

Tratamiento de rosácea pápulo-pustular con una nueva formulación de ivermectina tópica en gel

Treatment of papulopustular rosacea with a new formulation of topical ivermectin in gel

Roberto Alas-Carbajal¹, Nancy Matute García²

¹Instituto de Dermatología, Cosmetología y Alergia (IDCA), Managua, Nicaragua.

²Servicio de Dermatología de la Unidad de Salud Alonso Suazo, Instituto Hondureño de Seguridad Social, Tegucigalpa, Honduras.
dralascarbajal@gmail.com



RESUMEN

La rosácea es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que afecta con mayor frecuencia el área centro facial. Afecta a personas de todas las edades, con mayor frecuencia en la cuarta década de la vida. El estrés, exposición solar, cambios de clima y dieta son algunos de los factores asociados a los brotes de rosácea. El uso de ivermectina tópica en crema al 1%, ha sido descrito previamente para el tratamiento de rosácea pápulo-pustular en varios estudios clínicos controlados, con resultados muy favorables y con alta tolerancia.

El objetivo del presente estudio es evaluar la efectividad y tolerancia de una nueva formulación de ivermectina tópica en gel al 1% en pacientes con diagnóstico de rosácea pápulo-pustular, desde el punto de vista subjetivo de los pacientes estudiados y la observación objetiva de los dermatólogos evaluadores. Se incluyeron 23 pacientes, quienes fueron tratados con ivermectina tópica en gel al 1%, aplicación una vez al día por las noches con duración de ocho semanas. Para la evaluación se utilizó una escala de mejoría en porcentaje, obteniendo 100% de mejoría el 35% de los pacientes (8/23), 75% de mejoría el 61% de los pacientes (14/23), 50% de mejoría el 4% de los pacientes (1/23). Ninguno de los pacientes estudiados reportó haber experimentado efectos adversos. Los resultados del estudio concluyen en que la ivermectina tópica en gel al 1% es altamente efectiva y con alta tolerancia para el tratamiento de rosácea pápulo-pustular.

ABSTRACT

Rosacea is a chronic inflammatory skin disease that most often affects the facial center area. It affects patients from all ages, with a peak incidence on the fourth decade of life. Psychological stress, sun exposure, weather changes, and diet are some of the factors associated to rosacea flare-ups. The use of a topical ivermectin 1% cream for the treatment of rosacea has recently been described in several randomized controlled trials, with very favorable results and with high tolerance.

The objective of this study is to evaluate the effectiveness and tolerance of a novel formulation of topical ivermectin in 1% gel in patients with a diagnosis of papulopustular rosacea, from the treated patient's point of view and the objective observation by the evaluating dermatologists. 23 patients diagnosed with papulopustular rosacea were included, who were treated with ivermectin 1% gel, once daily, using nightly applications for 8 weeks. For the evaluation, a percentage improvement scale was used, obtaining 100% of improvement in 35% of the patients evaluated (8/23), 75% of improvement in 61% (14/23), 50% of improvement in 4% (1/23). None of the patients had adverse effects during the 8 weeks of the trial. The results obtained conclude that the use of ivermectin 1% gel is highly effective with high tolerability for the treatment of papulopustular rosacea.

Palabras Clave:

rosácea, ivermectina tópica, tratamiento

Key words:

rosacea, topical ivermectin, treatment

INTRODUCCIÓN

La rosácea es una afección inflamatoria crónica de la piel, de causa desconocida, que afecta principalmente la zona centro facial. Abarca un amplio grupo etario, desde niños a adultos mayores, en ambos sexos y por lo general comienza entre la tercera y cuarta década de la vida.¹ 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.²

Dentro de las formas de presentación clásicas, se definen cuatro subtipos determinados por los hallazgos clínicos predominantes: rosácea eritemato-telangiectásica, pápulo-pustular, glandular hiperplásica/fimatosa y ocular.^{1,2}

