



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
México • La Ciudad de la Esperanza



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE FORMACION DE RECURSOS HUMANOS
CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA

EFICACIA DE LA IVERMECTINA 12 MG POR VIA ORAL VS
BENZOATO DE BENCILO TÓPICO EN LA ELIMINACION DE
DEMODEX FOLLICULORUM

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
ESTUDIO COMPARATIVO

PRESENTADO POR: DRA. LYLIAN SALDAÑA RODRIGUEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

DIRECTOR: DR. FERMIN JURADO SANTA CRUZ

DIRECTORA DE TESIS: DRA. MYRNA RODRÍGUEZ ACAR

MÉXICO

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

DEMODECIDOSIS

Definición	4
Epidemiología	4
Patogenia	5
Manifestaciones clínicas	6
Histopatología	7
Diagnóstico Clínico	8
Diagnóstico diferencial	9
Tratamiento	9

CARACTERISTICAS DEL DEMODEX

Historia	10
Características microbiológicas	11
Manifestaciones clínicas	13

IVERMECTINA

Antecedentes	14
Actividad antiparasitaria	15
Propiedades físicas	15
Mecanismo de acción	15
Farmacología	16
Presentación, vía de administración y dosificación	17
Reacciones adversas	17
Toxicidad	18

Contraindicaciones y precauciones	19
---	----

BENZOATO DE BENCILO

Propiedades farmacológicas	20
Indicaciones	21
Contraindicaciones y precauciones	21

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Planteamiento del problema	23
Justificación	23
Hipótesis	24
Objetivos	24
Material y métodos	25
Diseño del estudio	25
Variables	27
Análisis de datos	30
Descripción general del estudio	32
Resultados	34
Conclusiones	45
Comentarios	46
Casos Clínicos	47
Anexos	51
Bibliografía	55

Marco Teórico

DEMODECIDOSIS

La demodicosis o rosácea demodecidósica es una dermatosis facial, eritematopapular o pustulosa, con lesiones puntiformes que en ocasiones se acompañan de descamación fina, telangiectasias y prurito leve; empeora con la exposición a la luz solar y predomina en mujeres en edad media. ¹

Se origina por el incremento en el número de ácaros del género Demodex y se consideran factores predisponentes el no usar jabón, la aplicación de cremas cosméticas oleosas, los glucocorticoides tópicos y la inmunosupresión secundaria a quimioterapia. Este cuadro se ha relacionado o confundido con dermatitis perioral, rosácea granulomatosa y rosácea en el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida la cual en ocasiones se acompaña de blefaritis. ^{2, 3, 4, 5}

EPIDEMIOLOGÍA

En la mayoría de los casos publicados en la literatura se ha observado que es más frecuente en mujeres en edad media, con antecedentes de utilizar cremas oleosas y por la falta de uso de jabón para la limpieza facial. Es poco frecuente en niños en los casos se relaciona con inmunosupresión. ⁴

Existe una fluctuación estacional en la población de Demodex tanto en los animales como en los humanos, presentándose mayor número durante la primavera y el verano. ⁵

PATOGENIA

Se desconoce el mecanismo patogénico por el cual los ácaros de Demodex producen manifestaciones clínicas, por lo que se han postulado varias teorías:⁶

1. Bloqueo mecánico de los folículos pilosebáceos por los ácaros, con el subsecuente desarrollo de hiperqueratinización reactiva e hiperplasia epitelial.
2. Formación de granuloma de cuerpo extraño por reacción inflamatoria al citoesqueleto de los parásitos extrafoliculares localizados en dermis. También se han observado dentro de las glándulas de Meibomio, originando chalazión.
3. Vector para bacterias. Algunos estudios con microscopía electrónica han mostrado que el Demodex folliculorum puede moverse libremente en la superficie de la piel y que un considerable número de ellos contienen bacterias en sus intestinos y en su superficie, que posiblemente actúan en conjunto para producir daño tisular en la piel.
4. Estimulación del sistema inmune humoral y celular por parte del ácaro y sus desechos.

El Demodex se alimenta de sebo y proteínas celulares obtenidas de la destrucción epitelial y glandular a través de sus propias enzimas, esto causa división del epitelio folicular y puede inducir inflamación perifolicular. Si hay 5 o más ácaros en el mismo folículo se desarrolla metaplasia epitelial y distensión folicular, por lo que su presencia se considera patógena en bajo grado.^{7, 8}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Originalmente se describieron dos formas clínicas de infestación por Demodex en humanos: Pitiriasis folliculorum y Rosácea demodecidósica o demodecidosis. Desde entonces a este ácaro se le ha relacionado con entidades clínicas como foliculitis pustular, lesiones pápulo-pustulosas en piel cabelluda y dermatitis perioral. Ha sido implicado como el agente etiológico en algunos casos de resequedad en la piel, de blefaritis seborréica, atrofia dérmica y meibomitis.^{6, 8}

La demodecidosis afecta áreas seboreicas, como frente, mejillas, nariz, pliegues nasogenianos y párpados. Se han publicado localizaciones poco frecuentes como piel cabelluda, pabellones auriculares, tórax anterior y pezones. Puede ser uni o bilateral.

Se caracteriza por la presencia de eritema difuso, pápulas eritematosas y en algunos casos pápulo-pústulas superficiales. (Figura 1)⁸

En los pacientes que cursan con inmunodeficiencia se presentan diversas manifestaciones clínicas como la presencia de pápulas pruriginosas y pústulas en la parte superior del cuello, en el área mandibular, a nivel preauricular, parte superior del tórax y extremidades.^{3, 4}



Foto 1. Paciente con demodecidosis. Se observan pápulas y pústulas sobre una piel eritematosa, con localización unilateral.

Foto: Dra. Lylian Saldaña

HISTOPATOLOGÍA

En una biopsia de piel se observan infundíbulos dilatados con presencia de ácaros e infiltrado linfocítico perivascular superficial; cuando los ácaros salen del folículo ocasionan una importante reacción granulomatosa e incluso necrosis.

El *Demodex folliculorum* se puede observar con mayor facilidad mediante la tinción de rojo congo. Con luz polarizada el ácaro adopta birrefringencia verde parecida al amiloide.⁸

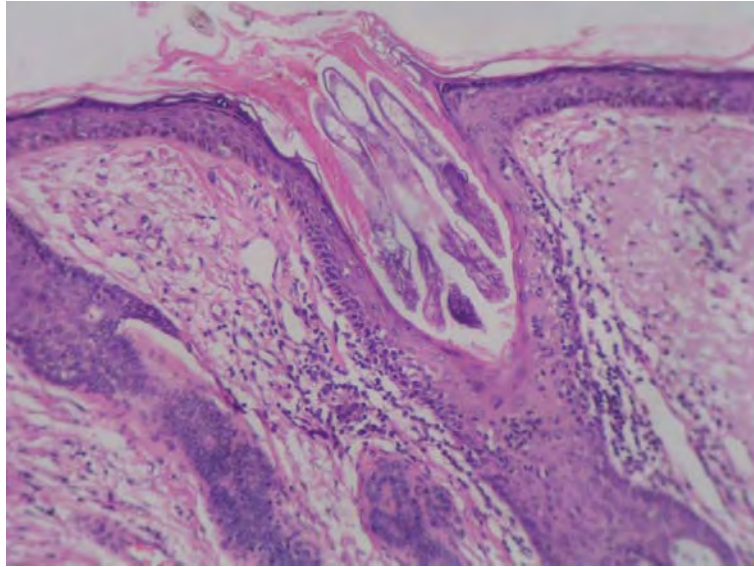


Foto 2. Se observan los demodex a nivel del folículo piloso. 40X.

Foto cortesía de la Dra. Norma Cortés

DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar y saber la densidad de demodex se realiza una biopsia de superficie en la piel, que consiste en colocar una gota de adhesivo de cianoacrilato en un portaobjetos y pegarlo en la superficie cutánea a estudiar, dejar que se seque durante 30 a 40 segundos y retirarlo de manera suave. Se dibuja en el portaobjetos un cuadro de un cm^2 con un marcador a prueba de agua, para así estandarizar la biopsia de superficie. Se colocan dos a tres gotas de aceite de inmersión al portaobjetos y se protege con un cubreobjetos. La pieza es analizada microscópicamente con un aumento de 10x y 100x. El número de ácaros que se encuentren será la densidad de demodex por cm^2 . Si se encuentran más de 5 demodex por centímetro cuadrado la biopsia se considera positiva.^{9, 10, 11}



Foto 3. Materiales necesarios para la toma de una biopsia de superficie

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Clínicamente puede confundirse con lesiones de rosácea, tuberculídes micronodulares de la cara, acné y lupus eritematoso discoide, sin embargo en todas estas patologías se puede identificar la presencia de Demodex Folliculorum no significando enfermedad.

