

# Eficacia del metronidazol gel 0.75% vs permetrina crema 5% en pacientes con rosácea. Hospital Manuel Fajardo, 2016-2017

(Effectiveness of metronidazole gel 0.75% vs permethrine cream 5% in patients with rosacea. Manuel Fajardo Hospital, 2016-2017)

Jessica Magali Herrera Abarca<sup>(1)\*</sup>, Mauricio Tomas Rivas Contreras<sup>(2)</sup>, Ángel Javier Peñafiel Chávez<sup>(1)</sup>, Anthony Alfonso Naranjo Coronel<sup>(3)</sup>, Arturo Roberto Orbe Goyes<sup>(1)</sup>

1) Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador

(2) Departamento Dermatología, Clínica Dermatológica del Norte, Ovalle, Chile

(3) Departamento de Medicina, Hospital del Día Colpomed, Riobamba, Ecuador

\*Correspondencia: Dra. Jéssica Magali Herrera Abarca, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1 1/2 EC060106, Riobamba, Ecuador, correo-electrónico: jekita1000@hotmail.com

Artículo recibido el 20.06.2019. Artículo aceptado el 07.10.2019

## RESUMEN

**Introducción:** la rosácea es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida que se presenta con eritema centro facial permanente, con episodios transitorios de intensificación asociados a factores desencadenantes unido a otros síntomas y signos variados. Tiene diferentes formas clínicas, es de difícil manejo y por ello, aunque existen diferentes tratamientos, aún es válido continuar la búsqueda de otras alternativas terapéuticas. **Objetivo:** determinar eficacia del metronidazol gel 0.75%, permetrina crema 5%, y la combinación de ambos medicamentos en pacientes con rosácea facial tratados en el Hospital Fajardo en el período 2016 a 2017. **Método:** se realizó un estudio de intervención cuasi-experimental, abierto, longitudinal, aleatorizado con tres grupos de 30 pacientes, que recibieron tratamiento durante 3 meses, y fueron evaluados un mes después de terminar el tratamiento. **Resultados:** predominaron las mujeres, el fototipo cutáneo III, con piel grasa. La mejor respuesta terapéutica fue la asociación de ambos medicamentos con un 100% con respuesta satisfactoria, seguida de 92.9% con la permetrina y 79.3% con el metronidazol. **Conclusiones:** La respuesta terapéutica en la mayoría de los 3 grupos fue satisfactoria, aunque predominó la combinación de ambos medicamentos. Las reacciones adversas fueron leves y escasas.

**Palabras clave:** rosácea, metronidazol, permetrina

## ABSTRACT

**Introduction:** Rosacea is a chronic inflammatory disease of unknown etiology that presents with permanent facial center erythema, with transient episodes of intensification associated with triggering factors together with other symptoms and varied signs. It has different clinical forms, is difficult to manage and therefore, although there are different treatments, it is still valid to continue the search for other therapeutic alternatives. **Objective:** To determine the effectiveness of metronidazole gel 0.75%, Permethrin cream 5%, and the combination of both drugs in patients with facial Rosacea treated at Fajardo Hospital in the period 2016 to 2017. **Method:** A quasi-intervention study was carried out experimental, open, longitudinal, randomized with three groups of 30 patients, who received treatment for 3 months, and were evaluated one month after finishing treatment. **Results:** Women predominated, skin phototype III, with oily skin. The best therapeutic response was the combination of both drugs with 100% satisfactory response, followed by 92.9% with permethrin and 79.3% with metronidazole. **Conclusions:** The therapeutic response in most of the 3 groups was satisfactory, although the combination of both drugs predominated. Adverse reactions were mild and rare.

**KEY WORDS:** rosacea, metronidazole, permethrin

## 1. Introducción

El eritema centrofacial persistente es la característica principal de la rosácea eritematotelangiectásica (RET), mientras que el subtipo de rosácea pápulo-pustular (RPP) se presenta con pápulas y pústulas, con una distribución centrofacial. La forma fimatosa, más rara, se manifiesta por un engrosamiento de la piel, y una distorsión de la arquitectura facial. La rosácea ocular, se presenta a menudo con ojo rojo, prurito, irritación, y orzuelos en el borde palpebral. (1)

Esta enfermedad se presenta en el 1 a 10 por ciento de las personas de piel clara. No obstante, la medición de su prevalencia es difícil dado a la variedad de manifestaciones clínicas con que se presenta y su gran número de diagnósticos diferenciales. En personas de fototipos más altos, el enrojecimiento, el daño actínico y la rosácea son más infrecuentes. Es más frecuente en mujeres (razón 3:1), pero cuando se presenta en hombres suele asociarse a más complicaciones, así como al desarrollo de fima. La edad de presentación suele ser sobre los 30 años, aunque puede presentarse en adolescentes, siendo a menudo confundida con acné. También en niños, persistiendo hasta la adultez en ocasiones. En estos, no es frecuente la presentación fimatosa. Hasta un tercio de los pacientes presenta historia familiar de rosácea.(1)

Si bien se suele afectar la región centrofacial, ocasionalmente hay compromiso de orejas, cara lateral, cuello, cuero cabelludo y pecho. Un mismo paciente puede presentar más de un subtipo de rosácea. Hoy, no existe evidencia respecto a que el curso de los diferentes subtipos sea evolutivo, dado que un paciente puede debutar con una rosácea pápulo-pustular o fimatosa sin pasar por una fase eritematotelangiectásica.(2)

Múltiples factores han sido referidos por los pacientes como exacerbantes de su condición, entre los que se encuentran: exposición a temperaturas extremas, fotoexposición, líquidos calientes, comidas picantes, alcohol, ejercicio, irritantes tópicos, emociones como ira, enojo, vergüenza, ácido nicotínico y otros medicamentos, entre otras.(2)

