



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA

**“DETERMINAR LA DOSIS Y EFICACIA DE ISOTRETINOÍNA A DOSIS
DE 0.3 MG/KG/DÍA VS 0.5 MG/KG/DÍA DURANTE 12 SEMANAS EN
ROSÁCEA PÁPULOPUSTULAR DE MODERADA A SEVERA, EN
PACIENTES DE 18 A 59 AÑOS DE EDAD DEL CENTRO
DERMATOLÓGICO PASCUA EN EL PERIODO 2017-2018”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA PRESENTADO POR
MARÍA JULIA GARZA ZÚÑIGA**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
DERMATOLOGÍA**

**DIRECTOR DE TESIS
DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ
DRA. MARTHA ALEJANDRA MORALES
SÁNCHEZ
DRA. MARÍA LUISA PERALTA PEDRERO**

CIUDAD DE MÉXICO, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

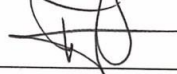
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

"DETERMINAR LA DOSIS Y EFICACIA DE ISOTRETINOÍNA A DOSIS DE 0.3 MG/KG/DÍA VS 0.5 MG/KD/DÍA DURANTE 12 SEMANAS EN ROSÁCEA PÁPULOPUSTULAR DE MODERADA A SEVERA, EN PACIENTES DE 18 A 59 AÑOS DE EDAD DEL CENTRO DERMATOLÓGICO PASCUA EN EL PERIODO 2017-2018"

Autor: Maria Julia Garza Zuñiga

VoBo



Dr. Fermin Jurado Santacruz

Profesor titular del curso en especializacion en Dermatologia

VoBo.



Dr. Federico Miguel Lazcano Ramirez
Director de Educacion e Investigacion



SECRETARIA DE SALUD

SEDESA

CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN

VoBo



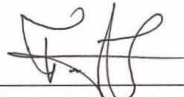
Dra. Martha Alejandra Morales Salnchez
Director de Tesis

VoBo



Dra María Luisa Peralta Pedrero
Director de Tesis

VoBo



Dr Fermin Jurado Santa Cruz
Director de Tesis

Agradecimientos

A mis padres por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, y por la motivación constante que me ha permitido alcanzar mis metas mas deseadas

A mi hermana Mariana por ser el ejemplo de una hermana mayor

A Oscar por su apoyo incondicional, comprensión y sobretodo su amor

A mis maestros, al Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, en especial a la Dra. Martha Alejandra Morales por su apoyo en mis estudios y para la elaboración de esta tesis

ÍNDICE

1. Resumen	
2. Introducción	1
3. Material y métodos.....	26
4. Resultados.....	67
5. Discusión	89
6. Conclusiones	91
8.Recomendaciones.....	92
14. Referencias bibliográficas	93

1. Resumen

Objetivo: Comparar la Isotretinoína vía oral a dosis de 0.3 mg/kg/día vs 0.5 mg/kg/día durante 12 semanas, como tratamiento de la Rosácea

Pápulopustular moderada-severa en pacientes de 18 a 59 años de edad vistos por primera vez en el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” enfocado a la disminución en el número de lesiones inflamatorias

Material y métodos: Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego fase II A doble ciego incluyendo a 72 pacientes.

Los pacientes se dividieron en 2 grupos y se les administró Isotretinoína en dosis de 0.3 mg/kg/día vs 0.5 mg/kg/día con seguimiento cada 4 semanas durante 3 meses .

Resultados: Hubo una diferencia importante en el número de lesiones inflamatorias sin diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos de intervención y obtuvo una diferencia en el DLQI inicial y final significativa entre la visita 1 y 2 en los dos grupos con 7.0(5.3) P 0.02 y 5.8(4.8) p= 0.01 respectivamente

Conclusiones: Existe una gran diferencia tanto en la mejoría de lesiones inflamatorias como en calidad de vida en los 2 grupos de estudio antes y después del tratamiento

Palabras clave: Rosácea, pápulas, pústulas, Isotretinoína

2. Introducción

La rosácea es un padecimiento inflamatorio de la piel, crónico, benigno y frecuente, afecta principalmente a mujeres de mediana edad, en cualquier fototipo, principalmente en fototipos claros. Se caracteriza por eritema transitorio y/o permanente, pápulas, pústulas, telangiectasias, fimas (hiperplasia tisular en forma de placas irregulares) y/o daño ocular, de las cuales depende la clasificación. Aún no se conoce por completo la fisiopatología de la rosácea y sus manifestaciones clínicas pueden ser variables. El diagnóstico es clínico y el tratamiento depende de la presentación clínica, sin embargo, aún no hay ninguno estandarizado.

