

**Chiarvetto, Martina**

**Ejarque, Sol Anabella**

## Ivermectina y metronidazol en el tratamiento de la rosácea papulopustular

---

**Tesis para la obtención del título de grado de  
Farmacéutica**

**Directora: Vázquez, Ana María**

Documento disponible para su consulta y descarga en Biblioteca Digital - Producción Académica, repositorio institucional de la Universidad Católica de Córdoba, gestionado por el Sistema de Bibliotecas de la UCC.







**UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CÓRDOBA**  
JESUITAS

Facultad de Ciencias Químicas

**IVERMECTINA Y METRONIDAZOL EN EL  
TRATAMIENTO DE LA ROSÁCEA PAPULOPUSTULAR**

**Tesis de la Facultad de Ciencias Químicas de la  
Universidad Católica de Córdoba conforme a los  
requisitos para obtener el título de Farmacéutico**

**Autores:**

**Chiarvetto, Martina**

**Ejarque, Sol Anabella**

**Universidad Católica de Córdoba**

**2020**

**Directora de trabajo final**

Dra. Vázquez, Ana María

**Comisión de trabajo final**

Dra. Carpinella, Cecilia

Mg. Zaragoza, Mariano Hugo



## **AGRADECIMIENTOS**

Queremos agradecer principalmente a nuestras familias quienes nos han armado de valores para enfrentar la vida; quienes confiaron plenamente en nosotras y nos han acompañado incondicionalmente durante la carrera, y que han sido fundamentales para poder llegar a esta instancia.

A nuestros papás, ejemplo de tenacidad y perseverancia, nuestros inspiradores y grandes amigos. A nuestras mamás por acompañarnos, escucharnos, alentarnos e impulsarnos en los momentos difíciles para atravesar este gran desafío. Y a nuestros hermanos, a quienes amamos mucho, quienes fueron nuestra mejor compañía.

Agradecemos especialmente a la directora del Trabajo Final, Dra. Vázquez, Ana María quien ha puesto un gran esfuerzo y dedicación para guiarnos y apoyarnos durante el desarrollo del mismo.

Destacamos también las indicaciones y dedicación de los profesores de la Cátedra de Trabajo Final, Dra. Carpinella Cecilia y Mg. Zaragoza Mariano Hugo, que sin sus consejos este trabajo no se hubiera podido realizar.

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| 1. Introducción.....   | 1  |
| Rosácea.....   | 2  |
| Manifestación clínica.....   | 2  |
| Prevalencia de la enfermedad.....                                    | 2  |
| Diagnósticos diferenciales.....                                      | 3  |
| Acné.....  | 4  |
| Dermatitis seborreica.....   | 4  |
| Fotodermatitis.....  | 5  |
| Fotoenvejecimiento.....  | 5  |
| Lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades<br>autoinmunes..... | 6  |
| Subtipos de rosácea.....   | 6  |
| Eritematotelangiectásica.....  | 6  |
| Papulopustular.....  | 7  |
| Fimatoso.....  | 8  |
| Ocular.....  | 9  |
| Fisiopatología.....  | 10 |
| Disparadores.....  | 11 |
| Cuidado de la barrera.....   | 12 |
| Cosmecéuticos.....   | 12 |
| Hidratación profunda.....  | 12 |
| Limpieza adecuada.....   | 13 |
| Tonificación natural.....  | 14 |

|  |    |
|--|----|
| Protección solar diaria.....                           | 14 |
| 2. Objetivos generales y específicos.....              | 15 |
| 3. Materiales y métodos.....                           | 16 |
| 4. Resultados.....                                     | 17 |
| Tratamiento tópico para la rosácea papulopustular..... | 17 |
| Eficacia y fármaco de primera elección.....            | 17 |
| Ivermectina.....                                       | 18 |
| Estructura química.....                                | 18 |
| Características generales.....                         | 19 |
| Mecanismo de acción.....                               | 19 |
| Modo de administración.....                            | 20 |
| Monoterapia/combinada.....                             | 20 |
| Efectividad.....                                       | 20 |
| Dosis.....   | 21 |
| Reacciones adversas.....                               | 21 |
| Contraindicaciones.....                                | 21 |
| Precauciones.....                                      | 21 |
| Metronidazol.....                                      | 22 |
| Estructura química.....                                | 22 |
| Características generales.....                         | 22 |
| Mecanismo de acción.....                               | 22 |
| Modo de administración.....                            | 23 |
| Efectividad.....                                       | 23 |
| Dosis.....   | 24 |



|  |    |
|--|----|
| Reacciones adversas.....   | 24 |
| Contraindicaciones.....  | 24 |
| Precauciones.....  | 24 |
| Diseño de posibles formas farmacéuticas que contengan ivermectina..... | 25 |
| Forma farmacéutica crema.....  | 25 |
| Método de preparación.....   | 25 |
| Fórmulas desarrolladas.....  | 26 |
| Rótulo del envase.....   | 27 |
| Control de calidad de la materia prima.....                            | 28 |
| Control de calidad de la forma farmacéutica.....                       | 30 |
| 5. Conclusiones.....   | 33 |
| 6. Bibliografía.....   | 34 |

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

DS: Dermatitis seborreica

ECD: Eritema centrofacial difuso

FA: Foliculitis actínica

LES: Lupus eritematoso sistémico

RET: Eritematotelangiectásica

RPP: Papulopustular

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Rosácea Eritematotelangiectásica.

Figura 2. Rosácea Papulopustular.

Figura 3. Rosácea fimatosa.

Figura 4. Rosácea ocular

Figura 5. Estructura de la ivermectina.

Figura 6: Estructura del metronidazol.

## INTRODUCCIÓN

La rosácea es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que afecta principalmente a la cara central: mejillas, nariz, frente y barbilla.

Presenta una variedad de manifestaciones clínicas en las que se incluyen: pápulas y pústulas, enrojecimiento frecuente, eritema transitorio o persistente, telangiectasias, hipertrofia de las glándulas sebáceas, nariz bulbosa y sofocos frecuentes.

Existen cuatro subtipos de rosácea: Eritematotelangiectásica, papulopustular, fimatosa y ocular, siendo la más frecuente la rosácea eritematotelangiectásica.

Si bien la patogenia no está totalmente dilucidada, existen numerosos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para tratar este tipo de afección.

Los estereotipos de belleza se han instalado en la sociedad, llevando a las personas a seguirlos para no sentirse excluidos de ella. La mitad de los pacientes con rosácea no están satisfechos con su aspecto, lo que les perjudica en su calidad de vida, provocándoles un impacto psicosocial negativo que repercute en su autoestima y autoconfianza.

