor en los pacientes, es importante mencionar que el ardor fue prevaleció en las primeras cuatro semanas.

12. RECOMENDACIONES

Centro Nacional de Dermatología

- Orientar nuevas investigaciones sobre la ivermectina al 1% en gel, en estudios comparativos con los medicamentos que comúnmente se brindan en el hospital, para así tener mayor sustento sobre la importancia de incluir este medicamento dentro del inventario de farmacia.

13. CRONOGRAMA DE TRABAJO

<i>N°</i>	<i>Actividad</i>	<i>Fecha</i>
1	Concepción de la Idea	Febrero 2019
2	Formulación del tema	Febrero 2019
3	Revisión bibliográfica sobre el tema -Antecedentes	Febrero 2019
4	Planteamiento del problema -Justificación	Febrero 2019
5	Redacción de objetivos	Marzo 2019
6	Construcción del marco teórico – Hipótesis	Abril 2019
7	Diseño Metodológico	Mayo 2019
8	Diseño de Instrumentos	Junio 2019
9	Captación de pacientes	Julio – Enero 2019
10	Presentación del protocolo ante el comité examinador	19 febrero 2020
11	Ajustes al protocolo, según el comité	Marzo 2020
12	Captación de pacientes	Marzo – Octubre 2020
13	Redacción de los resultados	Noviembre 2020
14	Discusión de los resultados	Noviembre – Diciembre 2020
15	Redacción conclusiones y recomendaciones	Enero 2021
16	Presentación del documento al comité examinador	11 Febrero 2021
17	Elaboración de presentación	12 – 14 Febrero 2021
18	Presentación de resultados	15 Febrero 2021

14. BIBLIOGRAFÍA

- Antille, C., Saurat, J., & Lubbe, J. (2004). Induction of Rosaceiform Dermatitis Drug treatment of Facial Inflammatory Dermatoses with Tacrolimus ointment. *Arch Dermatol*, 457.
- Bonnar, E., Eustace, P., & Powell, F. (1993). The Demodex mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol.*, 443-447.
- Buechner, S. A. (2005). Rosacea: An update. *Dermatology*, 100-108.
- Canada, G. (2015). Galderma Canad. *ROSIVER(Ivermectin) Product Monography* .
- Dahl, M. V. (2001). Pathogenesis of rosacea. *Adv Dermatol*, 1729-1745.
- Dahl, M. V., Ross, M. V., & Schielvert, P. M. (1993). Temperature regulates bacterial protein production: possible role in rosacea. *J Am Acad Dermatol*, 443-447.
- Del Rosso, J. Q. (2005). Adjunctive skin care in the management of rosacea; cleansers, moisturisers and photoprotectants. *Cutis*, 252-255.
- Farah A. Moustafa, L. S. (2014). Farah A. Moustafa, Laura Sandoval, Steven Feldman, Rosacea: New and Emerging Treatments, published in 26 August 2014. *Rosacea: New and Emerging Treatments*.
- Fisher, G. K. (2002). Mechanism of photoaging and chronological skin aging. *Archives of Dermatology*, 1462-1470.
- Forton, F., Germaux, M. A., Brasseur, T., De Liebre, A., Laporte, S., Mathys, C., . . . Seys, B. (2004). Dermodecidosis and rosacea; epidemiology and significance in daily dermatologic practice. *Cutis*, 9-12.
- Frampton, J. E., & Wagstaff, A. J. (2004). Azelaic acid 15% gel in the treatment of papulopustular rosacea. *Am J Clin Dermatol*, 57-64.
- Gita Gupta, M. D., & Gupta, A. K. (2015). Gita Gupta, MD1,2; Deanne Daigle, MSc;2; Aditya K. Gupta, MD, PhD, FRCPC; ivermectin 1% en cream for rosacea, NC USA 2015. *Ivermectin 1% en cream for rosacea*.