Algunos de los factores que contribuyen al desarrollo de rosácea son disfunción neurovascular, alteraciones en la respuesta inmune, alteraciones de la barrera epidérmica, antígenos bacterianos y la proliferación de *Demodex folliculorum*. La presencia de *Demodex folliculorum* es un factor adicional en la respuesta inflamatoria, que a su vez es vector de bacterias como *Bacillus oleronius* y estafilococos, que pueden causar o exacerbar lesiones.³

Dentro de la fisiopatología de la rosácea se ha descrito un aumento en la expresión genética de calcireína KLK5 que induce un aumento de catelicidina LL-37, que es uno de los principales promotores de la inflamación.²

Varios autores en artículos de revisión y en revisiones sistemáticas describen los efectos benéficos de la ivermectina oral y tópica en pacientes con rosácea, debido a sus propiedades anti-parasitarias y antiinflamatorias, además de sus posibles propiedades antimicrobianas.^{4,5}

La formulación tópica de la ivermectina al 1% en crema ha sido propuesta recientemente como una nueva opción terapéutica, siendo aprobada por la FDA (US Food and Drug Administration) en diciembre del 2014.⁵

Este estudio dio seguimiento a 23 pacientes centroamericanos diagnosticados con rosácea pápulo-pustular, tratados con una nueva formulación de ivermectina tópica en gel al 1% y los resultados obtenidos en términos de eficacia, tolerancia y satisfacción.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para esta investigación se planteó un tipo de estudio abierto, prospectivo, transversal, sin grupo control y no aleatorizado sobre el empleo de ivermectina tópica en gel al 1% para el tratamiento de rosácea pápulo-pustular.

Área de estudio: Instituto de Dermatología, Cosmetología y Alergia en Managua, Nicaragua y en el servicio de dermatología de la unidad de salud Alonso Suazo, Instituto Hondureño de Seguridad Social, Tegucigalpa, Honduras.

Universo y muestra: Los 23 pacientes diagnosticados con rosácea pápulo-pustular atendidos entre marzo y octubre de 2017 en los dos centros dermatológicos antes mencionados. Los pacientes diagnosticados fueron 13 en Nicaragua y 10 en Honduras.

Criterios de inclusión:

1. Diagnóstico de rosácea pápulo-pustular.
2. Pacientes masculinos o femeninos, mayores de 18 años.
3. Que aceptaran participar en el estudio y firmaran el consentimiento informado.
4. Compromiso a asistir a las citas médicas subsecuentes de revisión médica.
5. Sin tratamientos previos tópicos o sistémicos tres meses previos.

Metodología

Todos los pacientes participantes en el estudio se trataron con ivermectina tópica en gel al 1% (Laboratorio Dermix), una vez por las noches durante ocho semanas. Las recomendaciones dadas al paciente consistieron en: lavarse el rostro cuidadosamente sin lastimarse y 30 minutos después aplicarse una capa delgada del gel, sin masajearla, cuidando no tocar los párpados y labios.

La evaluación clínica fue realizada por dos dermatólogos, con fotografías tomadas antes del tratamiento y después de las ocho semanas de tratamiento. La evaluación objetiva de los resultados se realizó por medio de una escala de porcentaje de mejoría comparando los pacientes al inicio y al final del tratamiento así: 0%, 25%, 50%, 75% y 100% de mejoría.

Los datos fueron recopilados por medio de un cuestionario diseñado en el sistema de formularios de Google, donde los dermatólogos evaluadores ingresaron la información en línea, herramienta que permitió tener los datos y resultados en tiempo real, haciendo el análisis estadístico porcentual automáticamente.

RESULTADOS

Completaron el estudio los 23 pacientes incorporados, siendo mayor la cantidad de pacientes femeninos en un 57% (13/23) que los pacientes masculinos con un 43% (10/23). El rango de edad fue de 24 a 85 años, con un promedio de edad de 40 años, siendo compatible el promedio de edad con lo reportado en la literatura de mayor incidencia en la cuarta década de la vida.^{1,2} El tiempo de evolución de la rosácea previo al estudio, tuvo un rango entre cinco meses hasta seis años, con un promedio de dos años.