En su etiopatogenia se han descrito diversas vías involucradas en el desarrollo de rosácea, inclu-

yendo disfunción inmune, reacciones inflamatorias secundarias a microorganismos, fotodaño y disfunciones vasculares, pero el estudio de esta aún está en pleno desarrollo, su mejor entendimiento, nos permitirá diseñar estrategias de tratamiento que se dirijan a las principales dianas. Si bien se ha descrito el rol de múltiples factores, es importante tener en cuenta el peso que cada uno de estos tiene en la enfermedad.(2)

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, se utiliza el sistema de clasificación estándar que sirve como instrumento diagnóstico desarrollado en Estados Unidos por la Sociedad Nacional de Rosácea en el 2002(1, 2) y revisado por expertos en el mundo, basado en criterios clínicos primarios y secundarios.(2), además también se puede utilizar la dermatoscopia útil para identificar al demodex que al parecer tiene relación con la rosácea. No existen marcadores histológicos ni serológicos específicos.(4)

Signos primarios y secundarios, además la evaluación de la gravedad de esta dermatosis debe incluir el impacto psicológico, social y ocupacional.(3)

La rosácea afecta principalmente el rostro, pero también puede dar lugar a problemas psicológicos, además de malestar físico por producto del rubor, las lesiones oculares y las lesiones inflamatorias. La erupción cutánea persistente puede provocar vergüenza, ansiedad, autoestima baja y falta de confianza, y puede incluso llevar a depresión, trastorno de ansiedad social o dismorfofobia. Si hay compromiso ocular, la situación puede ser grave y causar un malestar adicional significativo.(2)

La Sociedad Americana de Acné y Rosácea (AARS) publicó en el año 2014 las recomendaciones de consenso para el manejo de esta patología, centrándose en las dos manifestaciones clínicas más frecuentes: eritema centrofacial sin lesiones inflamatorias (RET) y con lesiones inflamatorias (RPP).(2)

Existen múltiples tratamiento tópicos, sistémicos y terapias coadyuvantes, pero al ser esta dermatosis crónica su tratamiento ha sido muy difícil. Se recomienda iniciar el tratamiento mediante educación, con énfasis en la importancia de evitar factores desencadenantes de flushing

y de practicar una rutina de cuidado de la piel que incluya fotoprotección. Estas medidas pueden ser suficientes en casos leves.(2)

El adecuado manejo de los pacientes con rosácea incluye una cuidadosa evaluación de las características clínicas individuales y una terapia basada en educación, cuidados de la piel y tratamientos específicos (fármacos y procedimientos).

Por lo que aunque existen muchos tratamientos en la rosácea ya descritos, aún es válido seguir investigando por ser una patología crónica. El objetivo del presente estudio será determinar si la combinación de dos fármacos (metronidazol y permetrina tópica) tienen mejor resultado frente a la monoterapia.

## 2. Materiales y Métodos

### 2.1 Aspectos generales del estudio

Se realizó un estudio de intervención cuasi-experimental, prospectivo, longitudinal, abierto y aleatorizado. Los datos del estudio se recogieron a medida que los pacientes iban concurriendo a la Consulta Externa del Servicio de Dermatología del Hospital Manuel Fajardo entre septiembre del 2016 a septiembre del 2017. El estudio tuvo una duración de 16 semanas (4 meses), de las cuales 12 semanas (3 meses) correspondieron al tratamiento.

### 2.2 Universo y muestra

El universo de estudio estuvo constituido por todos los pacientes con rosácea atendidos en la Consulta Externa del Servicio de Dermatología del Hospital Manuel Fajardo en el período ya mencionado cuando se les diagnosticó la rosácea. La muestra estuvo constituida por los pacientes con rosácea facial eritematotelangictásica y pápulo-pustulosa que cumplieron los criterios de inclusión. La muestra final consistió en 90 pacientes asignados aleatoriamente 30 a cada uno de los tres grupos de tratamiento siguientes:

Grupo A: tratamiento con metronidazol gel al 0.75%

Grupo B: tratamiento con permetrina crema al 5%

Grupo C: ambos medicamentos

A medida que se iban recibiendo pacientes que podían incluirse en el estudio y firmaron el consentimiento, se le asignaba el número que le correspondía por orden de llegada y de éste modo quedaba ya asignado al grupo de tratamiento correspondiente.

### 2.3 Criterios de inclusión y exclusión

1. Pacientes con diagnóstico clínico de rosácea facial con subtipo eritemato-telangictásica (RET) o pápulo-pustulosa (RPP).

2. Formas clínicas de severidad moderada y severa.

3. Sujetos de 18-65 años de edad de ambos sexos con cualquier color de piel o fototipo cutáneo.

4. Pacientes que consientan voluntariamente en participar en el estudio después de haberseles informado en qué consiste y manifestar su aprobación en el Modelo de Consentimiento Informado de Participación.

5. Pacientes que no hayan recibido tratamiento tópico (antibiótico, antiinflamatorio, acaricida) tres semanas previas o tratamiento sistémico (acaricida, antibiótico, antiinflamatorio) cuatro semanas previas.

6. Pacientes que no hayan recibido tratamiento peeling químico, microdermoabrasión, láser, ILP, pixel RF, en las últimas cuatro semanas.

### 2.4 Criterios de exclusión

1. Subtipos leve de RET y RPP.

2. Subtipos fimatoso y ocular de Rosácea.

3. Pacientes que plantean no poder eliminar algunos de los factores desencadenantes de la enfermedad como: ingestión regular de bebidas alcohólicas, fotoexposición habitual, ejercicio regular, consumo de alimentos picantes, uso de cosméticos, irritantes tópicos, así como la medicación de vasodilatadores regulares.

4. Embarazo o lactancia.

5. Pacientes que hayan realizado tratamiento hormonal hasta 3 meses antes.

6. Presentar una enfermedad crónica asociada en fase de descompensación (cardiopatía, diabetes, hipertensión arterial).

7. Antecedentes de hipersensibilidad a otro producto semejante.

8. Estados alérgicos agudos severos.

9. Procesos sépticos severos.

10. Pacientes en riesgo potencial de no terminar el estudio (los que van a viajar en el período de la investigación o lejanía en su residencia, fuera de la ciudad).