TRATAMIENTO

La eliminación de los ácaros debe realizarse únicamente cuando existe una clara relación de la infestación y la enfermedad.

El tratamiento convencional para dicha infestación suele ser tópico; se han utilizado el benzoato de bencilo, lindano, crotamitón, disulfuro de selenio al 2% o metronidazol al 2%, al 0.75% y 1%, sugiriéndose que los efectos benéficos de éste

en la rosácea están relacionados al efecto antiparasitario contra *Demodex*.^{4, 6, 7, 12, 13, 14}

Los ácaros, sin embargo, pueden sobrevivir aún con altas concentraciones de metronidazol.

Hasta el momento no existe ninguna serie publicada en la que se evalúe la efectividad de la ivermectina en esta enfermedad, ni tampoco ninguna en la que se compare este fármaco contra otros tratamientos. Existe solo una comunicación de un caso descrito en 1999 de un paciente de 32 años con Demodectosis tratado con ivermectina oral, seguido de crema de permetrina tópica, en el cual Forstinger y colaboradores lo describen como altamente efectivo.¹³

CARACTERÍSTICAS DEL DEMODEX

La palabra “Demodex” proviene del griego “demos” que significa grasa y de “carcoma” que significa insecto roedor de madera. Los ácaros del género demodex pertenecen al Phylum *artropoda*, clase arácnida, orden *acari*, familia *demodicoidea* y las especies de interés en el hombre son *Demodex folliculorum longus* y *Demodex folliculorum brevis*.^{8,15}

Historia

Este parásito fue descrito en 1841 por el doctor Jacob Henle, un famoso profesor de anatomía en Zurich, a nivel de un folículo piloso en el oído externo, aunque en ese momento lo clasificó como un gusano. En 1842 Gustavo Simón, un

dermatopatólogo alemán, observó el mismo organismo y lo clasificó como parásito con el nombre de *Acarus folliculorum*. Seis años después publicó un atlas titulado “Enfermedades de la piel explicadas por investigaciones anatomopatológicas” en donde se describe e ilustra con detalle este parásito.^{7,8}

Becker detectó el Demodex en la región ocular en 1875, y en 1878 Majochi encontró al ácaro en un chalazión de un paciente con blefaritis crónica. Las etapas del ciclo evolutivo del parásito fueron descritas por Hirst en 1919.

Erasmus Wilson señaló por primera vez las características del Demodex folliculorum brevis y a partir de esta descripción Akbolotova en 1963, basado en un criterio taxonómico, diferenció dos subespecies: el Demodex folliculorum longus y el Demodex folliculorum brevis.^{15, 16, 17, 18}

Características del Parásito

La familia *Demodicoidea* está formada por ácaros de cutícula dura, vermiformes, en forma de cigarro, con el opistoma estriado transversalmente y con 4 pares de patas cortas que se alojan en los folículos pilosos y en las glándulas sebáceas. Al igual que el resto de los artrópodos de la subclase acarina, *D. folliculorum* presenta un cuerpo fusionado, a nivel del gnathosoma se aprecia una diferenciación del aparato bucal caracterizado por la presencia de un par de quelíceros, un par de pedipalpos y un órgano central o hipostoma. A su vez, el cuerpo se divide en una porción anterior o podosoma, que se corresponde con la región donde se encuentra la base de implantación de los 4 pares de patas, y una porción posterior u opistoma, que en el caso de *Demodex* aparece con una estriación transversal característica.^{10, 15, 16,19, 20}

En las hembras, a nivel de la porción ventral del opistoma se observa el orificio genital y anal, así como la base de inserción de las patas. En los machos, el orificio genital se localiza en el dorso.

Las principales características morfológicas que permiten la identificación de los ácaros del género son su forma elongada, sus 4 pares de patas cortas, a modo de muñones, y la estriación transversal del opistosoma. (Fig. 2).



Foto. 4 *Demodex folliculorum*. Vista de la cara ventral en donde se aprecian sus 4 pares de patas y la estriación transversal. Foto Dra. Lylian Saldaña.

El *D. folliculorum* tiene una longitud media de unos 0.3- 0.4 mm, siendo mayor la hembra que el macho. Además, presenta una extremidad posterior redondeada. Los huevos de *D. folliculorum* poseen una morfología en punta de flecha. Por su parte, *D. brevis* presenta una longitud de unos 150-200 μm , con un extremo posterior puntiagudo. El estadio de huevo presenta una forma ovalada. ^{1, 6, 8, 15, 20,}

Manifestaciones Clínicas

La infestación en el hombre por ácaros del género *Demodex* puede ser asintomática, o bien producir un amplio espectro de manifestaciones clínicas, existiendo una relación directa entre el grado de parasitación y la intensidad de los síntomas. Por ello, para realizar un estudio parasitológico completo es necesario, además de verificar su presencia, llevar a cabo un estudio cuantitativo indicativo del índice de parasitación. El hallazgo de más de 5 ácaros del género *Demodex* por centímetro cuadrado se interpreta como positivo.^{9, 10}

El acaro *Demodex* está implicado en cuadros oculares como conjuntivitis, chalazión y granulomas, produciendo enrojecimiento palpebral, prurito, caída de pestañas y aparición de costras y/o escamas en el párpado.^{2, 18}

La parasitación por *D. folliculorum* también se ha asociado a cuadros cutáneos de rosácea, dermatitis seborreica y demodecidosis, así como a lesiones pápulo-nodulares pruriginosas en pacientes con SIDA. En estos casos las biopsias cutáneas permiten observar la presencia de *D. folliculorum* a nivel de las zonas afectas.^{5, 3, 12, 14, 22}

IVERMECTINA

La ivermectina es un derivado semisintético de la familia de las lactonas macrocíclicas, cuya estructura es similar a los antibióticos macrólidos, pero sin actividad antimicrobiana. Se obtiene a partir de la fermentación del actinomiceto *Streptomyces avermitilis*.^{6,7, 13}

ANTECEDENTES

En 1975 William Campbell, investigador veterinario, trabajando en el Instituto Kitasato del Japón, aisló del actinomiceto *Streptomyces avermitilis* un grupo de lactonas macrocíclicas a las que llamó Avermectinas, con un gran poder insecticida y vermícida utilizadas en animales desde 1977, habiendo sido descubiertas 8 en total hasta hoy: Ivermectina, abamectina, doramectina, moxidectina, emamectina, nemadectina, eprinomectina y selamectina.^{25, 26}

De todas ellas la única utilizada en humanos desde 1981 es la ivermectina principalmente en el tratamiento de la oncocercosis e indicada como el medicamento de elección desde 1988 en el Programa de Control de la Oncocercosis (OCP).^{26,27}

Desde 1992 hasta la actualidad se han realizados varios estudios clínicos acerca del tratamiento de escabiasis en humanos con ivermectina, reportando mejoría en un 70 a 100%.

En 1996 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso exclusivo de la ivermectina para el tratamiento de la oncocercosis y la estrongiloidiasis en humanos.^{26, 27, 28}

En el año 2001 le fue otorgada licencia en Francia para su uso en escabiasis. En este mismo año inicia su uso comercial en México.

ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA

Inicialmente fueron conocidas sus propiedades antiparasitarias en varias infecciones intestinales. Desde hace muchos años se conoce su eficacia contra el *Ascaris lumbricoides* (100%), *Strongyloides stercoralis* (88%), *Trichuris trichiura* (85%), *Enterobius vermicularis* (85%) y *Necator o Ancylostoma duodenale* (22%).

^{25,29}

PROPIEDADES FÍSICAS

La ivermectina es un polvo cristalino, inodoro con un punto de fusión de 155 °C, es insoluble en agua y soluble en metanol y etanol al 95%.²⁹

MECANISMO DE ACCION

Causa inmovilización de los organismos invertebrados provocando una parálisis tónica de la musculatura periférica debido a la hiperpolarización de las células musculares secundaria a la apertura de los canales de cloro mediados por glutamato, que se encuentran en los invertebrados, mientras que en los mamíferos no tiene afinidad por estos receptores.^{7, 9, 12, 26}

En los mamíferos la ivermectina interactúa con el ácido gamma amino butírico (GABA) en las células del Sistema Nervioso Central, pero su afinidad es 100 veces menor que en los invertebrados.^{9, 26}

FARMACOLOGÍA

Tiene un buen índice de absorción por vía oral, después de su administración por esta vía alcanza concentraciones plasmáticas pico de 30 a 46 ng/ml después de 4 a 5 horas, es decir, la concentración máxima de ivermectina en el plasma se logra dentro de las primeras 4 horas en el hombre.^{29, 30}

Existen diferencias notables en cuanto a la vida media plasmática de la ivermectina, los reportes señalan desde 10 a 12 hrs. a 36 hrs. y la vida media de eliminación es de 28 horas.²⁸

El 93% de la ivermectina se une a las proteínas plasmáticas, se metaboliza en el hígado principalmente por la enzima CYP3A4 en 10 metabolitos diferentes. La mayor concentración tisular ocurre en el hígado y tejido adiposo.