HISTORIA

Durante el siglo XIX, se realizaron pinturas que distinguían entre acné y rosácea.^m Las primeras descripciones se realizaron en 1950.^j

EPIDEMIOLOGÍA

La rosácea es una dermatosis facial inflamatoria, benigna, crónica y frecuente que afecta principalmente adultos entre la segunda y sexta década de la vida. Tiene predilección por el sexo femenino, a excepción de la rosácea fimatosa la cual afecta más al sexo masculino. Berg y Lidén reportaron una incidencia del 14% en mujeres y del 5% en hombres en Suecia.^q Afecta más frecuentemente a la región centrofacial.^{c, e, f, i, j, n} La prevalencia es variable, dependiendo de la

población estudiada, con mayor predilección por fototipos claros, en Europa y Estados Unidos va del 1% al 20%, y la incidencia aumenta con la edad.^j

ETIOLOGÍA

La etiopatogenia exacta aún no se conoce, se ha postulado la influencia de varios factores, por ejemplo: inflamación crónica, desregulación neurovascular y vasomotora, factores climáticos, degeneración de la matriz dérmica, fibrosis, agentes químicos, sustancias ingeridas, anormalidades en la unidad pilosebácea, factores genéticos, alteración en la respuesta inmune involucrando la activación de la cascada de catelicidinas, la cual actúa en la inmunidad innata así como en la respuesta antimicrobiana de primera línea. Múltiples componentes pueden alterar esta cascada, incluyendo la sobreexpresión de receptores toll-like 2 (los cuales detectan desencadenantes ambientales y activación de catelicidinas por la vía de metaloproteinasas de la matriz), así como aumento en la calicreína 5 que está involucrada en la producción de catelicidina LL-37 la cual induce edema, vasodilatación y angiogénesis. Estos efectos se traducen en eritema, telangiectasias, pápulas y pústulas.^{a,b, e, l, n} Otros mediadores de la respuesta inmunológica como los eicosanoides, citocinas proinflamatorias y leucocitos polimorfonucleares parecen estar involucrados en el componente vascular, inflamatorio y proliferativo de esta enfermedad.^l Los linfocitos T CD4 tipo helper 1 (Th1), macrófagos y mastocitos, son las células inmunes que predominan en esta entidad. En la rosácea pápulo-pustular, la interleucina 8 (IL-8) está sobre expresada lo cual resulta en

un atrapamiento de neutrófilos que clínicamente se traduce en pústulas; en la forma fimatosa, están activados los linfocitos B (a veces también en la rosácea pápulopustular), y todo esto se traduce en que el sistema inmune adaptativo, representado por los linfocitos Th1, se encuentran desde etapas iniciales.ⁿ

Quizá la teoría que más se ha mencionado acerca de la fisiopatogenia es la anomalía inherente en su homeostasis. El eritema es controlado por dos mecanismos vasodilatadores: sustancias humorales y estímulo neural. El hecho de que el eritema se concentre en la cara puede ser explicado porque el flujo sanguíneo basal está incrementado en este sitio y los vasos sanguíneos son más grandes, numerosos y superficiales. La respuesta fisiológica normal a la hipertermia consiste en aumento del flujo sanguíneo de la cara hacia el cerebro para ayudar al enfriamiento intracraneal. Teóricamente, el aumento de la temperatura oral lleva a un mecanismo de intercambio de calor en las arterias carótidas, que a su vez da una señal al hipotálamo para desencadenar una vasodilatación.^l

La luz ultravioleta (UV) induce cambios elastóticos en la microvasculatura facial, puede haber daño en la pared de los vasos

Planteamiento del problema

En México no hay datos exactos sobre la incidencia y prevalencia de la Rosácea Pápulopustular en tratamiento con Isotretinoína, así como una estandarización en la dosis de la misma, además, que aún no está autorizada por la FDA como tratamiento para este padecimiento, se ha utilizado a diferentes dosis con excelentes resultados, tanto en rosácea pápulo-pustular resistente a otras terapias como en fimatosa de reciente inicio.