11. Sujetos que estén participando en otro ensayo clínico.

12. Pacientes con trastornos cognitivos o algún trastorno mental que dificulte su seguimiento.

13. Pacientes en tratamiento con esteroides, inmunomoduladores e inmunosupresores.

### 2.5 Criterios de salida del estudio

1. Deseo voluntario del paciente de no seguir participando en la investigación.

2. Presentar una reacción adversa grave que a criterio médico ponga en riesgo la vida del paciente.

3. Recibir algún medicamento no autorizado en el estudio, que tenga un efecto relevante en la Rosácea.

4. No asistir a más de 2 consultas consecutivas durante el estudio.

### 2.6 Criterios del diagnóstico clínico y evaluación de rosácea facial

#### 2.6.1 Diagnóstico clínico de rosácea facial

Se realiza con el examen dermatológico a través de la presencia de una o más de las manifestaciones primarias o secundarias de la enfermedad con distribución central en la cara. Las manifestaciones primarias son: eritema, pápulas, pústulas y telangiectasias. Las manifestaciones secundarias son: prurito, ardor, quemazón, flushing, asperezas, descamación etc.

#### 2.6.2 Evaluación clínica

La RET o subtipo I puede presentar entre las manifestaciones primarias: eritema facial persisten-

te y rubefacción, telangiectasias y dentro de las secundarias prurito, ardor, quemazón, flushing, asperezas, descamación etc. o cualquier combinación de estas manifestaciones.(1,6)

La RPP o subtipo II se presenta con un eritema persistente en la región central de la cara con pápulas y/o pústulas que predominan en las áreas convexas. Se puede acompañar de las manifestaciones secundarias como prurito, ardor, quemazón, flushing, asperezas, descamación etc., pero con menor frecuencia que en la RET y la rubefacción es menos grave.(1,6)

En ambos subtipos el eritema respeta las áreas peri orbitarias.(6) Para evaluar la gravedad en cada subtipo empleamos el Investigator Global Severity Assessment.(2)

### 2.7 Reacciones Adversas

Como reacciones adversas se considera efecto no intencionado y que ocurre a dosis normalmente usadas en el hombre para su tratamiento. Reacciones Adversas para el metronizadol gel 0,75%: Piel seca, eritema, prurito, malestar en la piel (quemazón, dolor/escozor), irritación de piel, empeoramiento de la rosácea, lagrimeo. Reacciones Adversas para la permetrina crema 5%: Frecuentes (ardor, prurito, enrojecimiento, manifestaciones irritativas leves y transitorias, entumecimiento, comezón); Raras (edema).

#### 2.7.1 Tipo de Reacción

Se evaluó la presencia de ardor, dolor, eritema y otras reacciones adversas manifestadas por el paciente.

#### 2.7.2 Intensidad

Dolor y Ardor: se evaluó utilizando la escala analógica del dolor, considerando:

-Leve 1 a 4 sobre 10 en escala analógica

-Moderada 5 a 7 sobre 10 en escala analógica

-Severa >8 sobre 10 en escala analógica

Eritema:

-Leve: < 5 cm

-Moderado: 5-10 cm

-Severo: >10cm



### 2.7.3 Cronología

Se realizó utilizando la clasificación de Levine que ordena las reacciones basándose en el momento de aparición.

- Inmediatas: primera hora tras la administración
- Mediatas: más de 1 hora y hasta 72 horas después de la administración.
- Tardías: después de las 72 horas de administración

## 2.8 Medición de la respuesta

### 2.8.1 Signos para eritema

- 1.Leve: color Eritema rosado con distribución central
- 2.Moderado: Eritema rojo con distribución central o generalizada
- 3.Severo: Eritema rojo remolacha distribución central o generalizada

### 2.8.2 Pápulas/pústulas

- 1.Leve: De 1 a 5 lesiones
- 2.Moderado: De 6 a 19 lesiones
- 3.Severo:  $\geq 20$  lesiones

### 2.8.3 Para las telangiectasias

- 1.Leve (finas dilataciones menores de 0.2 mm de diámetro que cubren menos del 10% la cara;
- 2.Moderada (varias dilataciones finas o pocos vasos grandes mayores de 0.2 mm de diámetro cubriendo el 10-30% de la cara);
- 3.Severa (muchos vasos muy finos o grandes vasos cubriendo más del 30% de la cara).(7)

La determinación o evaluación global del médico en la rosácea se realiza por una escala de 6 puntos donde la mejoría se define como mayor que, o igual a, un cambio del 50% como sigue a continuación.(7,8)

- 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

6.Deterioro.

Se considera una respuesta satisfactoria cuando el médico encuentra una mejoría  $\geq$  del 50% sin eventos adversos moderados o graves y no satisfactoria cuando cuando el nivel de aclaramiento de las lesiones encontrado por el médico es menor del 50% o aparecen eventos adversos moderados o graves.

## 2.9 Variables de control

Sexo, color de la piel (fototipo cutáneo), localización de lesiones en la cara, forma clínica, severidad.

## 2.10 Criterio de éxito:

- Mejoría según la evaluación global del médico o del paciente (definida como mayor que, o igual a, un cambio del 50% con respecto al estado basal.

- Recuentos de lesiones (se define como una reducción mayor que el 50% en los recuentos de lesiones con respecto a las lesiones basales antes del comienzo del tratamiento).

## 2.11 Criterios de fracaso terapéutico.

Se considerará fracaso terapéutico la no mejoría de las lesiones de rosácea existentes, cuando lo hacen por debajo del 50% o la aparición de nuevas lesiones de rosácea.

## 2.12 Procedimientos

### 2.12.1 Obtención de la información

La obtención de la información para el estudio se basó en la amplia búsqueda bibliográfica para la realización de la investigación, historia clínica del paciente, Modelo de Recolección de Datos (MRD) por los investigadores principales durante la evaluación y el seguimiento de los pacientes. Se realizaron 5 consultas (inicial, a las 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas y 16 semanas como consulta final.)