El medicamento es altamente lipofílico y esto ocasiona mayor afinidad y retención en las células epidérmicas y se esperaría que la terapia tópica con ivermectina incremente la biodisponibilidad en la piel durante un tiempo suficiente para prevenir el desarrollo de ácaros. Es liposoluble pero no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que las concentraciones en cerebro son mínimas, esto explica los escasos efectos colaterales en el sistema nervioso central y la seguridad de este fármaco en el ser humano.^{28, 29, 30}

La eliminación principal de la ivermectina es por vía biliar y menos del 1% se elimina por la orina.

Se ha reportado resistencia a la ivermectina en animales, pero no se ha documentado en humanos. Los mecanismos de resistencia son a través de la P-glicoproteína, la cual es una proteína transportadora de membrana, o por alteración de los canales de calcio.^{27, 28}

PRESENTACIÓN, VIA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIFICACIÓN

En México, la ivermectina esta disponible en tabletas de 6 mg, con el nombre comercial de Ivexterm, laboratorios ICN.



Foto 5. Presentación comercial de la ivermectina

La dosis es de 150 a 200 mcg/Kg de peso. (Tabla 1)²⁷

PESO (Kg)	DOSIS
15 a 20	½ tableta
21 a 40	1 tableta
41 a 60	1 ½ tableta
> 60	2 tabletas
1 tableta = 6 mg = 600 mcg	

Tabla 1. Esquema que ejemplifica la dosificación por kilogramo de peso.

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de la ivermectina se ha comprobado ampliamente, ya que se ha administrado a millones de personas para el control de la oncocercosis y los efectos adversos son raros, leves y pasajeros. La FDA señala como principales efectos secundarios en dosis de 200 mcg/Kg a la diarrea, náusea, vértigo, prurito, erupción cutánea, cefalea, vómito, hipotensión, dolor abdominal, mialgias y artralgias, los cuales son leves o moderados y se resuelven fácilmente con la administración de ácido acetil salicílico y antihistamínicos, el prurito disminuye en los 3 primeros días en la mayoría de los casos.²⁶

El efecto adverso más severo es la presentación de un cuadro parecido a la reacción tipo Mazzoti o eosinofilia en pacientes en tratamiento por Oncocercosis, debido al desarrollo de una reacción alérgica provocada por la muerte de un gran número de microfiliarias; las molestias incluyen erupción cutánea, prurito, edema, mareo, fiebre, cefalea, reacciones oculares e hipotensión.²⁶

El medicamento es bien tolerado y no es necesario hacer un monitoreo especial o solicitar pruebas sanguíneas. Ocasionalmente se ha presentado eosinofilia y prolongación del tiempo de protrombina aunque no se reportan complicaciones por sangrado en los pacientes, se sugiere que existe una interferencia con el metabolismo de la vitamina K, aplanamiento de la onda T y prolongación del PR en el electrocardiograma.^{26, 27}

Se han publicado casos de encefalopatía en pacientes con Loa loa tras la administración de ivermectina, posiblemente debido a la formación de

microembolias formadas por las microfiliarias en los vasos cerebrales, así como hemorragias en la conjuntiva palpebral.²⁶

TOXICIDAD

La toxicidad de la ivermectina está relacionada directamente con la dosis administrada; se ha observado en ratones una mortalidad significativa después de dosis de 25 a 50 mcg/Kg de peso, los perros son particularmente susceptibles a esta acción tóxica. Los signos de toxicidad del sistema nervioso central incluyen letargo, ataxia, midriasis, temblor, vómito, estupor, coma y muerte. No existe un antídoto específico para la toxicidad por ivermectina, posterior a la exposición inicial se recomienda el uso de carbón activado posteriormente el cuidado es puramente sintomático, se ha propuesto al prixicam como antídoto específico así como inhibidores de la acetilcolinesterasa como fisostigmina.²⁶

CONTRAINDICACIONES

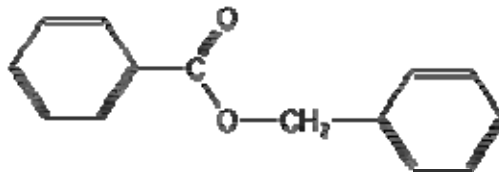
Sensibilización alérgica, afección del sistema nervioso central que pueda favorecer la penetración de ivermectina en su interior, por ejemplo meningitis, aunque no se ha reportado teratogenicidad, no se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia.

BENZOATO DE BENCILO

Es un éster simple del ácido benzoico y constituye el principio activo del bálsamo del Perú, obtenido de la corteza del *Myroxylon perei* utilizado en la antigüedad para el tratamiento de la escabiasis. Se encuentra en forma natural en algunas resinas balsámicas, casi no es soluble en agua ni en glicerina, se puede mezclar con alcohol, cloroformo y éter.³⁰

Es un líquido oleoso, ligeramente aromático, con sabor penetrante, incoloro, que se funde a los 21°C y tiene su punto de ebullición a los 324°C, su densidad es de 1.118.^{6, 29, 30, 31}

Su fórmula es C₁₄ H₁₂ O₂



Se obtiene por la esterificación del alcohol bencílico y el ácido benzoico. Tiene propiedades antiespasmódicas para producir relajación de la fibra muscular intestinal, vascular, de conductos biliares uretral, pero no se utiliza con estos propósitos. No se ha encontrado evidencia de que sea absorbido a través de la piel en cantidad suficiente para producir toxicidad sistémica en el hombre, sin embargo se han descrito trastornos mortales cuando se usa en animales de laboratorio.³⁰

INDICACIONES

El benzoato de bencilo constituye un tratamiento alternativo en la escabiasis. Se emplea aplicándose en todo el cuerpo, evitando cara y cuello, no importando donde se encuentren las lesiones, al día siguiente se sugiere bañarse y cambiar de ropa y si es necesario se repite el tratamiento después de 5 días. Para la pediculosis de piel cabelluda y pubis se emplea la emulsión de benzoato de bencilo aplicada por la noche, con aseo al siguiente día, siendo suficiente una sola aplicación.³¹

En demodécidosis, se han realizado estudios en los que se obtuvo una erradicación del parásito de 98.3% del número inicial de ácaros en los pacientes.⁶

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

No debe de aplicarse en casos de hipersensibilidad a la fórmula, ya que puede desencadenar una dermatitis por contacto. Durante su aplicación debe evitarse el contacto con los ojos y el meato uretral.

Su empleo esta contraindicado cuando en la piel se presentan quemaduras, abrasiones extensas, inflamación e/o irritación.

En su administración durante el embarazo y la lactancia no se han reportado efectos en el período embrionario y durante la lactancia.⁶

PROCOLO DE ESTUDIO

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las terapias convencionales para eliminar al *Demodex folliculorum* incluyen metronidazol, permetrina, crotamitón, lindano, benzoato de bencilo y ungüentos con azufre. Este tipo de tratamientos pueden causar irritación excesiva y desencadenar una dermatitis por contacto, por lo que es necesario buscar alternativas que no produzcan efectos adversos significativos y que sean igual de efectivos. La ivermectina es un antiparasitario que produce parálisis tónica de la musculatura de los invertebrados; ha sido utilizada con buenos resultados para el tratamiento de algunas parasitosis cutáneas. En México ya se cuenta con ivermectina y debido a su práctica administración por vía oral, se evitarían los posibles efectos adversos de los tratamientos tópicos, por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Es más efectiva la ivermectina con una dosis única de 12 mg por vía oral que el benzoato de bencilo en la eliminación del *Demodex folliculorum*?

JUSTIFICACIÓN

Se ha utilizado la ivermectina en el tratamiento de escabiasis, pediculosis y larva migrans con buenos resultados. El *Demodex folliculorum* es un parásito de la piel que es susceptible de ser eliminado con dicho fármaco. Por vía oral ha sido utilizada con buenos resultados. Es necesario que el dermatólogo establezca si es útil el uso de la ivermectina por vía oral en una dosis única de 12mg para la erradicación efectiva del *Demodex folliculorum* en los casos recidivantes, con el fin de ofrecer al paciente un tratamiento rápido, efectivo y sin efectos adversos importantes, lo que reduciría el tiempo de incapacidad y el costo del mismo.

HIPOTESIS

HIPOTESIS VERDADERA

La ivermectina con una dosis única de 12mg vía oral es más efectiva que el benzoato de bencilo para erradicar el *Demodex folliculorum*.