En este trabajo evaluaremos el uso del tratamiento farmacológico tópico de la rosácea papulopustular, mediante el empleo de ivermectina y metronidazol. La ivermectina muestra una actividad antiparasitaria de amplio espectro, efectos antiinflamatorios y propiedades antimicrobianas. El metronidazol, por su parte, es amebicida, bactericida, y tricomonocida; también presenta efectos inmunosupresores y antiinflamatorios.

Debido a las condiciones sanitarias del país, el método utilizado para llevar a cabo nuestro estudio es a través de una investigación bibliográfica.

## **1.1 ROSÁCEA**

La rosácea es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que afecta principalmente a la cara central: mejillas, nariz, frente y barbilla (Deeks, 2015).

Existe evidencia de que el ácaro *Demodex* está relacionado con la rosácea papulopustular.

En el 35%-50% de los pacientes con rosácea, la carga de ácaros *Demodex folliculorum* aumenta significativamente en el sitio de la enfermedad. Sin embargo, esta asociación es controvertida porque las personas no afectadas también pueden ser colonizadas por ácaros *Demodex* (Cardwell et al., 2016).

### **1.1.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La rosácea presenta una variedad de manifestaciones clínicas en las que se incluyen: pápulas y pústulas, enrojecimiento frecuente, eritema transitorio o persistente, telangiectasias, hipertrofia de las glándulas sebáceas, nariz bulbosa y sofocos recurrentes. Es frecuente que también se manifieste como “fimas” o con compromiso ocular, el cual se presenta hasta en un 50% de los pacientes (Zuuren, 2017).

Este trastorno dermatológico crónico además produce: prurito, descamación, sequedad, irritación y ardor.

### **1.1.2 PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD**

La aparición de esta enfermedad se observa comúnmente en individuos con los tipos de piel Fitzpatrick I y II (piel clara). En la piel más oscura, la prevalencia es menor.

Se presenta principalmente en adultos. Las mujeres mayores de 30 años son las más comúnmente afectadas, aunque puede ocurrir en grupos de edad más jóvenes y hombres (Siddiqui et al., 2016).

La rosácea afecta aproximadamente al 10% de la población caucásica, pero también se ha reportado en personas de otras etnias y puede afectar a personas de muchos tipos de piel. Su prevalencia varía mucho entre países, generalmente oscila entre menos del 1% y el 22% (Cardwell et al., 2016).

## **1.2 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES**

En la actualidad, dado que no existe una prueba de laboratorio específica para el diagnóstico clínico de la rosácea. Para establecer el diagnóstico definitivo son fundamentales las características clínicas, síntomas, signos y el interrogatorio sobre la historia natural de la enfermedad y los factores que precipitan o mejoran los episodios de eritema.

Para descartar otras patologías clínicamente semejantes, se debe corroborar, al momento de la consulta, la presencia o no de telangiectasias, la ausencia de comedones, la existencia o no de lesiones inflamatorias y fimas, la frecuencia y duración de los brotes.

En los sujetos de piel de color, fototipos altos IV-VI, la rosácea puede ser dificultosa en el diagnóstico. El eritema generalmente no es evidente y los pacientes no se ven afectados por él. En estos casos, el médico deberá considerar el diagnóstico diferencial de rosácea cuando se presenten episodios de flushing, calor, síntomas oculares o una erupción sin comedones (Troielli et al., 2016).

### **1.2.1 ACNÉ**

El acné es una de las enfermedades cutáneas más comunes, que afecta aproximadamente al 85% de los adolescentes y es más común en áreas de la piel con alta densidad de glándulas sebáceas, como la cara, la espalda y el pecho. Aunque el acné generalmente se considera una enfermedad juvenil, se está volviendo cada vez más común en mujeres adultas, lo que puede generar confusión con la rosácea. Tanto la rosácea como el acné se acompañan de pápulas y pústulas, pero la rosácea se caracteriza por la ausencia de comedones. Ambos poseen una patología multifactorial que no se comprende del todo. Se considera que el aumento de la secreción de sebo, la hiperproliferación de queratinocitos, la inflamación y los cambios en la colonización bacteriana por parte de *Propionibacterium acnes* comprenden los mecanismos subyacentes de la enfermedad del acné, mientras que se cree que la patología multifactorial de la rosácea implica actividad vascular y mecanismos neurocutáneos (Picardo et al., 2017).

### **1.2.2 DERMATITIS SEBORREICA (DS)**

La dermatitis seborreica se asocia con frecuencia a la rosácea, aunque la presencia de escama, prurito, compromiso de surcos, pliegues y descamación del cuero cabelludo orientan hacia el diagnóstico de DS.

La coexistencia de ambas afecciones, ocurre en el 26% de los pacientes, y en el 28% de éstos se ve comprometida la piel del cuero cabelludo.

La dermatitis seborreica es una dermatosis inflamatoria cutánea que se presenta en forma de placas rojas, recubiertas de escamas grasas y amarillentas, más o menos pruriginosas, predominante en las zonas ricas en glándulas sebáceas (Puig Soler et al., 2005).

### **1.2.3 FOTODERMATOSIS**

Las fotodermatosis pueden producir pápulas y placas con eritema y edema, sobre todo en pacientes de piel clara. El prurito es muy intenso y se pueden diagnosticar con base en el antecedente de agravamiento con la luz y la afectación de otras áreas como los brazos, los antebrazos y el escote, de manera conjunta con el daño en los labios, la conjuntiva ocular y la ausencia de cejas.

La foliculitis actínica (FA) es una fotodermatosis estacional poco frecuente, que se caracteriza por la presencia de pústulas y pápulas monomórficas no pruriginosas que aparecen 4-24 hs luego de la exposición a la luz solar. Las lesiones suelen afectar la cara, pero también pueden aparecer en la parte superior del pecho y los brazos. La resolución normalmente ocurre dentro de 7-10 días con el cese de la exposición a la luz solar. La FA es resistente a los tratamientos estándar para el acné vulgar y el acné rosácea (Troielli, 2016).

### **1.2.4 FOTOENVEJECIMIENTO**

El proceso de fotoenvejecimiento se asocia a menudo con la rosácea. La exposición solar es un factor desencadenante y agrava la evolución.

En los individuos de piel blanca, la dermatoscopia puede mejorar el diagnóstico diferencial y visualizar la disposición poligonal de las telangiectasias, que se asocian más a menudo con la rosácea.

El eritema facial y la telangiectasia generalmente se asocian con el subtipo eritematotelangiectásico de rosácea (RET). Es importante reconocer que estos hallazgos también pueden estar relacionados con un subtipo de fotoenvejecimiento, denominado fotoenvejecimiento telangiectásico (Troielli, 2016).