### 2.12.2 Consideraciones éticas

El estudio fue conducido acorde a todo lo establecido en la última revisión de la Declaración de Helsinki (con última actualización en Seúl,

octubre, 2008), y con las regulaciones estatales vigentes en la República de Cuba. Se le informó a los pacientes con rosácea las características del estudio y del tratamiento en cuestión. Los que estuvieron de acuerdo confirmaron su participación de manera voluntaria y por escrito, mediante la firma del Modelo de Consentimiento Informado. Este fue firmado y fechado por los pacientes, antes de incluirse, y por el investigador responsable de la investigación. En la información oral y escrita se empleó un lenguaje comprensible para los pacientes. Se hizo énfasis en que la renuncia a participar en la investigación no puede privarlo de cualquier derecho legal que tenga el paciente, ni que libere al investigador, a la institución, al productor e instituciones relacionadas con el estudio de sus obligaciones, así sea por negligencia.

### 2.12.3 Tratamiento

Se realizó con metronidazol gel al 0.75% y permetrina crema al 5%. La vía de administración, dosis, frecuencia y duración del tratamiento según los grupos de estudio se explica a continuación:

Grupo A: se utilizó de forma tópica metronidazol gel al 0.75% aplicándose en la noche (antes de acostarse) en toda la cara en una capa fina, durante un período de 12 semanas.

Grupo B: se utilizó de forma tópica permetrina crema al 5% aplicándose en la noche (antes de acostarse) en toda la cara, durante un período de 12 semanas.

Grupo C: se utilizó de forma tópica metronidazol gel al 0.75% en la noche (antes de acostarse) en toda la cara en una capa fina, de lunes a viernes; sábado y domingo utilizaba la permetrina crema al 5% en la noche (antes de acostarse), todos los días durante un período de 12 semanas.

En los tres grupos, previamente al tratamiento tópico, se hacía el lavado de la cara 2 veces al día con agua templada y su jabón habitual, con movimientos suaves y sin realizar fricción. Además se orientó evitar los factores desencadenantes como el estrés, las temperaturas extremas (calientes o frías), el sol, el viento, ejercicio intenso, ingestión de bebidas alcohólicas, consumo de alimentos picantes, muy condimentados o fermentados (crema agria, tomates,

berenjenas, cebolla, ajo, ajíes, cítricos, chocolate, derivados de levaduras, vinagres, entre otros), el uso de cosméticos, irritantes tópicos, y algunos medicamentos (como alcohol, acetona, corticoides tópicos, formaldehído, mentol, alcanfor, derivados de PABA, entre otros), otras medicaciones sistémicas como vasodilatadores. Asimismo se recomendó tomar medidas de foto protección física (sombrrillas, gorras o sombreros que no sean de colores claros).

### 2.13 Procesamiento y análisis de la información

La información se procesó por microcomputadoras utilizándose los sistemas Word y Excel de la Microsoft Office. El Word se utilizó en la redacción del Protocolo y el Informe Final, y el Excel para cálculos estadísticos y confección de figuras. También se utilizó el Sistema Estadístico Medcalc y EVA (Sistema para la Evaluación de medios diagnósticos, Versión 1.0, Septiembre de 1999).

Se utilizaron procedimientos estadísticos univariados. En variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (media aritmética y mediana) y medidas de dispersión (varianza y desviación estándar). En las variables cualitativas se utilizaron distribuciones de frecuencia con el cálculo del porcentaje y si fuera necesario se utilizaría la diferencia de proporciones y razón de proporciones.

Se utilizaron, además, procedimientos estadísticos bivariados:

-Para comparar variables cualitativas y cuantitativas discretas, grupos de estudio a comparar y establecer relación entre variables se utilizaron las diferentes opciones de la Prueba Chi-cuadrado con un nivel de significación del 5%.

-Para comparar dos medias aritméticas se utilizó la prueba t con un nivel de significación del 5%.

-Para cuantificar la fortaleza de una relación establecida por la prueba Chi-cuadrado o cuantificar un posible riesgo se utilizó la prueba de Productos Cruzados u Odds Ratio con un intervalo de confianza del 95% calculado por el método de Woolf.

### 3. Resultados

Se estudiaron tres grupos de pacientes con la Rosácea, cada uno de ellos con un tratamiento distinto. La Tabla 1 muestra los tres grupos de estudio por las dos formas clínicas imperantes en ellos al principio del estudio.

Analizando el total de pacientes se aprecia que algo más de las dos terceras partes de los pacientes fueron del sexo femenino y solo algo menos de la tercera parte del sexo masculino. Al hacer la prueba de diferencia de proporciones por sexo se aprecia que la proporción del sexo femenino (67.1%) fue significativamente mucho mayor que la del sexo masculino (32.9%). O sea, la Rosácea se relaciona con el sexo femenino. Al hacer la prueba de Odds Ratio para determinar el riesgo del sexo femenino a presentar Rosácea, se constató que ese sexo presentó 4.1 veces más riesgo significativo que el sexo masculino en presentar Rosácea, OR = 4.14; IC 95%:2.2-7.8.

Al hacer la prueba de Bondad de Ajuste las diferencias entre los valores observados en el estudio y los esperados poblacionales fueron significativas. En la población de La Habana, la Rosácea se relacionó significativamente con el sexo femenino,  $X^2 = 4.104$ ;  $p < 0.05$ , DES. Al hacer la prueba de Odds Ratio o de Productos Cruzados para determinar el riesgo de las mujeres de La Habana de presentar Rosácea, se obtuvo que el sexo femenino en la población presentó 2.2 veces más riesgo significativo que el sexo masculino de presentar Rosácea, OR = 2.2; IC95%:1.2-4.1. DES. Ello confirma la relación existente entre la Rosácea y el sexo femenino hallado en el estudio realizado.

Concluyen 85 pacientes, 5 salieron del estudio por abandono del mismo ya que salieron fuera del país.

En la Tabla 1 se muestra que azarosamente hay solo mujeres para el grupo Ay B y solo hombres para el grupo C, pese a la aleatorización.