HIPOTESIS NULA

La ivermectina con una dosis única de 12 mg por vía oral, no es más efectiva para la erradicación del *Demodex folliculorum* que el benzoato de bencilo.

OBJETIVOS

GENERALES

1. Comparar el efecto acaricida y la tolerabilidad de la ivermectina y el benzoato de bencilo en pacientes con diagnóstico de Demodectosis.

ESPECIFICOS

1. Evaluar el tiempo de respuesta terapéutico con cada uno de los medicamentos en relación a la densidad de ácaros por centímetro cuadrado en biopsias de superficie seriadas.
2. Evaluar las reacciones o efectos secundarios locales y sistémicos debido al uso de dichos tratamientos.
3. Evaluar la respuesta clínica con cada uno de los fármacos

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

1. LUGAR DONDE SE REALIZARA EL ESTUDIO:

Consulta Externa de Dermatología.

Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”

2. DISEÑO DEL ESTUDIO:

TIPO DE ESTUDIO: Cohorte prospectivo.

GRUPO DE ESTUDIO:

Se estudiaron 30 pacientes de 18 a 50 años de edad, que acudan a consulta externa del Centro Dermatológico Pascua de junio a agosto de 2005 con el diagnóstico de demodécidosis, candidatos a tratamiento con ivermectina por vía oral o con benzoato de bencilo tópico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes de cualquier sexo.
2. Pacientes de primera vez o subsecuentes.
3. Pacientes con diagnóstico clínico de Demodécidosis
4. Pacientes sin tratamiento previo en los últimos 30 días
5. Biopsia de superficie que demuestre la presencia de Demodex folliculorum mayor a 5 ácaros por centímetro cuadrado
6. Que hayan firmado la carta de consentimiento informado para participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Contraindicación médica para el uso de ivermectina.
2. Pacientes que hayan utilizado algún tratamiento en los últimos 30 días
3. Pacientes con biopsia de superficie negativa (< de 5 ácaros por cm²)
4. Pacientes con enfermedades sistémicas cuyo tratamiento pueda modificar el comportamiento de la dermatosis.
5. Mujeres embarazadas o en período de lactancia.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes que no deseen participar en el estudio.
2. Pacientes que no acudan a sus citas de control

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra fue calculado con la siguiente fórmula:

$$N = \left| \frac{(Z_{\alpha/2}) (\sigma)}{e} \right|^2$$

$$N = \left| \frac{(1.96) (23)}{9} \right|^2$$

$$N = 25 + 20\% \text{ (corregido)}$$

$$N = 30 \text{ pacientes en total}$$

ALEATORIZACION

Se incluyeron en el estudio los casos que cumplieron los criterios de selección. Se asignó en forma aleatoria el tratamiento a seguir con benzoato de bencilo o con ivermectina.

VARIABLES

VARIABLES UNIVERSALES:

SEXO

Definición Conceptual

Condición orgánica que distingue al macho de la hembra.

Definición Operacional

Se clasificará a los pacientes de acuerdo a su fenotipo

Escala de medición Nominal dicotómica

Unidad de medición Masculino/Femenino

EDAD

Definición Conceptual

Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento.

Definición Operacional

Se tomará la edad como los años cumplidos a la fecha del inicio del estudio.

Escala de medición Razón discontinua

Unidad de medición: Mayores de 18 años

VARIABLES INDEPENDIENTES:

EXTENSION INICIAL DE LESIONES

Definición Conceptual

Espacio que ocupan las lesiones en la piel del paciente al inicio del estudio.

Definición Operacional

De acuerdo a la valoración clínica inicial, se registraran las lesiones que presente el paciente al inicio del estudio y se tomará un control fotográfico inicial y final.

Escala de medición De razón, continua.

Unidad de medición Centímetros cuadrados.

NUMERO DE DEMODEX

Definición Conceptual

Cantidad de demodex folliculorum por centímetro cuadrado que se encuentren en la biopsia de superficie.

Definición Operacional

Se contarán los parásitos que presente el paciente en la biopsia de superficie al inicio y final del estudio.

Escala de medición De razón, discontinua.

Unidad de medición 1-100

VARIABLES DE RESULTADO:

PORCENTAJE DE CURACION

Definición conceptual

Porcentaje obtenido al final de tratamiento de la reducción o erradicación del *Demodex folliculorum*

Definición operacional: Se calculará la disminución del número de las lesiones como porcentaje del número inicial de las mismas.

Escala de medición: De razón, continúa.

Unidad de medición: +/- 1-100%

EVENTOS ADVERSOS

Definición Conceptual

Acontecimiento desfavorable que ocurre posterior al uso de un medicamento o sustancia.

Definición Operacional

Se consignará en el cuestionario si los pacientes presentaron algunos de los siguientes efectos adversos: prurito, irritación en el sitio de aplicación, resequedad, ulceración, urticaria u otro evento que refiera el paciente.

Escala de medición Nominal, categórica.

Unidad de medición Prurito, irritación, resequedad, ulceración, urticaria, otros, ninguno.

Tabla de Variables a evaluar.

VARIABLE	CATEGORIA
SEXO	Masculino
	Femenino
TOPOGRAFÍA	Mejillas
	Frente y Mejillas
	Frente, Mejillas y Mentón
	Frente
TRATAMIENTOS PREVIOS	Ninguno
	Retinoides
	Esteroides tópicos
	Metronidazol
	Tetraciclina
	Peróxido de Benzoilo
	Crema
	Otros
EFECTOS ADVERSOS	Prurito
	Ardor
	Resequedad
	Otros
VARIABLES CUANTITATIVAS	
Edad (años)	
Tiempo de evolución (meses)	
No. Demodex al inicio	
No. Demodex al final	

ANÁLISIS DE DATOS:

- **Forma de captura y validación de la información en la captura:**
 - Formato de captura de datos.
 - Paquete estadístico SPSS versión 11 para Windows.

- **Forma en que se describirán los datos:**
 - Tablas y gráficas.

- **Pruebas estadísticas:**

- Se utilizarán medidas de dispersión y tendencia central para variables cuantitativas y medidas de resumen y frecuencias para variables cualitativas.
- Se compararán las variables cualitativas antes y después del tratamiento con la prueba X^2 pareada para las variables con distribución normal.

- **Presentación de tablas de salida:**

Tablas de contingencia y gráficos de barras

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se eligió una muestra de 30 pacientes durante el período de junio a agosto de 2005, que cumplieran con los criterios de selección y quienes dieron su consentimiento informado para la realización del estudio. Se registró la topografía y el número de Demodex que habrá en las lesiones al inicio del estudio mediante biopsia de superficie y se tomó un control fotográfico basal.

El grupo se dividió en 2 de manera aleatoria y al primero se le indicó la toma de 12 mg de ivermectina en dosis única y al segundo la aplicación tópica diaria por las noches de benzoato de bencilo. Se realizaron evaluaciones clínicas y mediante la aplicación de cuestionarios en las semanas 2 y 4 posterior al tratamiento en busca de tolerancia o eventos adversos de los medicamentos para evaluar la mejoría clínica. Se obtuvo el porcentaje de curación de las lesiones de acuerdo al resultado de las biopsias de superficie que se tomaran a los 15 y 30 días posteriores al tratamiento, desaparición de las lesiones, disminución de su número y extensión y se comparó con las pruebas estadísticas en busca de diferencias significativas.

FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ETICOS

De acuerdo con los requerimientos normativos institucionales, el protocolo fué revisado y aprobado por el Comité de Ética Local o Comité de Investigación Local. Todos los pacientes que participaron en el estudio firmaron su hoja de Consentimiento Informado.

RECURSOS

RECURSOS HUMANOS:

Investigadores del proyecto.

RECURSOS MATERIALES:

Ivermectina tab. 6mg

Benzoato de bencilo al 25%

Cámara fotográfica

Computadora

Papelería

Equipo de biopsia de superficie

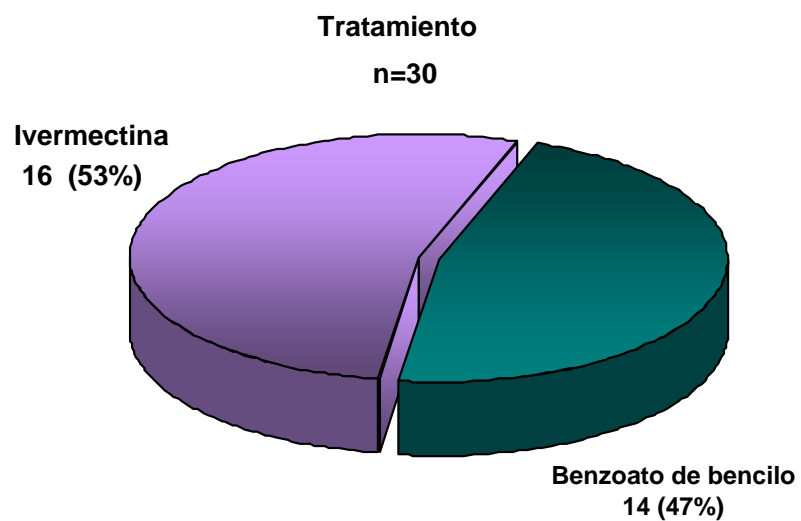
DIFUSIÓN DE RESULTADOS

Presentación en Congresos Nacionales e Internacionales y publicación en una revista especializada.