## **1.2.5 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES) Y OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

El lupus eritematoso sistémico (LES), debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la rosácea debido a la presencia de eritema facial persistente. El eritema malar del LES y el rash de otras enfermedades autoinmunes como la dermatomiositis, se encuentran relacionadas a alteraciones sistémicas, tegumentarias o musculoesqueléticas.

La piel se ve afectada por el lupus, y es por ello que la misma juega un papel muy importante a la hora de diagnosticar la enfermedad, ya que puede tratarse de un lupus eritematoso cutáneo, presente solo en la piel, o de un lupus eritematoso sistémico, presente en todo el cuerpo.

Entre los tipos más comunes de lupus cutáneo se encuentran el lupus cutáneo crónico, que con frecuencia presenta lesiones eruptivas “discoideas”, gruesas, escamosas y de color rojo, así como la caída del cabello en forma irregular, y el lupus cutáneo agudo, que suele manifestarse con eritemas malares “con forma de mariposa” en las mejillas y la nariz.

El lupus puede ocasionar una serie de erupciones cutáneas muy parecidas a otros trastornos frecuentes en la piel, lo que hace que el diagnóstico de la enfermedad se torne más complejo y dudoso. Por ejemplo, el eritema “mariposa” puede confundirse con rosácea, psoriasis o eczema y retrasar aún más el diagnóstico adecuado (Troielli, 2016).

## **1.3 SUBTIPOS DE ROSÁCEA**

### **1.3.1 ERITEMATOTELANGIECTÁSICA (RET)**

Es la forma de presentación más frecuente de la rosácea. La lesión que la caracteriza es el eritema centrofacial difuso (ECD) y persistente, además

presenta enrojecimiento repentino (flushing) de mejillas, frente y nariz, escozor, sensación de quemazón, picor e incluso dolor. La piel es muy sensible al tacto y parece inflamada y seca. Los vasos sanguíneos se dilatan y son visibles a través de la piel. Además, aparecen pequeñas arañas vasculares (telangiectasias).

Desde el punto de vista histopatológico, los hallazgos más frecuentes son capilares y vénulas agrandados localizados en la dermis superior, telangiectasias, edema en dermis y, con frecuencia, elastosis solar. La severidad del ECD y las telangiectasias están relacionadas con la intensidad de la luz solar (Troielli, 2016).



Figura 1. Rosácea Eritematotelangiectásica:  
<https://www.milenabarreradermatologa.com/portfolio-view/rosacea/>

### 1.3.2 PAPULOPUSTULAR (RPP)

Es la segunda forma de presentación más frecuente de la rosácea. Se caracteriza por la presencia de pápulas y/o pústulas eritematosas localizadas predominantemente en la región centrofacial. Su curso es crónico, se asocia con edema y las telangiectasias son menos comunes que en el subtipo I.

Los hallazgos histopatológicos más relevantes son cambios epidérmicos tales como paraqueratosis, exocitosis, acantosis y células inflamatorias epidérmicas. Las lesiones pustulosas, por lo general, tienen una acumulación superficial de neutrófilos (Troielli, 2016).

Este tipo de rosácea también cursa con enrojecimiento en la cara, la piel no arde o pica con tanta intensidad y adquiere un aspecto graso.

Estos factores hacen que esta clase de rosácea se confunda frecuentemente con el acné, lo que resulta bastante perjudicial para el paciente, ya que los tratamientos tópicos para el acné pueden agravar considerablemente la piel con rosácea. En este caso es importante contar con el diagnóstico, seguimiento y control de un dermatólogo (Kaminsky et al., 2016).



Figura 2. Rosácea Papulopustular: <https://madriderma.com/dermatologo-rosacea-cuperosis/>

### 1.3.3 FIMATOSA

Es más frecuente en hombres que en mujeres. La rosácea fimatosa se caracteriza por el engrosamiento de la piel en ciertas zonas, como la nariz, la frente, el mentón, los párpados o los lóbulos de las orejas. En estos casos

la piel adquiere una apariencia inflamada y enrojecida, la cual brilla por la grasa y presenta poros muy dilatados y venas rojas visibles.

Este subtipo de rosácea progresa con proliferación de tejido fibroso y glándulas sebáceas, acentuación de los orificios foliculares con tapones de sebo y queratina que drenan un material untuoso, maloliente. La zona afectada se hipertrofia, con pápulas, pústulas, nódulos, masas lobuladas o tumores y las telangiectasias son comunes. Suele acompañarse de signos de rosácea RET y RPP (Kaminsky et al., 2016).



Figura 3. Rosácea fimatosa: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/rosacea/symptoms-causes/syc-20353815>

#### **1.3.4 OCULAR**

Este tipo de rosácea es particularmente molesto y afecta en gran medida la calidad de vida de los pacientes. Se manifiesta con enrojecimiento, sequedad, picor y sensación de quemazón en los ojos. Además, la rosácea ocular provoca fotofobia (sensibilidad extrema a la luz), visión borrosa y lagrimeo abundante. A menudo suele complicarse con otros problemas oculares, como la conjuntivitis y la uveítis.

Afecta a hombres y mujeres por igual. Es una patología subdiagnosticada: se estima que el 50% de los pacientes con rosácea desarrollará esta enfermedad. La rosácea ocular no siempre se acompaña de daño cutáneo, esto puede ocurrir hasta en un 20% de los casos. El diagnóstico debe ser considerado cuando los individuos tienen en sus ojos uno o más de los siguientes signos o síntomas: apariencia de ojos llorosos o enrojecidos, sensación de cuerpo extraño, ardor o escozor, sequedad, picazón, fotosensibilidad, visión borrosa, telangiectasias en la conjuntiva y borde de los párpados, eritema periorcular y palpebral (Kaminsky et al., 2016).



Figura 4. Rosácea ocular:

<https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-dermatol%C3%B3gicos/acn%C3%A9-y-trastornos-relacionados/ros%C3%A1cea>

#### 1.4 FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la rosácea no se comprende completamente, pero los datos apoyan la participación primaria de dos componentes fisiopatológicos: anomalía en la detección inmune innata y desregulación neurovascular, además de presencia de microorganismos cutáneos, daño UV y disfunción de la barrera cutánea (Cardwell et al., 2016).

La activación de estos mecanismos fisiopatológicos en la piel propensa a la rosácea induce la señalización en cascadas inflamatorias en respuesta a

ciertos estímulos que conducen a manifestaciones clínicas específicas de la rosácea. La vasodilatación de la vasculatura facial, tanto aguda como crónica, se ha documentado en la rosácea, junto con el deterioro de la barrera de permeabilidad del estrato córneo (J. van Zuuren, 2017).