#### 3.1 Color de piel

Para hacer el análisis del color de piel se convirtieron las categorías de Fototipo Cutáneo (FT) al color de piel por los siguientes criterios: FT I, II y III corresponden a piel blanca; FT IV y V corresponden a piel mestiza y FT VI corresponde a piel negra.

Casi todos los pacientes estudiados fueron de piel blanca. Solamente un paciente presentó piel mestiza. La prueba de diferencia de proporciones fue extraordinariamente significativa denotando una fuerte relación entre el color de piel blanca con la presencia de Rosácea. Ello se constató en los tres grupos de comparación. El riesgo de presentar Rosácea en los pacientes estudiados de piel blanca fue significativamente mayor, 7056 veces más que en los de piel no blanca, OR = 7056; IC95%:434.12 – 114684 un riesgo extraordinariamente significativo. No tiene sentido hacer la prueba de bondad de ajuste del Chi-cuadrado con el color de piel, pues es muy evidente su estrecha relación con la piel blanca (Tabla 2).

Analizando las características clínicas iniciales del total de pacientes que terminaron el estudio se aprecia lo siguiente:

#### 3.2 Tipo de piel

Predominó la piel grasa en la mayoría de los pacientes, algo más de las tres cuartas partes. Solamente se constató piel seca en los pacientes tratados con metronidazol que representó menos de la cuarta parte del total de pacientes estudiados. Al hacer la prueba Odds Ratio o de Productos cruzados se constató que los pacientes con piel grasa presentaron 10.5 veces más riesgo significativo de padecer Rosácea que los de piel seca, OR=10.5; IC95%:5.2-21.5 (Tabla 3).

#### 3.3 Reacciones adversas

La cantidad de pacientes con reacciones adversas al tratamiento tópico con metronidazol 0.75 gel y permetrina crema 5% crema fue mínima, solo en 11 pacientes del total, 13%. Por sexos seis mujeres y cinco hombres presentaron reacciones adversas. Las pequeñas diferencias entre los sexos no resultaron estadísticamente significativas (Tabla 4).

#### 3.4 Intensidad de la rosácea inicial

Tomando en consideración las manifestaciones clínicas primarias y secundarias de las lesiones de la rosácea, esta se clasificó según su intensidad como moderada y severa. Como se puede apreciar, las diferencias halladas por grupos de estudio resultaron estadísticamente significati-

Grupo de tratamiento	Sexo				Total (n = 85)	Diferencia de proporciones entre sexos utilizando el Chi-cuadrado	
	Femenino (n = 57)		Masculino (n = 28)				
	N <sub>o</sub>	%	N <sub>o</sub>	%			N <sub>o</sub>
Grupo A	29	50.9	-	-	29	34.2	X <sup>2</sup> = 18.539 p < 0.000001 DES
Grupo B	28	49.1	-	-	28	32.9	
Grupo C	-	-	28	100.0	28	32.9	
Total	57	67.1*	28	32.9*	85	100.0	

**Tabla 1.** Distribución de pacientes por grupos de tratamiento según sexo.

**Fuente:** Investigación realizada

**Nota:** \* Porcentaje calculado del total de la fila. Los demás porcentajes del valor de "n" en el encabezado de las columnas.

**DES:** Diferencia Estadísticamente EXTRAORDINARIAMENTE Significativa.

Grupo de tratamiento	Color de piel				Total (n = 85)	Diferencia de proporciones entre color de piel utilizando el Chi-cuadrado	
	Blanca (n = 57)		No blanca (n = 28)				
	N <sub>o</sub>	%	N <sub>o</sub>	%			N <sub>o</sub>
Grupo A	29	34.6	-	-	29	34.2	X <sup>2</sup> = 158.057 p < 0.000001 DES
Grupo B	28	33.3	-	-	28	32.9	
Grupo C	27	32.1	1	100.0	28	32.9	
Total	84	98.8*	1	1.2*	85	100.0	

**Tabla 2.** Distribución de pacientes por grupos de tratamiento según color de piel.

**Fuente:** Investigación realizada.

**Nota:** \*Porcentaje calculado del total de la fila. Los demás porcentajes del valor de "n" en el encabezado de las columnas.

**DES:** Diferencia Estadísticamente EXTRAORDINARIAMENTE Significativa.

Tipo de piel	Grupos de tratamiento						Total de pacientes (n = 85)	Prueba Chi-cuadrado entre grupos de tratamiento	
	GRUPO A (n = 29)		GRUPO B (n = 28)		GRUPO C (n = 28)				
	N <sub>o</sub>	%	N <sub>o</sub>	%	N <sub>o</sub>	%	% *		
Seca	20	68.9	-	-	-	-	20	23.5*	X <sup>2</sup> = 47.046 p = 0.13 DNES

**Tabla 3.** Distribución de pacientes según algunas variables clínico - demográficas.

**Fuente:** Investigación realizada.

**Nota:** \*Porcentaje calculado del total de pacientes (85). Los restantes porcentajes de los valores de "n" en los encabezados. Para calcular las pruebas Chi-cuadrado se agregó 0.5 en las casillas que estaban sin valores numéricos. DES: Diferencia Estadísticamente Significativa; DNES: Diferencia NO Estadísticamente Significativa.



vas por la prueba Chi-cuadrado. Así se halló que en el total de pacientes, la mayoría, presentó

Item	Grupo A (n = 29)		Grupo B (n = 28)		Grupo C (n = 28)		Total de pacientes (n = 85)		Prueba Chi-cuadrado entre grupos de tratamiento
	N <sub>o</sub>	%	N <sub>o</sub>	%	N <sub>o</sub>	%	N <sub>o</sub>	%	
Presentes	2	6.9	4	14.3	5	17.9	11	13	$\chi^2 = 0.006; p = 0.46;$ DNES
Ausentes	27	93.1	24	85.7	23	82.1	74	87	