Dentro de los factores exacerbantes de la enfermedad referidos por los pacientes, se identificó al estrés emocional con el mayor porcentaje (30%), seguido por exposición solar, dieta y cambios de temperatura (17% para cada uno). Pacientes que no reportaron ningún factor exacerbante correspondieron al

9%, mientras que la ingesta de alcohol y el ciclo menstrual con 5% cada uno.

Respecto a la relación con las demás personas, los pacientes manifestaron sentirse afectados en un 61% de los casos y 22% de los pacientes se han ausentado de su trabajo al menos en una ocasión cuando han tenido brotes severos debido a su enfermedad.

Los resultados obtenidos con el tratamiento, referidos subjetivamente por los pacientes, fueron: “excelente” en un 70% (16/23), “moderado” en un 30% (7/23), ningún paciente reportó “sin cambios” ni “empeoró” de acuerdo con el cuestionario utilizado.

Al evaluar efectos secundarios incluyendo ardor/sensación de quemazón, resequead y/o prurito, ningún paciente reportó haber padecido alguno durante las ocho semanas de tratamiento.

En la evaluación objetiva por parte de los dermatólogos participantes en el estudio, haciendo uso de la escala de mejoría en porcentaje, se obtuvieron los siguientes resultados: 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), (figura 1 y foto 1).

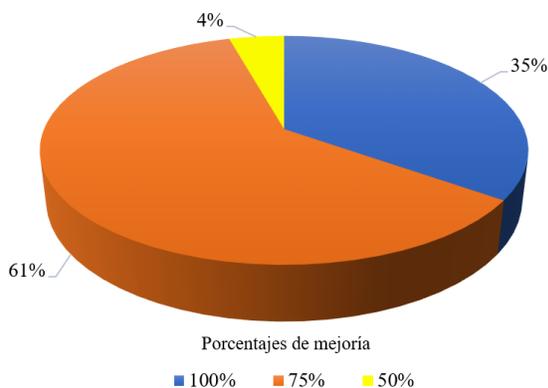


Figura 1. Evaluación de niveles de mejoría expresados en porcentajes. La mayor cantidad de pacientes (61%) reportaron una mejoría del 75% al completar las 8 semanas de tratamiento.



Foto 1. Antes del tratamiento (A) y posterior a 8 semanas de tratamiento con ivermectina tópica en gel al 1% (B). Nótese la reducción en lesiones inflamatorias y en el eritema subyacente.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La rosácea, al ser una condición que afecta principalmente el área centro facial, influye en el estado de ánimo y la capacidad de interrelación con las demás personas.² Los pacientes estudiados manifestaron sentirse afectados para relacionarse con las demás personas en un 61% de los casos y 22% de los pacientes se ausentaron de su trabajo al menos en una ocasión, cuando han tenido brotes severos debido a su enfermedad. Esta información denota la importancia de que cuando una dermatosis inflamatoria afecta la cara los pacientes, acuden a solicitar tratamiento con mayor frecuencia, ya que se sienten afectados en su entorno emocional y laboral.

Los factores exacerbantes identificados en el estudio, sitúan al estrés emocional como el principal con un 30%. Wu y cols.² hacen mención de dos encuestas realizadas a pacientes con rosácea, en los que se reportó al estrés emocional con porcentajes más altos que nuestro estudio, con un 69% y 79%.

La ivermectina es una lactona macrocíclica sintética de la familia de las avermectinas, posee una acción antiparasitaria de amplio espectro contra endoparásitos y ectoparásitos con tropismo cutáneo, incluyendo *Demodex folliculorum*.⁶ Un estudio reciente ha demostrado que la ivermectina tópica inhibe la expresión genética de caliceína KLK5 y, por consiguiente, disminuye la producción de catelicidina LL-37, además de inhibición de IL-6, IL-8 y MCP-1 (CCL2), que se encuentran aumentadas en pacientes con rosácea y promueven inflamación.⁷ Estos efectos antiinflamatorios de la ivermectina brindan ventajas de su uso a corto y largo plazo, incluso en pacientes con rosácea en los que no se ha identificado la presencia de *Demodex folliculorum*.