Resultados

Resultados:

1. Se estudiaron 30 pacientes asignados en forma aleatoria; 14 pacientes fueron tratados con benzoato de bencilo tópico durante 10 noches continuas y 16 con ivermectina 12 mg por vía oral, dosis única. (Gráfica 1)



Fuente: Consulta externa del CDP

Gráfica 1.- Pacientes incluidos en el estudio.

Características clínicas y epidemiológicas

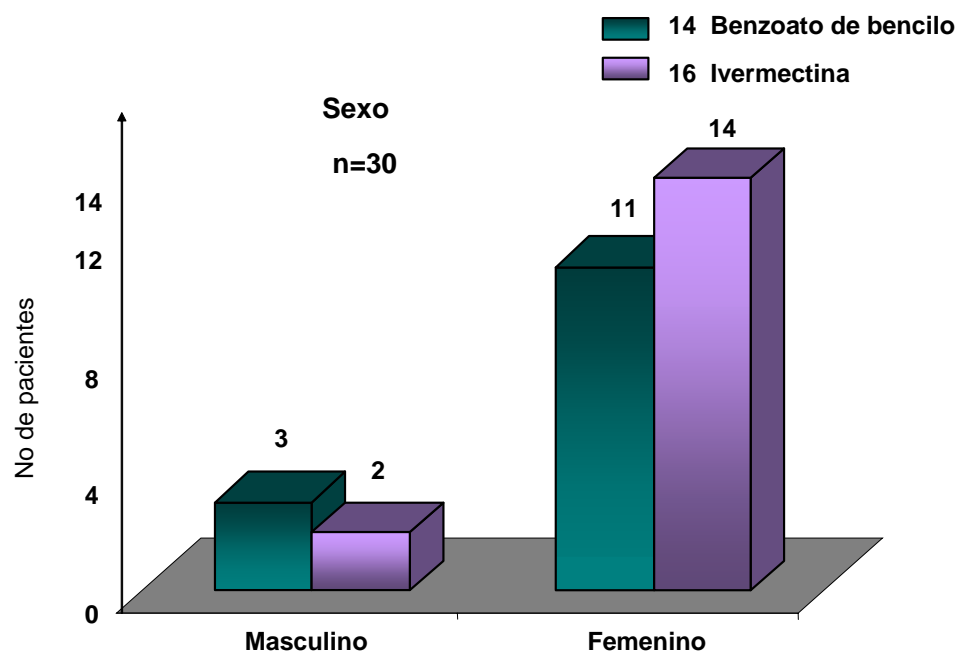
Sexo

- Se incluyeron 30 pacientes de los cuales 5 (16.7%) eran hombres y 25 (83.3%) eran mujeres. (Gráfica 2, Tabla 1)

Tabla 1. Distribución de acuerdo al sexo

Sexo*	Benzoato de bencilo	Ivermectina	Total	%
Masculino	3	2	5	16.7%
Femenino	11	14	25	83.3%
Total	14	16	30	100.0%

* (χ^2) $p=0.433$



Fuente: Consulta externa del CDP

Gráfica 2. Comparación de pacientes en cuanto a sexo y por grupo de tratamiento

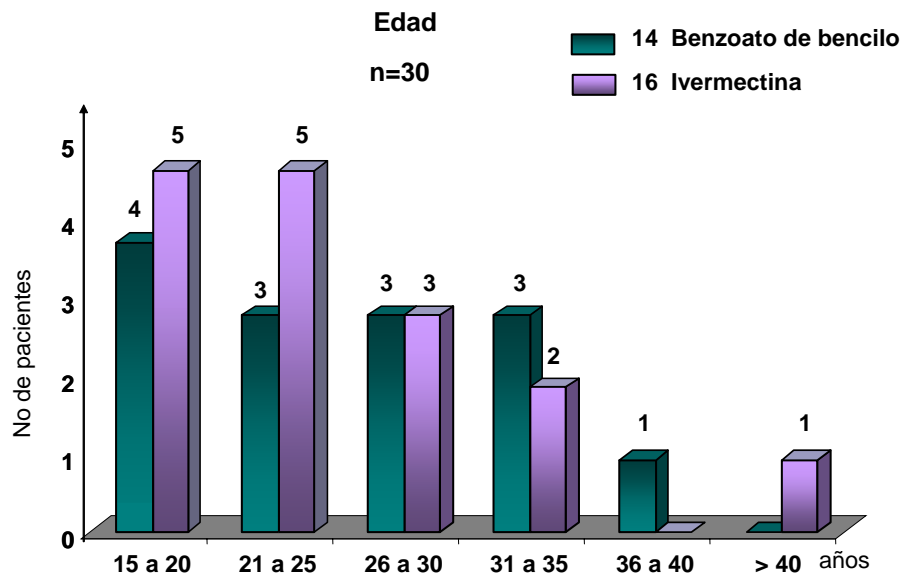
Edad

3. El intervalo de edad fluctuó entre los 18 a los 42 años, con una media de 25 ± 6.56 años. (Tabla 2) (Grafica 3)

Tabla 2. Distribución de acuerdo a la edad y por grupo de tratamiento.

Edad *	Benzoato de bencilo	Ivermectina	Total	%
15 a 20	4	5	9	30.0%
21 a 25	3	5	8	26.7%
26 a 30	3	3	6	20.0%
31 a 35	3	1	4	16.7%
36 a 40	1	1	2	3.3%
> 40	1	0	1	3.3%
Total	14	16	30	100.0%
Mínimo	18	19		
Máximo	42	40		
Promedio	25.7	24.4		

* T student $p=0.585$



Fuente: Consulta externa del CDP

Grafica 3. Comparación entre los grupos de estudio por edades y por grupo de tratamiento.

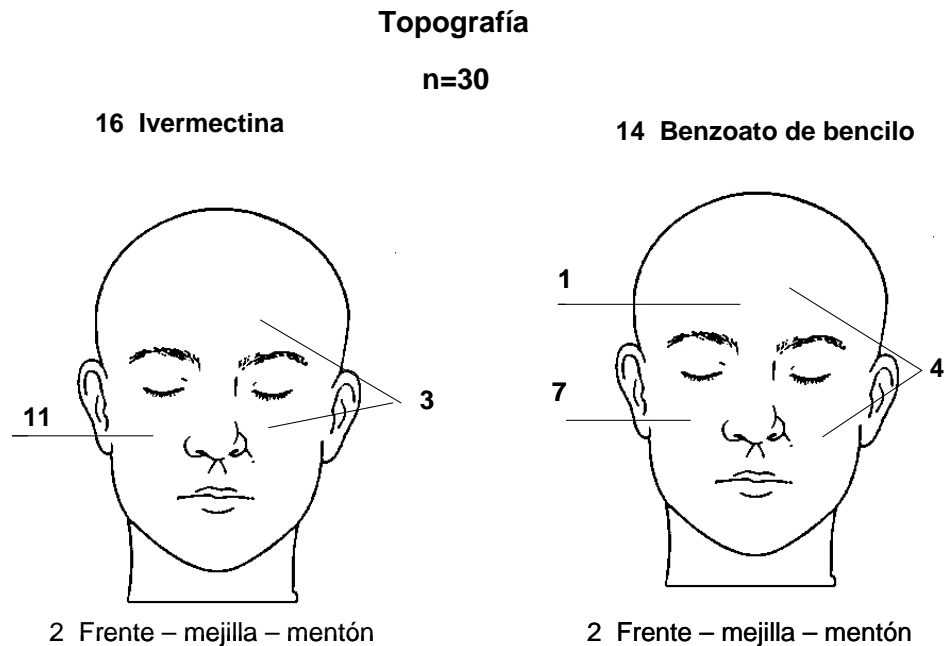
Topografía

4. La topografía más común en ambos grupos fueron las mejillas en 60%, frente y mejillas en el 23%, frente, mejillas y mentón en 13% y solo en la frente en el 3%. (Tabla 3, Figura 1, Gráfica 4)

Tabla 3. Distribución de acuerdo a la topografía

Topografía *	Benzoato de bencilo	Ivermectina	Total	%
Mejillas	7	11	18	60%
Frente	1	0	1	3%
Frente, mejillas	4	3	7	23%
Frente, mejillas, mentón	2	2	4	13%
Total	14	16	30	100%

* (χ^2) $p=0.592$



Fuente: Consulta externa del CDP

Figura 1. Comparación de topografía entre grupos.