**Tabla 4.** Distribución de pacientes según presencia de Reacciones Adversas asociadas al tratamiento.

**Fuente:** Investigación realizada.

Severidad de la Rosácea	Grupo A (n = 29)		Grupo B (n = 28)		Grupo C (n = 28)		Total de pacientes (n = 85)		Prueba Chi-cuadrado entre grupos de tratamiento
	N <sub>o</sub>	%	N <sub>o</sub>	%	N <sub>o</sub>	%	N <sub>o</sub>	% *	
INICIAL									
Moderada	21	72.4	21	75.0	12	42.9	54	63.5*	$\chi^2 = 7.742$ $p < 0.05$ DES
Severa	8	27.6	7	25.0	16	57.1	31	36.5*	
FINAL									
Leve	18	62.0	17	60.7	11	39.3	46	54.1	$\chi^2 = 6.524$ $p < 0.05$ DES
Moderada	7	24.2	8	28.6	16	57.1	31	36.5	
Severa	4	13.8	3	10.7	1	3.6	8	9.4	

**Tabla 5.** Distribución de pacientes por grupos de respuesta final del tratamiento según severidad de la rosácea.

**Fuente:** Investigación realizada.

**Nota:** \*Porcentaje calculado del total de pacientes (85). Los restantes porcentajes de los valores de "n" en los encabezados. Para calcular las pruebas Chi-cuadrado se agregó 0.5 en las casillas que estaban sin valores numéricos. DES: Diferencia Estadísticamente Significativa; DNES: Diferencia NO Estadísticamente Significativa.

Evaluación de la Respuesta Terapéutica Final	Grupo A (n = 29)		Grupo B (n = 28)		Grupo C (n = 28)		Total de pacientes (n = 85)		Prueba Chi- cuadrado entre grupos de tratamiento
	N <sub>o</sub>	%	N <sub>o</sub>	%	N <sub>o</sub>	%	N <sub>o</sub>	% *	
Resultado terapéutico al mes de finalizado el tratamiento									
SATISFACTORIA	23	79.3	26	92.9	28	100.0	77	90.6*	$\chi^2 = 6.120$ $p = 0.06$ DNES

**Tabla 6.** Pacientes que terminaron el estudio según Evaluación de la Respuesta Terapéutica Final al mes de finalizado el tratamiento por grupos de tratamiento y total de pacientes.

**Fuente:** Investigación realizada.

inicialmente una rosácea moderada, y el resto, menos de las dos quintas partes rosácea severa. Por grupos de estudio, tanto en los tratados con metronidazol como en los tratados con permetrina presentaron proporciones de casos con rosácea moderada significativamente mayor que los que presentaron rosácea severa. Sin embargo, en el tercer grupo tratado con ambos medicamentos la situación fue lo inverso, más de la mitad de los pacientes presentaron rosácea severa y solo algo más de las dos quintas partes presentaron rosácea moderada (Tabla 5).

### 3.4 Intensidad de la rosácea inicial

Tomando en consideración las manifestaciones clínicas primarias y secundarias de las lesiones de la rosácea, esta se clasificó según su intensidad como moderada y severa. Como se puede apreciar, las diferencias halladas por grupos de estudio resultaron estadísticamente significativas por la prueba Chi-cuadrado. Así se halló que en el total de pacientes, la mayoría, presentó inicialmente una rosácea moderada, y el resto, menos de las dos quintas partes rosácea severa. Por grupos de estudio, tanto en los tratados con metronidazol como en los tratados con permetrina presentaron proporciones de casos con rosácea moderada significativamente mayor que los que presentaron rosácea severa. Sin embargo, en el tercer grupo tratado con ambos medicamentos la situación fue lo inverso, más de la mitad de los pacientes presentaron rosácea severa y solo algo más de las dos quintas partes presentaron rosácea moderada (Tabla 5).

### 3.5 Intensidad de la rosácea final

Tomando en cuenta tanto las manifestaciones clínicas primarias y secundarias de las lesiones de la rosácea al final esta nuevamente se volvió a clasificar según su intensidad como leve, moderada y severa. Se muestra por grupos de estudio y total de pacientes. Se muestra en la tabla las diferencias halladas por grupos de estudio, resultaron estadísticamente significativas por la prueba Chi-cuadrado, así se halló que en el total de pacientes la mitad presentó una rosácea moderada, seguida con un poco menos de la mitad de rosácea leve y al final con una décima de parte con rosácea severa (Tabla 5).

En esta Tabla 6 se evidencia la comparación de la eficacia de los tratamientos al comparar la severidad de la rosácea al inicio y al final del tratamiento.

Analizando el total de pacientes, las nueve décimas partes de ellos presentaron una respuesta terapéutica final satisfactoria, menos de la décima parte presentó una respuesta no satisfactoria. Ello indica que los tres tratamientos resultaron efectivos aunque no todos presentaron igual efectividad. Por las proporciones de pacientes con resultados satisfactorios es muy evidente que el tratamiento combinado de metronidazol gel al 0.75% y la permetrina crema al 5% durante, resultó el más efectivo al presentar todos los pacientes respuesta terapéutica final satisfactoria. Le siguió en orden descendente de efectividad terapéutica el tratamiento con permetrina crema al 5% con el 93.9% de pacientes con resultados satisfactorios y el de menor efectividad con solamente el 79.3% de pacientes con respuesta terapéutica final satisfactoria, el tratamiento con metronidazol gel al 0.75.

## 4. Discusión

En cuanto a las características socio-demográficas de los pacientes incluidos en el estudio, se encontró un predominio del sexo femenino y del color de la piel blanca.

El predominio del sexo femenino es prácticamente universal, con un rango que va del 58.0% al 68.3%, según diversos autores.(9) Aunque la fima se presenta fundamentalmente en hombres, para el resto de las formas clínicas de la rosácea se ha descrito un predominio de mujeres. (10) Por otra parte, otra de las características epidemiológicas de la rosácea es su predominio en las personas de piel clara, es decir fototipos I y II, y es rara en las de piel morena y en la raza negra (fototipos V y VI).(11)

Las diferencias que se observan para ambas modalidades de tratamiento en cuanto al fototipo de piel, es importante debido a que pueden influir en el resultado que se pueden obtener con cada una de estas modalidades en el tratamiento de la rosácea. Todos los pacientes en el grupo que recibió metronidazol tenían fototipo de piel II y en el grupo con permetrina fototipo de piel

III, lo que puede conducir a diferencias en los efectos adversos esperados, al ser un tipo de piel más sensible que el otro.