El consenso latinoamericano (GILER 2016)¹ y europeo (ROSCO 2017)⁸ del manejo de rosácea, incluyen a la ivermectina tópica dentro del régimen de primera línea en el manejo de rosácea pápulo-pustular.

En los estudios iniciales, la ivermectina tópica al 1% en crema demostró ser efectiva resolviendo lesiones por “completo” o “casi por completo”, en 38.4% y 40.1% respectivamente.⁹ Otro estudio de 34 pacientes con rosácea tanto pápulo-pustular y eritemato-telangiectásica, reportaron una mejoría mayor al 75% en 18% de los pacientes y una mejoría entre el 50% - 75% en un 44% de los pacientes.¹⁰ Siendo el presente estudio muy similar a estudios previos, ya que se obtuvo el 100% de mejoría en un 35% y variando satisfactoriamente en el porcentaje de 75% de mejoría, ya que se logró el 61% de los pacientes estudiados.

El uso de ivermectina tópica al 1% en crema es un tratamiento muy bien tolerado en pacientes con rosácea pápulo-pustular ya que la incidencia de efectos adversos es muy baja.¹¹ La sensación de quemazón, prurito y/o resequeidad ha sido descrita en 0.7% a 1.8% de pacientes en los estudios iniciales.⁹ En otro estudio solamente un paciente de los 34 estudiados reportó sentir prurito, con una incidencia de efectos adversos menor de 1%.¹⁰ En el presente estudio, utilizando una nueva formulación en gel, ningún paciente reportó haber experimentado prurito, resequeidad, ardor ni sensación de quemazón, durante las ocho semanas de utilización del medicamento.

Se han realizado estudios comparativos con ivermectina tópica en crema al 1% con ácido azelaico tópico en crema al 15% y con metronidazol tópico en crema al 0.75%.^{12,13} En el estudio que comparó ivermectina tópica con ácido azelaico tópico se llevó a cabo a lo largo de 52 semanas, se obtuvieron resultados de efectividad similares en los dos grupos; sin embargo, la tolerancia y seguridad fueron superiores en el grupo de ivermectina tópica por lo que los efectos adversos tuvieron una menor incidencia.¹² La ivermectina tópica es superior al metronidazol tópico, el cual un estudio logró aclaramiento total de lesiones inflamatorias en un 84.9% de los pacientes tratados, mientras que metronidazol tópico logró 75.4%, además fueron reportados menos efectos adversos en los pacientes tratados con ivermectina tópica que los pacientes tratados con metronidazol tópico.¹³ En un estudio de extensión de tiempo de uso, agregando 36 semanas a las 16 semanas de un estudio previo¹³, la remisión de la rosácea se mantuvo por mayor tiempo en los pacientes que utilizaron ivermectina tópica al 1%, que en los pacientes que utilizaron metronidazol tópico al 0.75%.¹⁴

Aunque no era uno de los objetivos del presente estudio, a todos los pacientes incluidos se les realizó biopsia estandarizada superficial con cianoacrilato para identificar *Demodex folliculorum*. De los 23 pacientes estudiados, se identificó

presencia positiva de *Demodex folliculorum* (mayor de cinco parásitos por campo) en 11 pacientes, que correspondió a 49% de la muestra estudiada. Aunque en 51% de los pacientes no se identificó al parásito, se logró mejoría significativa de la rosácea, lo que confirma los efectos antiinflamatorios de la ivermectina tópica.