La presencia de microorganismos cutáneos se ha sugerido como un factor que provoca inflamación cutánea. En el 35%-50% de los pacientes con rosácea, la carga de ácaros *Demodex folliculorum* aumenta significativamente en el sitio de la enfermedad. Sin embargo, esta asociación es controvertida porque las personas no afectadas también pueden ser colonizadas por ácaros *Demodex* (Gil Diaz et al., 2010).

## 1.5 DISPARADORES

La causa de la rosácea no está clara, pero puede ser el resultado de una combinación de factores genéticos y ambientales. Se descarta que la misma sea causada por una mala higiene.

Una serie de disparadores pueden desencadenar brotes, entre ellos:

- Bebidas calientes y comidas picantes.
- Vino tinto y otras bebidas alcohólicas.
- Temperaturas extremas.
- La luz del sol o el viento.
- El tabaco.
- Emociones (estrés).
- Ejercicio.
- Medicamentos que dilatan los vasos sanguíneos, incluidos algunos medicamentos para la presión arterial.
- Productos cosméticos diversos (Gil Diaz et al., 2010).

## **1.6 CUIDADO DE LA BARRERA**

La rosácea está relacionada con el deterioro de la barrera cutánea, lo que resulta en una pérdida excesiva de agua transepidérmica, haciendo que la piel sea seca, propensa a las escamas y la descamación, y sensible, con sensación de ardor y escozor.

El cuidado adecuado de la piel juega un papel fundamental para el alivio de los síntomas y el mantenimiento de la remisión de la rosácea. Entre los cuidados generales, se debe considerar el uso de un limpiador facial suave, hidratantes reparadores de barrera y una adecuada fotoprotección. Los productos no deben contener aditivos irritantes y deben ser cosméticamente agradables para el paciente. Las cremas hidratantes son importantes en el tratamiento de la rosácea, ya que el estado inflamatorio crónico de la piel determina un aumento en la pérdida transepidérmica de agua, que condiciona la función de barrera cutánea defectuosa.

### **1.6.1 COSMECÉUTICOS**

El objetivo es reducir la incomodidad y la tirantez que presenta la piel. También se puede tratar el carácter inestético del eritema y las telangiectasias. Se recomienda el uso de cosméticos con moléculas vasoactivas como ruscus, mirtilo y castaña de indias, que por su efecto vasoconstrictor favorecen la circulación cutánea. También se pueden utilizar cosméticos con sustancias antieritematosas como hamamelis (que también tiene efectos vasoconstrictores y vasoprotectores), y meliloto, que evita el enrojecimiento en estas pieles tan reactivas (Barbed, 2004).

### **1.6.2 HIDRATACIÓN PROFUNDA**

Es muy importante mantener la piel hidratada, aunque ciertas zonas cutáneas presenten rosácea. Si la fase de rosácea no es grave, se debe

emplear una crema especial para pieles sensibles que no sea de fase externa oleosa, para evitar agravar el problema (Barbed, 2004).

La piel afectada por la rosácea tiende a tener una mayor pérdida de agua transepidérmica. Por lo tanto, los agentes destinados a reponer la humedad en la epidermis son beneficiosos. Para afrontarla se debe mantener la piel perfectamente hidratada, por lo que se puede recurrir a los aceites vegetales ricos en ácidos grasos, como el de oliva, almendra, argán y jojoba. El aceite de rosa mosqueta no resulta tan adecuado porque, aunque es nutritivo, existen personas con piel sensible a las que este aceite puede irritar (Cardwell et al., 2016).

También se pueden emplear cremas que cuenten con bases naturales pero que no incluyan ni perfumes ni conservantes que puedan irritar la piel.

### **1.6.3 LIMPIEZA ADECUADA**

Uno de los momentos claves del cuidado de la rosácea es la limpieza de la piel. El cutis se debe lavar con jabones sin detergentes para no agredir la película hidrolipídica de la piel. El jabón de alepo y las leches limpiadoras naturales son dos buenos aliados.

No se deben utilizar maquillajes sintéticos, porque se adhieren a la piel y son difíciles de quitar.

Si el paciente quiere limpiarse la piel con desmaquillador y tónico, será conveniente recomendar un tónico que no contenga alcohol, para evitar que produzca vasodilatación.



#### **1.6.4 TONIFICACIÓN NATURAL**

Tras la limpieza es necesario tonificar la piel con aguas florales, especialmente la de rosas. En este tipo de pieles están totalmente contraindicados los productos con alcohol.

#### **1.6.5 PROTECCIÓN SOLAR DIARIA**

La protección solar en la rosácea es vital para evitar el agravamiento de la enfermedad, ya que como se ha comentado anteriormente, la exposición al sol es un factor desencadenante.

Se debe seleccionar un fotoprotector con alto índice de protección tanto para la radiación ultravioleta B (UVB), como para la ultravioleta A (UVA). Además, se debe elegir la textura más idónea para cada caso, preferiblemente crema-gel o emulsiones con poca proporción de fase grasa. Los fotoprotectores en forma de gel que contengan un alto porcentaje de alcohol en su formulación tampoco estarían indicados para esta afección ya que agravarían el problema (Barbed, 2004).

## **OBJETIVOS GENERALES**

- Evaluar el uso de los fármacos, ivermectina y metronidazol, empleados en pacientes con rosácea papulopustular.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Investigar en la bibliografía acerca de los fármacos de aplicación tópica, ivermectina y metronidazol, empleados para el tratamiento de la rosácea papulopustular y determinar en qué concentraciones se presentan.
- Recopilar información útil para el desarrollo de formulaciones en el laboratorio.
- Diseñar distintas formas farmacéuticas de uso tópico que contengan ivermectina.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

El método utilizado para llevar a cabo nuestro estudio es a través de una metodología de análisis bibliográfico. De acuerdo con los objetivos planteados, se procedió a realizar un análisis exhaustivo y selección de la información recopilada. Para ello, se realizaron búsquedas en bases de datos como Pubmed, Elsevier, Science Direct y Cochrane, siendo las fechas consultadas desde 2004 hasta la actualidad. Además, se empleó información extraída del Vademecum Nacional de Medicamentos.

## RESULTADOS

### 1.7 TRATAMIENTO TÓPICO PARA LA ROSÁCEA PAPULOPUSTULAR

#### 1.7.1 EFICACIA Y FÁRMACO DE PRIMERA ELECCIÓN

Se han empleado varios medicamentos en el tratamiento de la rosácea papulopustular pero, sin embargo, muchos de ellos no producen una mejora adecuada y persistente.

La respuesta a medicamentos con diversos mecanismos de acción sugiere una etiología multifactorial de la enfermedad (Cardwell et al., 2016).