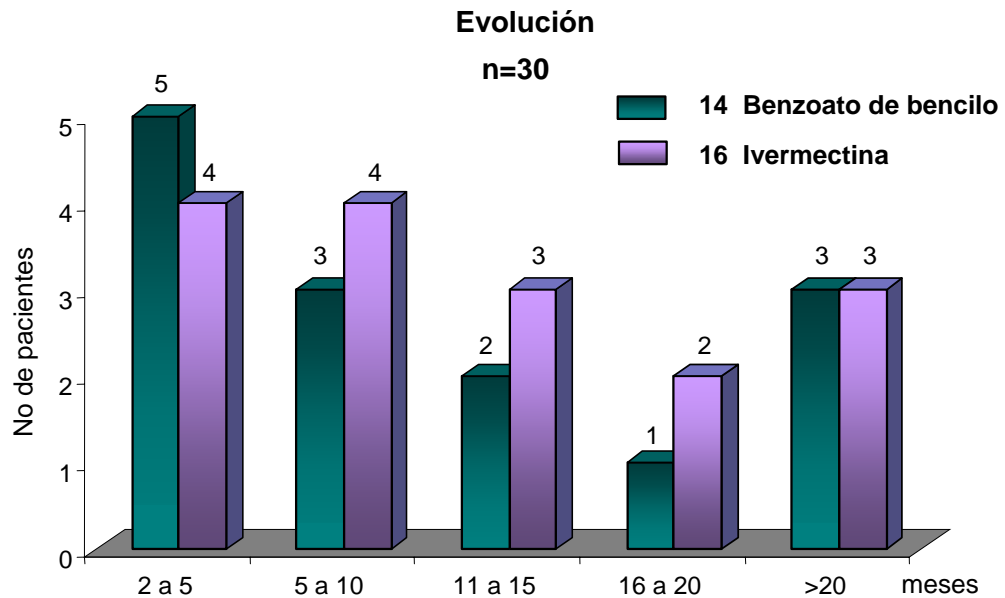
Tiempo de evolución

5. El 53.3% de los pacientes tenía un tiempo de evolución menor a un año, el 26.7% de 1 a 2 años y el 20% mayor a 2 años. (Tabla 4, Grafica 4)

Tabla 4. Distribución de acuerdo al tiempo de evolución

Evolución*	Benzoato de bencilo	Ivermectina	Total	%
2 a 5 meses	5	4	9	30.0%
5 a 10	3	4	7	23.3%
11 a 15	2	3	5	16.7%
16 a 20	1	2	3	10.0%
>20	3	3	6	20.0%
Total	14	16	30	100.0%

*T student $p=0.877$



Fuente: Consulta externa del CDP

Grafica 4. Comparación de tiempo de evolución entre grupos.

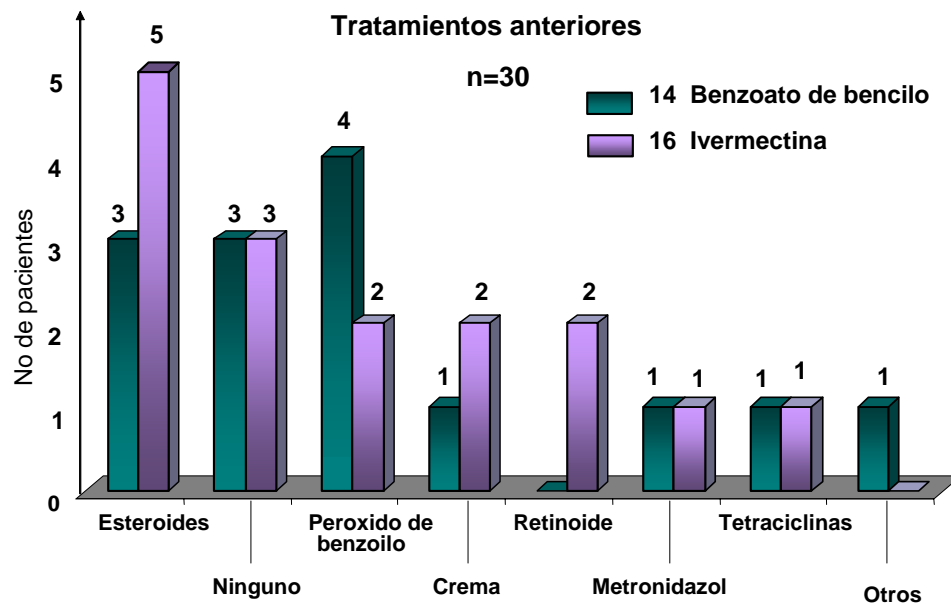
Tratamientos anteriores

6. Los tratamientos previos más utilizados fueron: esteroides en un 27.7% de los pacientes, peróxido de benzoilo 20%, ningún tratamiento 20%, cremas emolientes 10%, retinoides, metronidazol y tetraciclinas en el 6.7% cada una, y otros tratamientos en solo el 3.3%. (Tabla 5, Gráfica 5)

Tabla 5. Tratamientos anteriores

Tx previos	Benzoato de bencilo	Ivermectina	Total	%
Esteroides	3	5	8	26.7%
Ninguno	3	3	6	20.0%
Peroxido de benzoilo	4	2	6	20.0%
Crema	1	2	3	10.0%
Retinoide	0	2	2	6.7%
Metronidazol	1	1	2	6.7%
Tetraciclinas	1	1	2	6.7%
Otros	1	0	1	3.3%
Total	14	16	30	100.0%

(χ^2) p=0.734



Fuente: Consulta externa del CDP

Gráfica 5. Tratamientos utilizados, comparación entre ambos grupos

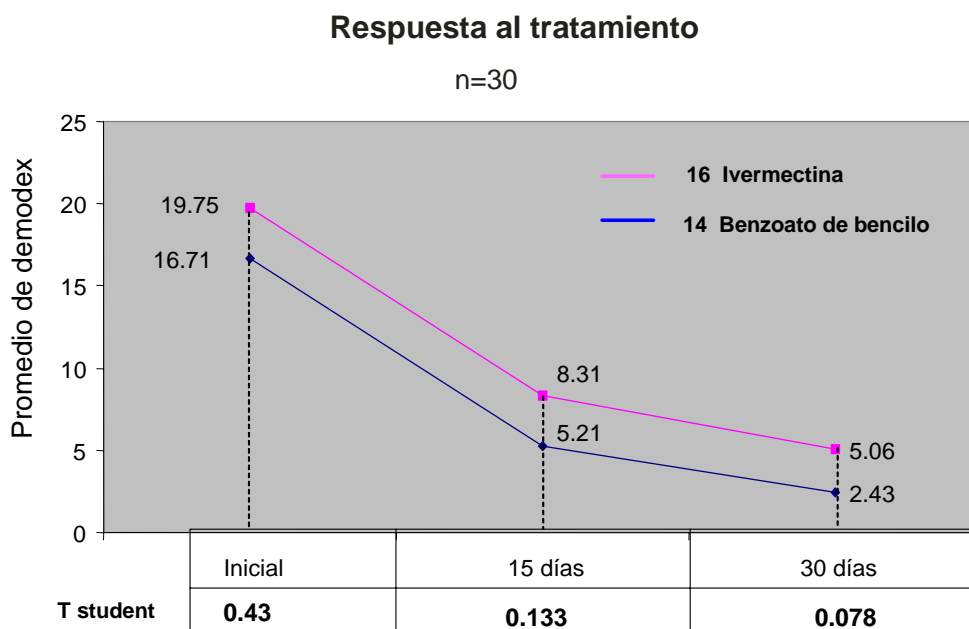
Respuesta al tratamiento

7. Se analizaron los resultados del número de demodex por grupo de tratamiento al inicio, a los 15 días y al mes de tratamiento y se encontró una disminución mayor del número de demodex en el grupo tratado con benzoato de bencilo desde los primeros 15 días de tratamiento lo cual resultó en diferencias estadísticamente significativas.(Tabla 6, Grafica 6)

Tabla 6. Comparación entre grupos durante el tratamiento

Tratamiento	Inicial		15 días		30 días	
	BB	I	BB	I	BB	I
Mínimo	6	8	0	0	0	0
Máximo	40	40	12	21	7	16
Promedio	16.71	19.75	5.21	8.31	2.43	5.06
Ds	10.57	10.32	4.12	6.43	2.79	4.71
Varianza	111.76	106.47	16.95	41.3	7.8	22.2