Al analizar los resultados obtenidos con las modalidades de tratamiento aplicados, se objetiva que el tratamiento combinado de metronidazol gel 0.75% con permetrina 5% resultó ser más efectivo, con una mejoría notable desde la cuarta semana de tratamiento, a diferencia de las modalidades aisladas en las que se comienza a observar una mejoría significativa de la respuesta a partir de las doce semanas.

El metronidazol es un derivado nitroimidazólico, sintético, que fue introducido en la terapéutica en el año 1959. El metronidazol en sus diferentes formulaciones, según algunos autores, ha mostrado una eficacia entre 51-67%, siendo la del gel al 1% entre un 65-67% que disminuye fundamentalmente el eritema y las lesiones pápula-pustulosas.(12)

En todos los estudios de alta calidad realizados hasta el momento, el metronidazol fue superior al placebo para disminuir el número de lesiones y el eritema en el tratamiento de la rosácea pápula-pustular moderada a grave.(13,14)

En el estudio de Van Zuuren los datos agrupados de las evaluaciones de los médicos de tres ensayos aportaron algunas pruebas de que el metronidazol fue más efectivo en comparación con el placebo (RR 1.95; IC del 95%: 1.48 a 2.56).(15)

En otro estudio, al comparar el MTZ al 0.75 % con el mismo medicamento al 1%, no se encontró diferencia en la disminución del número de lesiones inflamatorias o el eritema, y no hubo diferencia significativa con respecto a los efectos secundarios.(16)

En un ensayo clínico aleatorizado se comparó la efectividad de metronidazol al 0,75 % frente al ácido azelaico al 20 % frente a la Permetrina al 5 % dos veces al día durante 15 semanas. Se incluyeron 24 pacientes, cada uno de los cuales recibía al azar un tratamiento en cada lado de la cara: metronidazol a un lado y ácido azelaico al otro; ácido azelaico en un lado y permetrina al otro, y permetrina en un lado y metronidazol al otro.(17)

El ácido azelaico fue más efectivo en disminuir las lesiones, en comparación con el metronidazol y la permetrina ( $p < 0,05$ ), pero no hubo diferencia entre el metronidazol y la permetrina. No hubo diferencia en el efecto sobre el eritema, entre los tres grupos.(18)

Un estudio sobre la eficacia de la Permetrina para la Rosácea, fue realizado por el Departamento de Dermatología de la Universidad de Kirikkale, en Turquía. Este estudio evaluó 63 pacientes con rosácea papulopustular tratados con permetrina al 5%, a los que se les dividió en tres grupos: 23 fueron tratados con permetrina en crema al 5%, 20 fueron tratados con gel de metronidazol al 0.75% y otros 20 pacientes fueron tratados con una crema placebo. Todos debían aplicarse la crema dos veces al día. A su vez, también se les recetó una crema con SPF 20 (Factor de Protección Solar). En ellos se llevó un registro de los eritemas, las telangiectasias, la rino-fima, las pápulas, las pústulas, los nódulos inflamados y la presencia del ácaro Demodex folliculorum. También se detallaron los efectos secundarios.(19)

Al cabo de dos meses de tratamiento se observó que el efecto de la crema de permetrina al 5% sobre el ácaro Demodex folliculorum fue superior incluso que la del gel de metronidazol al 0,75%. La misma crema tuvo un efecto similar al metronidazol sobre los eritemas y las pápulas, sin embargo, no se observó ningún efecto sobre las telangiectasias, las pústulas y la rino-fima. (19) La conclusión a la que arribó el estudio fue contundente: la aplicación de crema de permetrina al 5% dos veces al día durante dos meses fue tan efectiva y fiable como el tratamiento con metronidazol al 0,75%. Y que si se combina con otros tratamientos sistémicos, orales o tópicos, sería más efectiva.(19) Este estudio es realmente esperanzador para todas aquellas personas que poseen una rosácea papulopustular puesto que demuestra que existen medicamentos útiles para eliminar los terribles síntomas de esta condición crónica y progresiva de la piel.(19)

No solo la permetrina al 5% ha mostrado superioridad con respecto al metronidazol en el tratamiento de la rosácea. Otros estudios han demostrado que la ivermectina en crema al 1%(20) o el gel de ácido azelaico al 15%(21) son superiores al metronidazol en cuanto a resulta-

dos cosméticos y mejoría de la calidad de vida. En otro estudio aleatorizado a doble ciego en 16 semanas, la ivermectina al 1% demostró ser superior al metronidazol 0.75% en la rosácea papulopustular moderada a severa.(22)

En relación con la permetrina al 5%, hasta el momento solamente se han publicado tres estudios que evalúen la efectividad de este fármaco. En el estudio más reciente, realizado en el año 2016,(23) se demostró que la permetrina al 5% fue capaz de reducir significativamente la infección por Demodex y la severidad de varias formas clínicas de rosácea.

Respecto el empleo combinado de ambos fármacos, en dos ensayos clínicos aleatorizados se comparó la efectividad de la permetrina al 5% frente al metronidazol al 0.75%(24) y de permetrina al 5% frente al metronidazol al 0.75 % frente al placebo,(24) durante 8 y 10 semanas, respectivamente. En estos estudios se encontró que la permetrina al 5 % era superior al placebo en la disminución de las lesiones inflamatorias (pápulas y pústulas), en el eritema y en el conteo de demodex folliculorum; no obstante, fue inferior al metronidazol en la disminución de las pústulas.