Existe limitación en el uso de ésta, se ha recomendado en microdosis de mantenimiento; según los grupos estudiados, se han utilizado dosis de 0.03, 0.07, 0.17, 0.2, 0.3, 0.5 y 1 mg/kg/día así como 10 y 20 mg/día, con una duración variable de entre 3 a 6 meses presentando una reducción de lesiones del 90% .

Se ha observado recaídas posterior a suspender la terapia con Isotretinoína, sin embargo no está establecido el tiempo para presentar las mismas, así como tampoco la dosis para lograr disminuir el mayor número posible de las lesiones inflamatorias.

La luz ultravioleta (UV) induce cambios elastóticos en la microvasculatura facial, puede haber daño en la pared de los vasos

sanguíneos causando fuga de células inmunes hacia la dermis y por consiguiente la respuesta inflamatoria puede dañar dichos vasos; la luz UV también causa liberación de enzimas que degradan, además de especies reactivas de oxígeno (ERO), lo cual causa destrucción de la colágena y otras proteínas en la matriz de la dermis. |

El *Demodex folliculorum* es un organismo comensal encontrado en folículos pilosos y glándulas sebáceas, se sugiere que es el disparador de una reacción de hipersensibilidad subyacente en pacientes con rosácea. En años recientes se ha visto que la adquisición de *Helicobacter pylori* además de encontrarse en padecimientos gastrointestinales (gastritis crónica activa, úlcera gástrica, úlcera duodenal, adenocarcinoma gástrico y linfoma no Hodgkin), se ha relacionado con enfermedad isquémica coronaria y cerebrovascular, aterosclerosis, urticaria crónica idiopática y rosácea, sin encontrar hasta el momento un papel causal. Se sabe que incrementa los niveles de óxido nítrico en el suero y tejidos, un radical libre que es importante en procesos fisiológicos de la piel, incluyendo la vasodilatación, inflamación e inmunomodulación. |

Hay más de 500 genes involucrados que difieren de una piel sana. La forma fimatosa cuenta con una disregulación de múltiples genes inflamatorios. n

CLASIFICACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tiene múltiples manifestaciones clínicas y de estas depende la clasificación establecida por la Sociedad Nacional de Rosácea (NationalRosaceaSociety) que se realizó en abril del 2002 y se revisó en 2004, y ésta la subdivide en cuatro: Subtipo 1 o Eritematotelangiectásica, caracterizada por flushing, telangiectasias, eritema, sensación de calor; Subtipo 2 o Pápulopustular, caracterizada por eritema, pápulas y/o pústulas en zonas convexas centrofaciales; el Subtipo 3 o Fimatosapresenta hipertrofia de las glándulas sebáceas, del tejido conectivo y fibrosis, con el consecuente desarrollo de fimas, y el Subtipo 4 presentando alteraciones oculares en 50% de los casos, desde conjuntivitis y blefaritis hasta queratitis. Plewig y Kligman la clasifican en estadio I: Vascular, estadios II y III: Inflamatorias y estadio IV: Variantes (fimatosa, ocular, granulomatosa o lupoide, edematosa persistente, conglobata y fulminans o pioderma facial). a,c, e, i, j, l, n Un mismo paciente puede presentar más de un subtipo de la misma. O

Se ha relacionado con alteraciones de autoimagen, baja autoestima, depresión, ansiedad, estigmatización, etc. ^{c, d, f, j} Una de las escalas para medir la calidad de vida en estos pacientes es la de *RosaQoI* que significa calidad de vida en Rosácea (RosaceaQuality of Life) la cual está validada y realizada en Estados Unidos por el mismo equipo que realizó el Skindex, contiene 21 puntos, engloba

sintomatología, funcionalidad, emociones y está traducida al francés, italiano, alemán y español.^{c, d, j} Se ha visto que la variedad hipertrófica es la que más influye negativamente en la calidad de vida.^j