Existe una gran variedad de productos tópicos que se emplean en el tratamiento de la rosácea, pero con escasa evidencia científica disponible, y sólo unos pocos han sido aprobados por la FDA (del inglés Food and Drug Administration).

Los signos y síntomas presentes deben guiar las estrategias de tratamiento. La elección del agente tópico y/o la combinación de más de uno, se considera en individuos con afectación leve a moderada, asociado a tratamiento sistémico en casos moderados a severos y en la etapa de mantenimiento después de la remisión de las lesiones (Troielli, 2016).

Las terapias tópicas para la rosácea incluyen metronidazol, ácido azelaico, sulfacetamida de sodio, eritromicina, oximetazolina, inhibidores de la calcineurina como pimecrolimus y tacrolimus, permetrina, crotamitón e ivermectina (Cardwell, 2016).

Los tratamientos se clasifican en tres categorías de eficacia:

- Alta calidad: ivermectina tópica, ácido azelaico, brimonidina, doxiciclina e isotretinoína.
- Moderada calidad: metronidazol tópico y tetraciclina oral.

- Baja calidad: minociclina en bajas dosis, láser, terapias de luz y emulsión oftálmica de ciclosporina.

Medicamentos de primera elección: metronidazol tópico, ácido azelaico e ivermectina. Reducen las lesiones inflamatorias.

Última elección: isotretinoína (Sahni et al., 2018).

Los pacientes con rosácea tienden a ser más sensibles a los tratamientos tópicos y pueden experimentar irritación de la piel con el uso; el incumplimiento del régimen de tratamiento puede ocurrir como resultado (Cardwell, 2016).

## 1.8 IVERMECTINA

### 1.8.1 ESTRUCTURA QUÍMICA

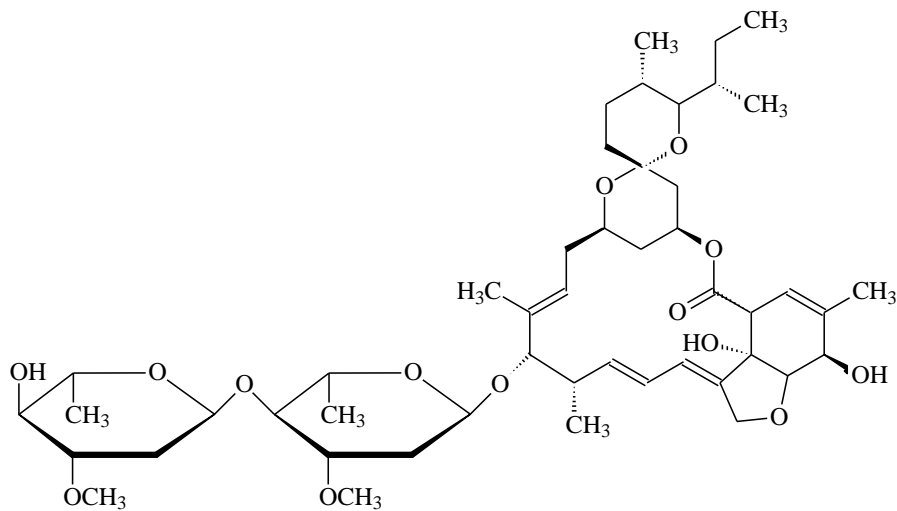


Figura 5. Estructura de la ivermectina.

## 1.8.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES

Polvo cristalino blanco o blanco-amarillento. Levemente higroscópico. Fácilmente soluble en cloruro de metileno, soluble en alcohol y prácticamente insoluble en agua.

## 1.8.3 MECANISMO DE ACCIÓN

El novedoso mecanismo terapéutico de la ivermectina dirigido a ácaros *Demodex* parece ser una opción de tratamiento eficaz en la rosácea.

Su actividad selectiva contra los parásitos humanos se debe a su alta afinidad por los canales de iones cloruro de glutamato que se encuentran en el sistema nervioso periférico de los invertebrados.

La ivermectina presenta actividad:

- Antiparasitaria de amplio espectro: Se une con alta afinidad a los canales de cloruro regulados por glutamato que se producen en las células nerviosas y musculares de invertebrados, causando un aumento en la permeabilidad de la membrana celular a los iones cloruro con la hiperpolarización de la célula nerviosa o muscular. La hiperpolarización resulta en parálisis y muerte del parásito.
- Antiinflamatoria: Los mecanismos inflamatorios juegan un papel dominante en el desarrollo de lesiones inflamatorias (pápulas y pústulas) y cambios vasculares (eritema y telangiectasias) en la rosácea. La ivermectina actúa inhibiendo la producción de citoquinas inflamatorias mediada por lipopolisacáridos.
- Antibacteriana: La ivermectina tiene acción bactericida (Sahni et al., 2018).

#### **1.8.4 MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La ivermectina en crema tópica al 1%, debe aplicarse sobre las zonas afectadas del rostro 1 vez al día. Usar una pequeña cantidad de crema para cada zona del rostro afectada (frente, mentón, nariz y cada mejilla). El medicamento se debe extender en una capa delgada, evitando el contacto con los ojos, labios y mucosas, y se deben lavar las manos inmediatamente después de la aplicación (Vademecum).

#### **1.8.5 MONOTERAPIA/COMBINADA**

La ivermectina se puede administrar por vía oral y tópica, pero el tratamiento de la rosácea papulopustular ha sido mejor con ivermectina tópica.

La ivermectina tópica se puede usar como monoterapia o combinada con: ácido azelaico, metronidazol, brimonidina u oximetazolina. Estudios han demostrado que la ivermectina combinada reduce drásticamente el recuento de *Demodex* en pacientes con rosácea en solo una semana de haber iniciado el tratamiento (Sahni et al., 2018).

#### **1.8.6 EFECTIVIDAD**

Diversos estudios han demostrado que, en comparación con otros medicamentos, la ivermectina tópica al 1% tiene una mejor capacidad para reducir las lesiones inflamatorias (Sahni et al., 2018).

La ivermectina 1% en crema parece ser un tratamiento tópico más eficaz, más seguro y más tolerable que otros tratamientos actuales usados para tratar las lesiones inflamatorias de la rosácea. Con base en estos resultados, la ivermectina 1% crema podría ofrecer a los médicos y dermatólogos una opción alternativa de tratamiento de primera línea (Siddiqui et al., 2016).

Los mejores resultados de la crema ivermectina se observan en la rosácea papulopustular de moderada a severa. Sin embargo, también se ha observado algún tipo de respuesta en casos leves de rosácea eritematotelangiectásica. La tolerancia de la crema de ivermectina es alta y produce resultados rápidos (Eckert et al., 2016).