En otro estudio comparativo, no se encontraron diferencias entre el metronidazol y la permetrina.(25) Por tanto, hasta el momento los resultados son contradictorios. Por otro lado, hasta donde se conoce no se han reportado estudios que comparen la efectividad de ambos productos combinados. Todo lo anterior motiva que se continúen realizando estudios en el mundo en busca de mejores alternativas terapéuticas.

### 5. Conclusiones

- La respuesta fue satisfactoria en todos los grupos de tratamiento, obteniéndose la mejor respuesta en el grupo C (ambos medicamentos), seguido del grupo B y luego del A.
- Se observó que predominaron las mujeres, fototipo cutáneo III, piel grasas.
- Las reacciones adversas fueron leves y escasas.
- Se recomienda ampliar el número de participantes en la investigación para mejorar la sig-

nificancia estadística de la eficacia del tratamiento de los grupos de comparación.

### Agradecimientos

El presente trabajo de investigación fue realizado en el área de Dermatología del Hospital Fajardo, y sus policlínicos anexos, por lo que extendemos nuestro más profundo agradecimiento por haber hecho posible la realización de este estudio.

### Consideraciones éticas

El presente trabajo de investigación se publica después de haberse verificado la obtención del Permiso por parte del Consejo Científico y Bioético del Hospital Manuel Fajardo para su realización y verificarse la obtención del consentimiento informado de los pacientes involucrados.

### Conflictos de interés

Los autores declaran la ausencia de conflictos de intereses según corresponda.

### Limitaciones de responsabilidad

Nosotros los autores declaramos que todos los puntos de vista expresados en este trabajo son de nuestra entera responsabilidad.

### Fuentes de apoyo

Este trabajo fue realizado con la autofinanciación de los autores.

### Referencias bibliográficas

- 1.Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, Sulk M, Novak P, Schwab V et al. Clinical, Cellular, and Molecular Aspects in the Pathophysiology of Rosacea. Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings (2011) 15, 2-11; doi:10.1038/jidsymp.2011.
- 2.Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Liang M, Odom R. Standard grading system for rosacea: report of national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. Journal of The American Academy of Dermatology. 2004; 50(6): 1-10 <<http://www.osacea.org/grading/gradingssystem.php>>.



3. Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *J Invest Dermatol.* 2007; 127: 2726-2739.
4. Tan J, Blume-Peytavi U, Ortonne JP, Wilhelm K, Marticou L et al. An observational cross-sectional survey of rosacea: clinical associations and progression between subtypes. *Br J Dermatol.* 2013; 169 (3): 555-562.
5. Del Rosso JQ. Advances in Understanding and Managing Rosacea: Part 1 Connecting the Dots Between Pathophysiological Mechanisms and Common Clinical Features of Rosacea with Emphasis on Vascular Changes and Facial Erythema. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012; 5(3):16-25.
6. Plewig G. Rosacea. In: *Dermatology in general medicine.* Edited by Fitzpatrick TB et al. McGraw-Hill. 2013: 721-35.
7. Díaz-Pérez JL. Demodex mites in rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 305 Pt 1:812-3.
8. Aliaga, A. (2004). *Dermatología.* Madrid: Idepsa. Armijo, M. (2001). *Dermatosis eritematosas.* En M. Armijo y F. Camacho, eds., *Dermatología II* (pp. 951-977). Madrid: Grupo Aula Médica S.A. (Orig. 2004).
9. Spoenclin J, Voegel JJ, Jick SS et al. A study on the epidemiology of rosacea in the UK. *Br J Dermatol.* 2012; 167: 598-605.
10. Tan J, Schöfer H, Araviiskaia E et al. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia –The RISE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30: 428-434.
11. Al-Dabagh A, Davis SA, McMichael AJ, Feldman SR. Rosacea in skin of color: not a rare diagnosis. *Dermatol Online J.* 2014; 20 (10): pii: 13030/qt1mv9r0ss.
12. Zip C. An update on the role of topical metronidazole in rosacea. *Skin Therapy Lett.* 2006; 11: 1-4.
13. Van der Linden MM, Van Rappard DC, Daams JG, Sprangers MAG, Spuls PI, De Korte J. Health-related quality of life in patients with cutaneous rosacea: a systematic review. *Acta Derm Venereol.* 2015; 95: 395-400.
14. Molina AL, Londoño A, Escobar SM, Benítez M. Guías clínicas para el tratamiento de la rosácea. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2012; 20: 339-364.
15. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MM, Charland L. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 4: CD003262.
16. Nishimuta K, Ito Y. Effects of metronidazole on models for inflammatory dermatitis in mice. *Arch Dermatol Res.* 2003;294(12):544-51. Epub 2003 Jan 29.
17. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, Roszkiewicz J, Berth-Jones J, Peirone MH et al. Ivermectin Phase III study group. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol.* 2015; 172: 1103-1110.
18. Elewski B, Fleischer A, Pariser D. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel and thalpermethrin in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial. *Arch Dermatol.* 2003; 139:1444-50.
19. Koçak M, Yagli S, Vahapoğlu G, Ekşioğlu M. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. *Dermatology.* 2002; 205: 265-70.
20. Buechner SA. Rosacea: an update. *Dermatology.* 2005; 210: 100-108.
21. Thiboutot D, Thieroff-Ekerdt R, Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: Results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013;48(6):836-45.

22. Stein Gold L , Kircik L, Fowler J et al. Efficacy and safety of ivermectin 1 % cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies . *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 316 – 23.
23. Gabbianelli R , Falcioni ML , Nasuti C et al. Effect of permethrin insecticide on rat polymorphonuclear neutrophils . *Chem Biol Interact.* 2016; 182 ( 2-3 ): 245 – 52.
24. Koçak M , Yağlı S , Vahapoglu G , Eksioğlu M . Permethrin 5 % cream versus metronidazole 0.75 % gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo controlled study . *Dermatology* 2002 ; 205 : 265 – 70.
25. Signore R , Park T . A pilot study of 5 percent permethrin cream versus 0.75 percent metronidazole gel in acne rosacea. *Cutis* 1995 ; 56 : 177 - 79.