- Goldman, D. (2001). Tacrolimus ointment for the treatment of steroid-induced rosacea, a preliminary report. *J Am Acad Dermatol*, 995-998.
- Guerrero, M., Parodi, A., Cipriani, C., & Divano, C. (1982). Flushing in rosacea; a possible mechanism, *Arch Dermatol Res* 1982;272:311. *Flushing in rosacea; a possible mechanism, Arch Dermatol*, 272-311.
- Gupta AK, C. M. (2005). 2. Gupta AK, Chaundry MM. Rosacea and its management: an overview. *JEADV*. 2005;19:273—85. *Rosacea and its management: an overview.*, 273-85.
- Gupta AK, C. M., 2005, a. o., & 19:273-285. 34:--Duffy D, W. R. (1999). Gupta AK, Chaundry MM, Rosacea and its management; an overview *JEADV* 2005;19:273-285. 34:--Duffy D, Weiss R, Narukar V, Using lasers to treat facial telangiectasia; a comparison of modalities and technique, *Aging* 1999,7:57-60. *Using lasers to treat facial telangiectasia; a comparison of modalities and technique, Aging*, :57-60.
- Herane, M. I., & Piquero Martín, J. (2007). Introducción al conocimiento de la rosacea. *J am Dermol*, 52-78.
- Hirschmann, J. V. (2000). Does *Helicobacter pylori* have a role in the pathogenesis of rosacea? *J Am Acad Dermatol*, 537-9.
- JK., W. (1994). Wilkin JK. Rosacea. Pathophysiology and treatment. *Arch. Dermatol* 1994;130:359-62). *Rosacea. Pathophysiology and treatment. Arch. Dermat*, 359-62.
- John Jesitus, L. S. (2015). John Jesitus, Linda Stein Gold, Ivermectin effective for rosacea-2015. *Ivermectin effective for rosacea*.
- Juzbasic, B., Subic, J. S., & Ljunbojevic, S. (2002). Demodex folliculorum in development of Dermatitis Rosaceiformis Steroidica and Rosacea-related Diseases. *Clin Dermatol*, 135-140.
- Karinoaglu, Y., Bayram, N., & Arcan O. (2004). The clinical importance of Demodex folliculorum presenting with nonspecific facial signs and symptoms. *J Dermatol*, 618.626.
- Kilgman, A. M. (1993). Topical tretinon for rosaea. *J Dermatol Treat*, 71-73.

- La Rotta, E., Fernandez, J., Armario, J. C., & Piquero Martin, J. (2007). *Intruducción al conocimiento de la rosacea. Rosacea y afecciones relacionadas*. Caracas: Creser Publicidad .
- Lonne-Rahm, .. E. (2004). Lonne-Rahm, .NorkdKindK, Edstrom DW Ros AM, Laser treatment of rosacea; a pathoetiological study, *Arch.Dermatol.*2004, 140:1345-1349. *Laser treatment of rosacea; a pathoetiological study, Arch.Dermatol.*, 1345-1349.
- M.A Allevato, L. D. (2004). Rosacea, *Act Terap Dermatol*.
- Marks R. Rosácea, e. M. (1989). Marks R. Rosácea, en Marks R., Plewig G.: Acne and Related Disorders. Londres - Editorial Martin Dunitz; 1989, cap. 54. *Acne and Related Disorders*.
- Marks, R., & Harcourt Webster, N. (1969). Histopathology of rosacea. *Arch Dermatol*, 111-116.
- Mills OH, J., & Kligman, A. M. (1976). Letter: topical application of erythromycin in Rosacea. *Arch Dermatol*, 553-554.
- MV, D. (2001). Dahl MV, Pathogenesis of rosacea, *Adv Dermatol* 2001:1729-45. *athogenesis of rosacea, Adv Dermatol* , 1729-45.
- Nagasaki, T., Brinne, H., Hales, J., & Ogawa, T. (1998). Selective brain cooling in hyperthermia : the mechanisms and medical implicactions. *Med Hypotheses*, 446.
- Ozturkan, S., Ermertcan, A., Sahin, M. T., & Afsar, F. S. (2004). Efficiency of benzoyl peroxide, erythromycin gel in comparision with metronidazole gel in the treatment of acné rosacea. *J Dermatol*, 610-617.
- Patricia Troielli, . G. (2016). Patricia Troielli,,Francisco González, José Manuel Ríos Yuil. Update and recomendations for the diagnosis and treatment of rosacea in LatinoAmerica. *Update and recomendations for the diagnosis and treatment of rosacea in LatinoAmerica*.
- Pelle, M., Crawford, G., & James, W. (2004). Etiology, pathogenesis and subtype classification. *J Am Acad Dermatol*, 327-341.

- Persi, A., & Rebora, A. (1981). Metronidazole and Demodex folliculorum. *Acta Derm Venereol.*, 182-3.
- Plewig G, K. A. (2000). Plewig G, Kligman AM. Acne and rosácea. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag;2000 p.433-75). *Acne and rosácea. 3rd ed. Berlin Springer-Verlag*, 433-75.
- Powel, F. (2005). Rosacea. *N Engl J Med*, 793-803.
- Powell, F. (2004). The Histopathology of Rosacea: Where's the beef. *Dermatology*, 173.174.
- Ramelet, A. A., & Perroulaz, G. (1988). Rosacée; étude histopathologique de 75 cas. *Ann Dermatol Venereol*, 801.
- Rebora, A. (2002). The Management of Rosacea. *Am J Clin Dermatol*, 489-496.
- Roberto Alas-Carbajal, N. M. (2017). Roberto Alas-Carbajal, Nancy Matute. Tratamiento de rosacea con Ivermectina tópica en gel al 1%. Revista universitaria y ciencia, UNAN Managua, noviembre 2017. *Tratamiento de rosacea con Ivermectina tópica en gel al 1.*
- Scott Kober, M. (2015.). Scott Kober, MBA, CCMEP, Dermatology Times; Ivermectin a new player in the Rosacea time" 2015. *Dermatology Times; Ivermectin a new player in the Rosacea time.*
- Wikin, J., Dahl, M., Drake, L., Feinstein, A., & Odom, R. (2002). Standard Classification of rosácea: Report of the National Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol*, 584-87.
- Wilkin J, D. M. (2002). Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol*, 584-587.
- Wilkin, J. (1988). Why is flushing limited to a mostly facial cutaneous distribution? . *J Am Acad Dermatol*, 309-13. doi:10.1016 / s0190-9622 (88) 70177-2
- Wilkin, J. K. (1981). Oral thermal-induced flushing in erythematotelangiectatic rosacea. *J Invest Dermatol*, 15-18.