BB.- Benzoato de Bencilo, I.- Ivermectina



Fuente: Consulta externa del CDP

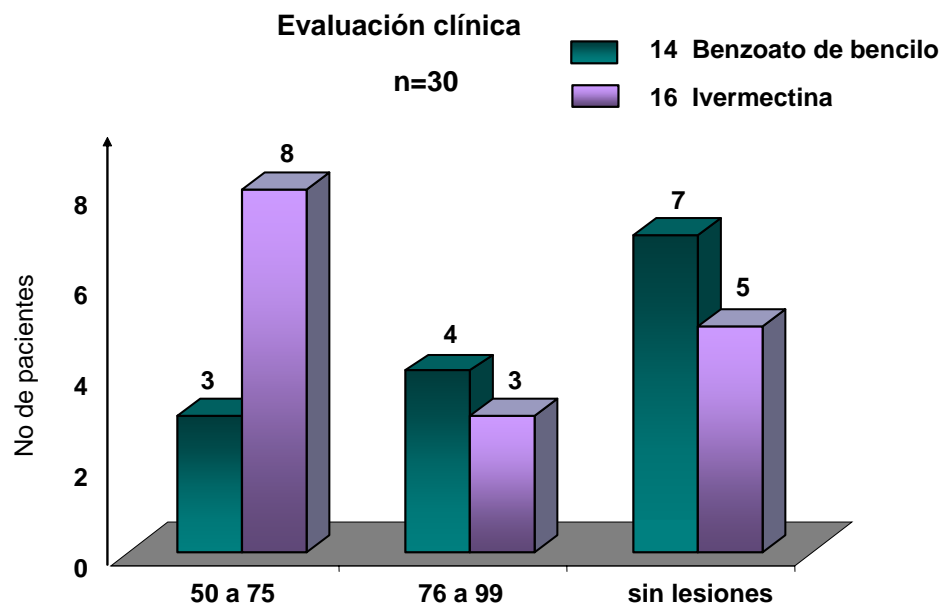
Gráfica 6. Resultado del número de demodex durante el tratamiento

Evaluación clínica

8. El 50% de los pacientes que fueron tratados con benzoato de bencilo obtuvieron mejoría clínica en contraste con el grupo de ivermectina que obtuvieron 31%. (Tabla 7, Grafica 7)

Tabla 7. Evaluación clínica de acuerdo al número de lesiones

Mejoría	Benzoato de bencilo	Ivermectina	Casos	%
50 a 75 lesiones	3	8	11	37%
76 a 99 lesiones	4	3	7	23%
sin lesiones	7	5	12	40%
Total	14	16	30	100%

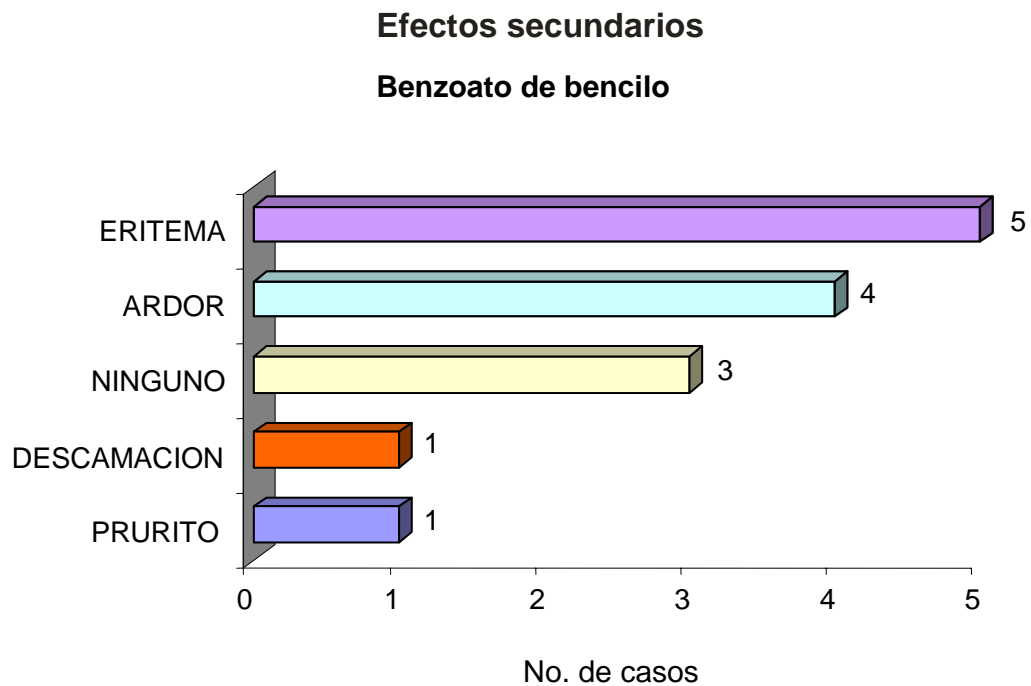


Fuente: Consulta externa del CDP

Grafica 7. Comparación del número de demodex entre ambos grupos de tratamiento.

Efectos adversos

9. En cuanto a los efectos adversos del tratamiento, estos no se presentaron en el grupo de Ivermectina, mientras que en el grupo tratado con Benzoato de bencilo se presentaron: eritema en 16.7%, ardor en 13%, prurito y descamación en 3.3% cada uno lo cual equivale a una $p < 0.001$. (Grafico 8).



Fuente: Consulta externa del CDP

Grafico 8. Efectos adversos con el uso de Benzoato de Bencilo tópico.

Evaluación estadística

Para contrastar la hipótesis establecida se utilizó la prueba T de Student de medidas repetidas inter-grupos bajo las siguientes consideraciones:

- **Ha.**-La efectividad de la ivermectina a dosis única de 12mg vía oral al final del tratamiento es mayor que el benzoato de bencilo para eliminar el *Demodex folliculorum*.
- Los grupos son independientes
- Se comparó el promedio por grupo de *Demodex folliculorum* observado al inicio, a los 15 y 30 días.
- Se consideró una probabilidad de error no mayor al 5%

T student	Inicial		15 días		30 días	
Tratamiento	BB	I	BB	I	BB	I
Promedio	16.71	19.75	5.21	8.31	2.43	5.06
P	0.43		0.133		0.078	

BB.- Benzoato de Bencilo, I.- Ivermectina

De acuerdo a los resultados anteriores rechazamos la hipótesis H_a y concluimos que no existe diferencia estadística significativa entre ambos grupos.

CONCLUSIONES

A partir de los objetivos planteados y de acuerdo a los resultados obtenidos llegamos a las siguientes conclusiones:

1. En el grupo de pacientes estudiados se presentó con mayor frecuencia en el sexo femenino en un 83% comparado con un 17% para el sexo masculino.
2. La edad promedio en la que se presenta la demodex es en la tercera y cuarta década de la vida, nuestro estudio coincide con lo reportado en la literatura obteniendo una edad promedio de 25 ± 6.56 .
3. La localización más frecuente observada fue mejillas en un 59.4 % de los pacientes estudiados
4. El tiempo promedio de evolución de los pacientes estudiados fue de 12.54 años.
5. El efecto acaricida obtenido con el benzoato se comprobó con una disminución de la densidad de ácaros y se alcanzaron valores normales en todos los pacientes al cumplir las 4 semanas posteriores al tratamiento.
6. Los pacientes tratados con ivermectina obtuvieron una disminución en el número de demodex, sin embargo no se eliminaron ni llegaron a valores normales en ningún momento durante el tratamiento.
7. Los efectos secundarios por el tratamiento tópico con benzoato de bencilo fueron los esperados, siendo los mas frecuentes el eritema y el ardor.
8. No se observó ningún efecto secundario para el grupo de pacientes tratados con ivermectina.
9. El benzoato de bencilo continua siendo el medicamento con mayor actividad acaricida no pudiéndose demostrar este efecto con la ivermectina por vía oral.

COMENTARIO

En el presente estudio se demostró que el benzoato de bencilo es mejor acaricida que la ivermectina al obtener la eliminación y disminución de la densidad de ácaros por centímetro cuadrado en el tiempo establecido de 4 semanas.

La eliminación del demodex folliculorum se observó a la cuarta semana en los pacientes tratados con benzoato de bencilo, aunque refirieron ardor importante como principal efecto secundario.

La ivermectina redujo el número de parásitos de forma importante, sin embargo ninguno de los pacientes obtuvo valores normales en las biopsias de superficie de piel; sin embargo si se observó mejoría clínica y los pacientes no manifestaron ningún efecto secundario.

Estos resultados nos dan la pauta para sugerir que sería adecuada la combinación de la ivermectina con un tratamiento tópico con el fin de eliminar el número de demodex en un tiempo mas corto y así evitar o disminuir los efectos secundarios que generalmente se presentan al utilizar por tiempo prolongado los acaricidas tópicos.