CONCLUSIONES

Esta nueva formulación de ivermectina tópica en gel al 1% es efectiva para el tratamiento de rosácea. La tolerancia de la ivermectina tópica es alta, que ha sido demostrada en estudios previos y ahora incluyendo el nuestro. La respuesta al medicamento es rápida, ya que en cuatro semanas la mayoría de pacientes refirieron una mejoría significativa de su condición, pero el mayor efecto benéfico se logró a las ocho semanas cuando, concluyó el estudio.

RECOMENDACIONES

Reconocemos que el estudio tiene dos limitantes, el tamaño de la muestra y la falta de comparación, ya sea con el vehículo administrado o con otro compuesto activo, por lo que recomendamos hacer estudios con muestras más grandes y/o comparativas. Sin embargo, en esta prueba inicial se verificó la efectividad de este tratamiento en un corto plazo y su uso es muy seguro debido a su alta tolerabilidad.

REFERENCIAS

1. Kaminsky A, Flórez White M, Piquero Martín J, Herane MI, Diez de Medina JC, Raimondo N, Bagatin E, Steiner D, Zegpi E, Rivera M, Madrigal F. Informe de Consenso Ibero-Latinoamericano 2016 sobre la clasificación clínica y terapéutica de la rosácea. *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana*. 2016 Sep 1;44(1):6-10.
2. Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015 May 31;72(5):749-58.
3. Casas C, Paul C, Lahfa M, Livideanu B, Lejeune O, Alvarez, Georges S, Saint-Martory C, Degouy A, Mengeaud V, Ginisty H, Durbise E. Quantification of *Demodex folliculorum* by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Experimental dermatology*. 2012 Dec 1;21(12):906-10.
4. Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015 May 31;72(5):761-70.

5. Abokwidir M, Fleischer AB. An emerging treatment: topical ivermectin for papulopustular rosacea. *Journal of Dermatological Treatment*. 2015 Jul 4; 26(4):379-80.
6. Dourmishev AL, Dourmishev LA, Schwartz RA. Ivermectin: pharmacology and application in dermatology. *International journal of dermatology*. 2005 Dec 1;44(12):981-8.
7. De Ménonville ST, Rosignoli C, Soares E, Roquet M, Bertino B, Chappuis JP, Defoin-Platel C, Piwnica D. Topical Treatment of Rosacea with Ivermectin Inhibits Gene Expression of Cathelicidin Innate Immune Mediators, LL-37 and KLK5, in Reconstructed and Ex Vivo Skin Models. *Dermatology and Therapy*. 2017 Feb 1:1-3.
8. Schaller M, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Kautz G, Mannis M, Oon HH, Rajagopalan M, Steinhoff M, Thiboutot D. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *British Journal of Dermatology*. 2017 Feb 1;176(2):465-71.
9. Stein L, Kircik L, Fowler J, Tan J, Draelos Z, Fleischer A, Appell M, Steinhoff M, Lynde C, Liu H, Jacovella J. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2014 Mar;13(3):316-23.
10. Mendieta Eckert M, Landa Gundin N. Treatment of rosacea with topical ivermectin cream: a series of 34 cases. *Dermatology online journal*. 2016 Jan 1;22(8).
11. McGregor S, & Minni J. Topical Ivermectin for the Treatment of Papulopustular Rosacea: A Review. *Journal of the American Osteopathic College of Dermatology*. 2015 33(10), 38-39.
12. Stein GL, Kircik L, Fowler J, Jackson JM, Tan J, Draelos Z, Fleischer A, Appell M, Steinhoff M, Lynde C, Sugarman J. Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2014 Nov;13(11):1380-6.
13. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, Roszkiewicz J, Berth-Jones J, Peirone MH, Jacovella J. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *British Journal of Dermatology*. 2015 Apr 1;172(4):1103-10.
14. Taieb A, Khemis A, Ruzicka T, Barańska-Rybak W, Berth-Jones J, Schaubert J, Briantais P, Jacovella J, Passeron T. Maintenance of remission following successful treatment of papulopustular rosacea with ivermectin 1% cream vs. metronidazole 0.75% cream: 36-week extension of the ATTRACT randomized study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016 May 1;30(5):829-36.