### **1.8.7 DOSIS**

La ivermectina tópica al 1% administrada una vez al día es un medicamento relativamente tolerable, eficaz y seguro en el tratamiento de la rosácea papulopustular (Sahni et al., 2018).

### **1.8.8 REACCIONES ADVERSAS**

La crema de ivermectina tiene un perfil de efectos secundarios relativamente bajos. Entre ellos, se destacan: sensación de ardor, irritación y sequedad en la piel, prurito e hinchazón de la cara (Vademecum).

### **1.8.9 CONTRAINDICACIONES**

Evitar el uso del medicamento en pacientes alérgicos (hipersensibles) a la ivermectina o a cualquiera de los componentes del producto (Vademecum).

### **1.8.10 PRECAUCIONES**

- Embarazo: La ivermectina debería usarse durante el embarazo únicamente si el posible beneficio para la madre justifica el posible riesgo para el feto.



- **Lactancia:** Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves al utilizarla, en lactantes, se debe decidir si se discontinuará la lactancia o el tratamiento con este fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre (Vademecum).

## 1.9 METRONIDAZOL

### 1.9.1 ESTRUCTURA QUÍMICA

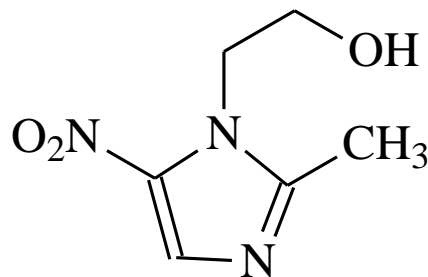


Figura 6. Estructura del metronidazol.

### 1.9.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES

Polvo o copos cristalinos, blancos o ligeramente amarillentos. Fácilmente soluble en cloruro de metileno, soluble en acetona, poco soluble en alcohol, muy poco soluble en éter y prácticamente insoluble en agua. Presenta polimorfismo.

### 1.9.3 MECANISMO DE ACCIÓN

El metronidazol reduce las especies reactivas de oxígeno y disminuye la lesión del tejido oxidativo al inhibir las citocinas generadas por neutrófilos. Este fármaco presenta además efectos antiinflamatorios e

inmunomoduladores que pueden contribuir a su eficacia en el tratamiento de la rosácea. En pacientes con rosácea papulopustular tratados con metronidazol se redujo el número medio de pápulas y pústulas. El gel de metronidazol se asocia con efectos secundarios mínimos, incluyendo molestias leves en el sitio de aplicación, pero generalmente es bien tolerado y eficaz para tratar la rosácea de moderada a severa (Cardwell et al., 2016).

El metronidazol además es amebicida, bactericida, y tricomonocida. Actúa sobre las proteínas que transportan electrones en la cadena respiratoria de las bacterias anaerobias, mientras que en otros microorganismos se introduce entre las cadenas de ADN inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos.

El metronidazol se puede administrar por vía oral e intravenosa, tópicamente, y por vía intravaginal. Cuando se administra tópicamente, sólo se absorbe en una cantidad muy pequeña, siendo las concentraciones plasmáticas unas 100 veces menores que las obtenidas después de una administración oral de 250 mg (Vademecum).

#### **1.9.5 MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El metronidazol en crema o gel debe ser aplicado sobre la zona afectada dos veces al día (Vademecum).

#### **1.9.6 EFECTIVIDAD**

El metronidazol es eficaz en la reducción de eritemas, pápulas y pústulas en pacientes con rosácea papulopustular de moderada a severa.

El metronidazol en crema 1% y 0,75%; demuestra ser igualmente eficaz, aun aplicándolo una vez al día (Vademecum).

### **1.9.7 DOSIS**

El metronidazol tópico puede ser administrado al 0,75% o al 1% dos veces al día (Vademecum).

### **1.9.8 REACCIONES ADVERSAS**

Piel seca, eritema, prurito, malestar en la piel (quemazón, dolor/escozor), irritación de piel y empeoramiento de la rosácea (Vademecum).

### **1.9.9 CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al metronidazol, a los parabenos y a otros ingredientes de cada formulación (Vademecum).

### **1.9.10 PRECAUCIONES**

- No se recomienda su uso en población pediátrica.
- Evitar el contacto con los ojos y membranas mucosas ya que se han descrito casos de lagrimeo ocular.
- Utilizar con precaución en pacientes con discrasias sanguíneas.
- Evitar la exposición a radiación UV (baños de sol, solárium, lámparas solares) durante el tratamiento con metronidazol.
- Evitar el uso innecesario y prolongado de este medicamento.
- El excipiente parahidroxibenzoato de metilo (E-218) puede provocar reacciones alérgicas. Y el propilenglicol que puede irritar la piel (Vademecum).

## **1.10 DISEÑO DE POSIBLES FORMAS FARMACÉUTICAS QUE CONTENGAN IVERMECTINA**

### **1.10.1 FORMA FARMACÉUTICA CREMA**

Para la piel con rojeces es recomendable emplear una crema especial para pieles sensibles, que no sea de fase externa oleosa, para evitar agravar el problema. Además, la piel afectada por la rosácea tiende a tener una mayor pérdida de agua transepidérmica, por lo tanto, para reponer dicha pérdida es recomendable que la crema empleada hidrate la piel en profundidad.

Por estas razones las formas farmacéuticas diseñadas para el tratamiento de la rosácea papulopustular son emulsiones bifásicas e hipoalergénicas con un alto contenido en agua, conteniendo como principio activo principal ivermectina al 1%.

Una crema es una emulsión, una mezcla de dos líquidos inmiscibles de manera más o menos homogénea. Un líquido (fase dispersa) es dispersado en otro (fase dispersante). Está constituido por una parte que tiende más a lo hidrófilo y otra a lo hidrófobo, como agua en aceite o aceite en agua.

### **1.10.2 MÉTODO DE PREPARACIÓN**

El método de temperatura de inversión de fase aprovecha el efecto que la temperatura tiene sobre la solubilidad de los tensioactivos, y por lo tanto, sobre el signo de la emulsión. Se calientan ambas fases (polar y apolar) por separado hasta formar una solución de todos los componentes, debiendo estar además ambas fases a la misma temperatura. Una vez alcanzado esto, se agrega lentamente y con agitación constante, la fase que será dispersante sobre la dispersa. Una vez que se unieron ambas se debe continuar agitando hasta alcanzar la temperatura ambiente, esto asegurará que el tamaño de la micela sea el adecuado. Por ejemplo, si se desea

realizar una emulsión aceite en agua, se procede calentando ambas fases por separado y luego agregando lentamente y con agitación constante la fase acuosa sobre la oleosa, formándose inicialmente una emulsión agua en aceite. Al agregar mayor volumen de la fase acuosa se produce la inversión de fases, obteniéndose finalmente una emulsión aceite en agua.