Wilkin, J. K., & DeWitt, S. (1993). Treatment of rosacea, topical clindamycin versus oral tetracycline. *Int J Dermato*, 65-67.

Wollina, U. (1996). Rhinophyma-unusual expression of simple type keratins and S100A in sebocytes and abundance of VIP receptor. *Histol Histopatho*, 111-115.

15. ANEXOS

Anexo #1. Ficha de consentimiento informado

**FICHA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
CENTRO NACIONAL DE DERMATOLOGÍA
"Dr. Francisco José Gómez Urcuyo"**

Respuesta terapéutica de la Ivermectina al 1% en gel en los pacientes con rosácea pápulo-pustulosa atendidos en el Centro Nacional de Dermatología "Dr. Francisco José Gómez Urcuyo" en Febrero 2019 a Febrero 2021.

Yo, _____, mayor de edad
_____ Con cédula número: _____, autorizo a la
Dra. _____ Con código MINSa N°

He sido informado (a) que hay un tratamiento novedoso en gel para la mejoría de las lesiones que ando en la cara. La participación en este estudio es voluntaria, a la vez se que las posibles reacciones adversas (por ejemplo ojos rojos, sensación de ardor, hinchazón en la cara) se puedan presentar.

Estando claro (a) de que se trata de un estudio que me ayudara y también que sea sin costo monetario, puedo hacer preguntas sobre el estudio en cualquier momento.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. Me comprometo a aplicar el tratamiento de forma diaria en la noche en la cara y acudir a mis citas programadas.

Dado en la ciudad de _____ alas _____ del mes de _____ del año

Nombre y firma del Paciente: _____

Nombre y firma del Médico: _____

FICHA DE SEGUIMIENTO

**FICHA DE RECOLECCION DE LA INFORMACION
CENTRO NACIONAL DE DERMATOLOGIA
"Dr. Francisco José Gómez Urcuyo"**

Respuesta terapéutica de la Ivermectina al 1% en gel en los pacientes con rosácea pápulo-pustulosa atendidos en el Centro Nacional de Dermatología "Dr. Francisco José Gómez Urcuyo" en el período de Febrero 2019 a Febrero 2021.

Ficha de seguimiento

TRATAMIENTO No _____ FICHA No _____

DATOS GENERALES

1. Número de Expediente: _____
2. Fecha de inicio: _____

EVALUACION DE LAS LESIONES

1. Eritema persistente: Leve __ Moderado__ Severo __
2. Telangiectasia: Si__ No__
3. Pápulas y pústulas: Si __ No__
4. Localización de Pápulas y pústulas Periorifical __ Perinasal __ Periocular __

COMPLICACIONES

1. Ojos rojos: Si __ No __
2. Sensación de ardor: Leve __ Moderado __ Severo __
3. Xerosis Sí __ No __
4. Hinchazón en cara: Si __ No __

EVALUACIÓN DE LA ROSÁCEA

1. 100% _____
2. 99-75% _____
3. 74-50% _____
4. <50% _____
5. Sin mejoría _____
6. Deterioro _____

RESPUESTA DE PACIENTE

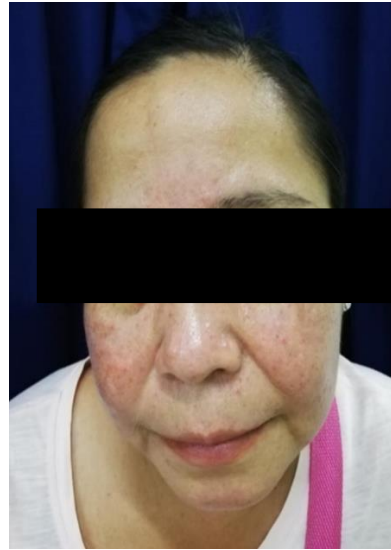
1. Uso de bloqueador solar: Si ___ No ___

2. Respuesta subjetiva del paciente: Malo ___ Regular ___ Bueno ___
tras la aplicación de tratamiento Muy Bueno ___ Excelente ___

Anexo #3. Fotografías



Seguimiento 1.



Seguimiento 2.



Seguimiento 3.



Resultado



Seguimiento 1.



Seguimiento 2.



Seguimiento 3.



Resultado



Seguimiento 1.



Seguimiento 2.



Seguimiento 3.



Resultado



Seguimiento 1.



Seguimiento 2.



Seguimiento 3.



Resultado