CASOS CLINICOS

Tratamiento con ivermectina

Caso 1



Paciente del sexo femenino de 24 años con poca respuesta a tratamiento oral.

Caso 2



Paciente del sexo masculino de 33 años con disminución de las lesiones y manchas residuales

Caso 3



Paciente del sexo femenino de 19 años con una respuesta excelente a la ivermectina.

Caso 4



Paciente del sexo femenino de 27 años con disminución en el número de demodex en la biopsia de superficie pero con poca modificación clínica

Casos tratados con Benzoato de bencilo

Caso 1



Paciente del sexo femenino de 25 años con una respuesta excelente al tratamiento, solamente con manchas residuales.

Caso 2



Paciente femenina de 36 años que manifestó ardor, descamación y prurito con el tratamiento y obtuvo disminución del número de demodex en la biopsia de superficie.

Caso 3



Paciente del sexo femenino de 40 años la cual presentó eritema con el tratamiento y se verificó eliminación del parásito en la biopsia de superficie al final del estudio.

Caso 4



Paciente del sexo femenino de 62 años sin mejoría clínica sin embargo se encontró negativa la biopsia de superficie posterior al tratamiento.

ANEXOS

CARTA DE INFORMACION Y CONSENTIMIENTO

México, D.F. a ____ de _____ de 2005.

Yo _____

Por medio de la presente, manifiesto:

Que tengo conocimiento respecto a la naturaleza crónica e impredecible de mi enfermedad _____, la cual en la mayoría de las ocasiones requiere de tratamiento prolongado con posibilidad de recidivas.

Que se me ha informado sobre el protocolo de estudio que se lleva a cabo para su tratamiento, el cual consiste la aplicación o toma según sea el caso de benzoato de bencilo al 25 % por 10 noches continuas o ivermectina 12mg por vía oral dosis única , durante la realización del estudio

Manifiesto asimismo, bajo protesta de decir verdad, que actualmente no me encuentro embarazada, comprometiéndome a no embarazarme durante el tratamiento.

Con pleno conocimiento de lo anterior acepto voluntariamente y bajo mi más estricta responsabilidad, participar en el estudio "Eficacia de la ivermectina 12mg por vía oral vs. benzoato de bencilo tópico en la eliminación de Demodex Folliculorum". Entiendo que del presente estudio se derivarán beneficios al ampliar los conocimientos sobre el medicamento en cuestión y deslindo de cualquier tipo de responsabilidad a la Dra. Lylian Saldaña Rodríguez, por el tratamiento a realizarme.

Así mismo es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento en que yo así lo desee, y de solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en dicho estudio. En caso de que decida retirarme, la atención que como paciente recibo en esta Institución no se verá afectada.

Firma de quien autoriza el Tratamiento

Firma de un testigo

FORMATO DE CAPTURA DE DATOS

No. DE PACIENTE _____

NOMBRE _____

EDAD _____

No. DE EXPEDIENTE _____

DIRECCION Y TELEFONO: _____

OCUPACION _____

DIAGNOSTICO _____

FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO _____

TIPO DE TRATAMIENTO: Ivermectina Benzoato de Bencilo

VALORACION INICIAL:

Número de demodex al inicio _____ por cm²

Tratamientos previos _____

Topografía: Frente Mejillas Nariz Mentón

RESULTADOS:

Número de Demodex a los 15 días de tratamiento _____ por cm²

Número de Demodex al final del tratamiento _____ por cm²

Resultado cosmético Muy bueno Bueno Regular Malo

Adherencia al tratamiento Buena Mala

Efectos adversos: Eritema Prurito Descamación Ardor

OBSERVACIONES Y COMENTARIOS

Bibliografía

1. Westermark P. Demodex Folliculorum in human skin. Acta Derm Venereol. 1983; 63:183-184.
2. Roihu T, Kariniemi AL. Demodex mites in acne rosacea J Cutan Pathol.1998; 25(10):550-2.
3. Sahn EE y Sheridan DM. Demodicidosis in a child with leukemia. J Am Acad Dermatol.1992;27: 799-801
4. García MP, Pérez SS, Longo II. Rosacea-like demodicidosis in an immunocompromised child. Pediatric Derm 2003; 20:28-30.
5. Bonnar E, Eustace P, Powell FC. The Demodex mite population in rosacea. J Am Acad Dermatol.1993 Mar; 28(3):443-8.
6. Vences M. Efecto acaricida del azufre octaédrico, tintura de yodo asociado al ácido salicílico y benzoato de bencilo en el tratamiento de la demodicidosis. Tesis de postgrado. Centro Dermatológico Pascua. 2004
7. Jurado F, Gutierrez R. Demodex ¿un acaro saprofito o un patógeno cutáneo? Revisión del tema. Revista Mexicana de dermatología. Dermatol Rev Mex 2002; 46: 121-126
8. Burns D.A. Diseases caused by arthropods and other noxious animals. Rook's Textbook of Dermatology. Blackwell Science 7 ed. 2004;2:33-53
9. Forton F. *Demodex folliculorum* and topical treatment: acaricidal action evaluated by standardized skin surface biopsy. Dr J Dermatol 1998; 138: 461-466.

10. Forton F, Song M. Limitations of standardized skin surface biopsy in measurement of the density of *Demodex folliculorum*. A case report. *Br J Dermatol* 1998; 139:697-700.
11. Gutiérrez VR. La Dermatitis Perioral. Estudio de 22 casos. Tesis de postgrado en Dermatología, Leprología y Micología. 2003
12. Campas. Terapéutica Dermatológica. Revisión de algunos medicamentos empleados con mayor frecuencia. Tesis de postgrado. Centro Dermatológico Pascua 1983.
13. Forstinger C, Kittler H y Binder M. Treatment of rosacea-like demodicidosis with oral ivermectin and topical permethrin cream. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41:775-7.
14. Hoekzema R, Hulsebosch HJ, Bos JD. Demodicidosis or rosacea: what did we treat? *Br J Dermatol*.1995; 133(2):294-9.
15. Fitzpatrick T B et al. *Dermatology in General Medicine*. 5ª edición, ed. McGraw-Hill, 1999; 1:1791, 1443.
16. Arenas. *Dermatología. Atlas, Diagnóstico y Tratamiento*. 2ª edición. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996:21.
17. Baima B, Sticherlin M. Demodicidosis Revisited. *Acta Derm Venereol* 2002; 82:3-6.
18. Norn MS. *Demodex Folliculorum*. Incidence and possible pathogenic role in the human eyelid. *Acta Ophthalmol* 1970;108:1-85
19. Erbagci O. The significance of *Demodex Folliculorum* density in rosacea. *Int J Dermatol*. 1998;37:421-425

20. Pajarre R and Peura R. Scanning Electron Microscopy of Demodex Brevis (Folliculorum). Acta Dermatovener.1997; 57:529-531
21. Aylesworth R, Vance JC. Demodex folliculorum and Demodex brevis in cutaneous biopsies J Am Acad Dermatol 1982; 7:583-9
22. Sengbusch HG, Hauswirth JW. Prevalence of hair follicle mites, Demodex folliculorum and D. brevis (Acari:Demodicidae) in a selected human population in western New York, USA. J Med Entomol 1986; 23:384-8.
23. Forton B, Seys J, Song M. Demodex folliculorum and topical treatment acaricidal action evaluated by standardized skin surface biopsy. Br J Dermatol 1998; 138:461-6.
24. Sarro RA et al. An unusual demodicidosis manifestation in a patient with AIDS. J Am Acad Dermatol. 1998;38:120-121
25. Arenas R, Ruiz-Esmenjaud J, Morales-Chávez C, et al. Ivermectina oral: cinco años de experiencia. Presentación de 34 parasitosis cutáneas: escabiasis, sarna costrosa, larva migrans, gnathostomiasis, pediculosis y demodecidosis.
26. Dourmishev A, Dourmishev L, Schwartz R. Ivermectin: pharmacology and application in dermatology. Int J Dermatol 2005; 44; 981-988.
27. Meinking TL, Taplin D, et al. The treatment of scabies with ivermectin. N Eng J Med 1995; 333: 26-30
28. Baraka OZ, Mahmoud BM, Marschkie CK, et al. Ivermectin distribution in the plasma and tissues of patients infected with onchocerca volvulus. Eur J Clin Pharmacol 1996; 50: 407-410.

29. Rodríguez-Carranza. Farmacología. México: Facultad de Medicina, UNAM, 1988.
30. Bertram-Katzung J. Farmacología Básica y Clínica. 6ª ed. México: El Manual Moderno, 1996.
31. Medina E. Estudio comparativo doble ciego sobre la eficacia y seguridad del crotamiton vs benzoate de bencilo en el tratamiento de la rosacea asociada a demodocidosis. Trabajo de investigación clínico. México DF 2002