### 1.10.3 FÓRMULAS DESARROLLADAS

#### - EMULSIÓN BIFÁSICA (ACEITE/AGUA)

##### Fórmula base:

- Cera autoemulsiva no iónica (EMULSIONANTE: FO) → 3g
- Ácido estéarico (ESPESANTE: FO) → 3g
- Lanolina etoxilada (EMOLIENTE: FO) → 1g
- Glicerina (HUMECTANTE: FA) → 4g
- Nipagin (CONSERVANTE: FO) → 0,1g
- Nipasol (CONSERVANTE: FO) → 0,1g
- Agua desionizada csp 100mL

##### Agregados:

- Ivermectina (ANTIPARASITARIA DE AMPLIO ESPECTRO, ANTIINFLAMATORIO Y ANTIMICROBIANO: FO) → 1g
- Extracto glicólico de caléndula (CICATRIZANTE: FA) → 6g
- Extracto glicólico de manzanilla (ANTISÉPTICO, ANTIPRURIGINOSO: FA) → 4g

#### - EMULSIÓN TRIFÁSICA HIPOALERGÉNICA

##### Emulsión base:

- Cera autoemulsiva no iónica (EMULSIONANTE: FO) → 3g
- Ácido estéarico (ESPESANTE: FO) → 3g
- Lanolina etoxilada (EMOLIENTE: FO) → 1g
- Glicerina (HUMECTANTE: FA) → 4g

- Nipagin (CONSERVANTE: FO) → 0,1g
  - Nipazol (CONSERVANTE: FO) → 0,1g
  - Agua desionizada csp 100mL
  - Carbopol → 0,3g
  - TEA csp pH 6
  - Agua destilada → 30mL
  - Gelatina → 0,1g
  - Agua → 10mL
  - Carboximetilcelulosa (HIDROCOLOIDE) → 0,1g
  - Agua → 10mL
- Emulsión de fondo

Agregados:

- Ivermectina (ANTIPARASITARIA DE AMPLIO ESPECTRO, ANTIINFLAMATORIO Y ANTIMICROBIANO: Emulsión de fondo) → 1g
- Extracto vegetal de bisabolol (CALMANTE y POTENTE ANTIINFLAMATORIO: Emulsión de fondo) → 1g

### 1.10.4 RÓTULO DEL ENVASE

|  |  |
|--|--|
| <p style="text-align: center;"><b>EMULSIÓN PARA ROJECES</b></p> <p style="text-align: center;"><b>PIEL SENSIBLE E</b></p> <p style="text-align: center;"><b>HIPOALERGÉNICA</b></p> <p style="margin-top: 20px;">Cantidad en mL</p> | <p><b>Modo de uso:</b> Cada mañana luego de limpiar el rostro, aplicar suavemente la emulsión para rojeces.</p> <p><b>Conservación:</b> Conservar a T° ambiente &lt; 30°C. Evitar el contacto con los ojos o mucosas. En caso de irritación suspenda su uso y consulta a su médico. Este producto no está formulado para su uso en niños. <b>USO EXTERNO</b></p> |
|--|--|

### 1.10.5 CONTROL DE CALIDAD DE LA MATERIA PRIMA

- Identificación: Métodos cromatográficos

Fundamento: La cromatografía es un método específico y muy sensible usado para identificar moléculas.

Se trata de comparar el desplazamiento en un mismo intervalo de tiempo de la muestra por analizar y una referencia -patrón-; ambas colocadas sobre una misma placa y sometidas a la acción de un solvente volátil.

Suele ser útil conocer la relación de frentes (razón entre el desplazamiento - distancia recorrida- de la muestra y del solvente). En las monografías de las farmacopeas se indican los Rf aproximados.

Técnica: Se emplea un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 254nm y una columna de 25cm x 4,6mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5µm de diámetro.

Especificaciones:

- La resolución entre el primer pico y el segundo pico no debe ser menor de 3, el factor de asimetría para el pico principal debe ser menor de 2,5.
- La relación señal/ruido para el pico principal no debe ser menor a 10.

- Determinación de la rotación óptica

Fundamento: La actividad óptica es la propiedad de desviar el plano de polarización de la luz polarizada que presentan algunas sustancias.

Técnica: Se emplea un polarímetro, el cual distingue entre isómeros ópticamente activos a partir de la medición de la rotación óptica de la sustancia, siendo un criterio muy importante de identidad y de pureza química.

Especificaciones: Rotación específica: entre  $-17^{\circ}$  y  $-20^{\circ}$ , sobre la sustancia anhidra y libre de solvente.

- Impurezas comunes o sustancias relacionadas

Fundamento: Las sustancias relacionadas son sustancias que tienen una estructura química similar a la del principio activo del medicamento. Estas sustancias pueden ser productos de degradación o subproductos de la síntesis, identificados o no. Cada monografía indica cuál o cuáles son las sustancias relacionadas con el fármaco y la metodología de análisis.

Técnica: Se usa cromatografía líquida, cromatografía gaseosa o cromatografía en capa fina.

Especificaciones: El valor límite de impurezas comunes permitidas es del 2%.

- Límite de metales pesados

Fundamento: Este ensayo se emplea para establecer que el contenido de impurezas metálicas que reaccionan con el ión sulfuro, bajo las condiciones especificadas, no excede el límite especificado en la monografía correspondiente, expresado como porcentaje en peso de plomo en la sustancia en ensayo.

Técnica: Se compara de forma visual la sustancia en ensayo con un patrón preparado a partir de una solución estándar de plomo.

Especificaciones: No más de 0,002%.



- Determinación de agua: Volumetría directa por Karl Fischer

Fundamento: La determinación de agua por el método de Karl Fischer se basa en la reacción cuantitativa entre el agua y un reactivo constituido por  $\text{SO}_2$  y  $\text{I}_2$  en presencia de metanol y una base orgánica como la piridina.

En una titulación volumétrica el yodo se disuelve en el reactivo y el contenido de agua se determina midiendo la cantidad de yodo consumido como resultado de la reacción con el agua.

Técnica: Titulación volumétrica directa.

Especificaciones: No más de 1%, determinada sobre 0,5g.

- Determinación del residuo de ignición

Fundamento: Esta prueba límite permite conocer la cantidad de material mineral que contamina la materia prima.

En el ensayo se determina el porcentaje de residuo sólido que se produce luego de tratamiento del material en las condiciones establecidas en la monografía.

Técnica: Aplicación de calor con mechero de bunsen.

Especificaciones: No más de 0,1%.

#### **1.10.6 CONTROL DE CALIDAD DE LA FORMA FARMACÉUTICA**

A continuación se analizan los diferentes ensayos y controles que deben realizarse a las distintas formas farmacéuticas de uso tópico, una vez finalizados los procesos de elaboración (producto terminado).

En los ensayos de emulsiones se analizan las características organolépticas, la homogeneidad, la consistencia, la extensibilidad, el tipo o signo, la determinación del pH y el peso de la fórmula terminada, descontando el envase.

- Características organolépticas

Su determinación u observación proporciona una primera impresión de la calidad del producto. Deben presentar: aspecto homogéneo, color y olor agradable o por lo menos aceptable, y textura suave luego de la aplicación vía tópica.

Una vez elaboradas las muestras, se deben observar a diferentes intervalos de tiempo con la finalidad de examinar: homogeneidad, textura, consistencia, color y olor.

- Homogeneidad

- Determinación de la uniformidad de las partículas insolubles.
- Distribución y tamaño de los glóbulos de la fase interna.
- Fenómenos de cremado y sedimentación.
- 

- Consistencia

Se determina por el método de Mahler, empleando un penetrómetro estándar y de peso conocido. El ensayo se suele realizar a temperatura ambiente.

- Extensibilidad

Se puede definir como el incremento de superficie que experimenta una cierta cantidad de emulsión cuando se la somete a la acción de pesos crecientes, en intervalos fijos de tiempo.

- Tipo o signo de una emulsión

Se emplea para determinar si la emulsión formulada es w/o o o/w. Existen varios métodos: método de la gota, método de los colorantes, método de la conductibilidad, etc.

- Determinación de pH

Se dispersa una pequeña cantidad de emulsión (1-2 g) en un vaso de precipitados que contenga unos 30-40 ml de agua destilada y se procede a medir el pH.

- Peso de la fórmula terminada descontando el envase

Una alta desviación respecto al valor teórico puede indicar errores, tanto en el aspecto cuantitativo como cualitativo de la fórmula. Una desviación de hasta el 5% puede ser admisible (generalmente esta desviación suele ser debida a la evaporación del agua existente en el proceso de elaboración) (Fernández-Montes, 2003).

- Control microbiológico: Productos no obligatoriamente estériles

Entre las exigencias de calidad de estos productos, hay dos grandes grupos de determinaciones:

- Recuentos de microorganismos presentes (aerobios viables totales, hongos filamentosos y levaduras) para corroborar que no superen el valor límite permitido.
- Determinación de ausencia o presencia de ciertos microorganismos específicos, sin importar su número.

Los microorganismos habitualmente buscados en productos de uso tópico son: *Pseudomonas aeruginosa* y *S.aureus*.

## CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes con rosácea no se encuentran satisfechos con su aspecto, lo cual resulta ser perjudicial para su calidad de vida, autoestima y autoconfianza.

Luego de las investigaciones y análisis bibliográficos realizados sobre los fármacos de administración tópica ivermectina 1% una vez al día y metronidazol 0,75% dos veces al día empleados en el tratamiento de la rosácea papulopustular, podemos concluir que, la ivermectina parece ser ligeramente más efectiva, más segura y más tolerable que el metronidazol, ya que produce una mejoría en la calidad de vida de los pacientes al reducir en mayor medida las lesiones inflamatorias, pápulas y pústulas presentes en este tipo de rosácea.

Si bien, existen diferentes terapias que pueden tratar los signos y síntomas de esta patología, la misma no puede erradicarse completamente ya que su patogenia no está totalmente dilucidada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barbed L.A. Acné rosácea. *Farm prof* 2004; 18: 58-63.
2. Cardwell L.A., Alinia H., Moradi Tuchayi S., Feldman S.R. New developments in the treatment of rosácea-role of once-daily ivermectin cream. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2016; 9: 71-77.
3. Deeks E.D. Ivermectin: A review in Rosacea. *Am J Clin Dermatol* 2015; 16: 447-452.
4. Eckert M.M., Gundin N.L. El tratamiento de la rosácea con crema de ivermectina tópica: una serie de 34 casos. *Dermatology Online Journal* 2016; 22: 1-9.
5. Fernández-Montes E.A. Control de calidad. *Farmacia profesional* 2003; 17: 70-75.
6. Gil Diaz M.J., Boixeda de Miguel J.P., Truchuelo Díez M., Morais-Cardoso P. Rosácea: revisión y nuevas alternativas terapéuticas. *SEMERGEN-Medicina de Familia* 2010; 37: 83-86.
7. J van Zuuren E. Rosacea. *N Engl J Med* 2017; 377: 1754-1764.
8. Kaminsky A., Flórez White M., Piquero Martín J., Herane M.I., Díez de Medina J.C., Raimondo N., Bagatin E., Steiner D., Zegpi E., Rivera M., Madrigal F., Guerra A., del Ojo D., Adame G., Arias I., Ferro L., Gomez M., Moreno J., Cantilo L., Maciel R., Sandoval B., del Solar M., Giansante E., Pérez Alfonso R. Informe de Consenso Ibero-Latinoamericano 2016 sobre la clasificación clínica y terapéutica de la rosácea. *Med Cutan Iber Lat Am* 2016; 44: 6-10.
9. Picardo M., Eichenfield L.F., Tan J. Acne and rosacea. *Dermatol Ther* 2017; 7: 43-52.
10. Puig-Soler M., Vilamala-Muns M. Prurito, escozor y dolor vulvar: abordaje desde la atención primaria. *FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria* 2005; 12: 654-668.

11. Sahni D.R., Feldam S.R., Taylor S.L. Ivermectin 1% (CD5024) for the treatment of rosácea. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19: 511-516.
12. Siddiqui K., Stein Oro L., Gill J. The efficacy, safety and tolerability of ivermectin compared with current topical treatments for the inflammatory lesions of rosacea: a network meta-analysis. *SpringerPlus* 2016; 5: 1151.
13. Troielli P., González Otero F.M., Ríos Yuil J.M., Vázquez Martínez O.T., Pabón Montoya J.G., Ibarra M., Fernández Bussy R., Quiñones Venegas R., Barona M.I., Piancastelli A., Larralde M., Alcalá P D., Costa Almeida L.M., Meléndez E., Molina Cáceres M.T., Torezan L., Vicente Torres Lozada V. Actualización y recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la rosácea en Latinoamérica. *Med Cutan Iber Lat Am* 2016; 44: 7-26.
14. Vademecum URL: [https://www.vademecum.es/medicamentos-a\\_1](https://www.vademecum.es/medicamentos-a_1)
15. Zuuren E.J.V. Rosácea: lo que hay que saber. *N Engl J Med* 2017; 377: 1754-1764.