Entre 30-40% de los pacientes tienen antecedente familiar de rosácea. El diagnóstico es clínico y el curso de la enfermedad es crónico, con remisiones y exacerbaciones.^{a, c, e, j, l} De acuerdo con Crawford y colaboradores, el diagnóstico se establece con la presencia de eritema persistente centrofacial por lo menos 3 meses.^{i, l}

DIAGNÓSTICO

Una de las herramientas más utilizadas por el dermatólogo para valorar la evolución es la iconografía. La ausencia de un instrumento estandarizado en la medición de las lesiones quizá tenga poca importancia en la práctica diaria, sin embargo para fines de investigación y publicación represente una mayor dificultad.^l Debido a esto, para evaluar la severidad de la rosácea existe la escala de *Investigator Global Assessment* publicada en el 2002 y desarrollada por el comité de expertos de la Sociedad Nacional de Rosácea (*Nacional Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea*), la cual es una escala subjetiva e identifica características clínicas primarias y secundarias a partir de las cuales se desarrollaron los subtipos de rosácea. Dentro de las primarias incluyen: eritema transitorio o “flushing”, eritema persistente, pápulas, pústulas y telangiectasias, las cuales se califican

con un orden de leve, moderada o severa (0-3). El ardor y el prurito junto con la presencia de placas, apariencia xerótica, edema, manifestaciones oculares, localización periférica y cambios fimatosos, constituyen las características secundarias y la mayoría de éstas se califican como presentes o ausentes .^{l, n, p}

CARACTERÍSTICAS PRIMARIAS:

Flushing o eritema transitorio: se debe preguntar a cerca de la presencia o ausencia del mismo así como de su frecuencia, duración y severidad. El flushing perimenopáusico no se debe de tomar en cuenta a menos que presente otras características de rosácea. Se califica del 0 al 3 según su intensidad y frecuencia. p

Eritema no transitorio o persistente: se califica del 0 al 3, sin embargo hay situaciones en las que el eritema puede ser enmascarado (ya sea secundario al fototipo, a la presencia de lesiones inflamatorias, etc.)p

Pápulas y pústulas: se califica de la siguiente manera: LEVE (algunas pápulas/pústulas y ninguna placa), MODERADO (varias pápulas/pústulas y ninguna placa) y SEVERO (muchas pápulas/pústulas y presencia de placas) p

Telangiectasias: calificando del 0 al 3 según el número de las mismas (10 al 30% del área afectada)

CARACTERÍSTICAS SECUNDARIAS:

Placas: Dos o más lesiones que confluyen.

Apariencia xerótica: Puede presentarse concomitantemente con una

aparición áspera y xerótica, no confundir con dermatitis seborreica.

Edema: Identificar la localización (peri orbitario, glabellar, malar) así como el tiempo de evolución.

Manifestaciones oculares: Coriza, eritema bulbar o conjuntival, telangiectasias, sensación de cuerpo extraño, prurito, xeroftalmia, fotosensibilidad, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, etc.

Se califica como leve si solo hay cambios a nivel del borde ocular o en las glándulas de meibomio, moderado si hay secreciones o afecta la superficie ocular y grave si hay daño corneal o potencial de pérdida visual.

Localizaciones periféricas: Cuello, tórax anterior o posterior, piel cabelluda, orejas.

Cambios fimatosos: La calificación va del 0 al 3; 1 aperturas foliculares, 2 componentes nodulares y 3 los mismos cambios pero abarcando zonas periféricas.

La capilaroscopia es un método no invasivo, libre de riesgos y se ha utilizado para evaluar anomalías vasculares, sin embargo hacen falta más estudios sobre la misma. Se ha visto que en pacientes con rosácea eritematotelangiectásica, no hay devascularización de la lámina ungueal a la capilaroscopia, por lo que no es diagnóstica ni pronóstica. i

DATOS HISTOPATOLÓGICOS

Los datos histopatológicos son variables, dependiendo del subtipo, no

son específicos y mucho menos patognomónicos y se asemejan a los observados en las dermatosis crónicas. Un dato consistente es la elastosis que va de moderada a grave debido al daño actínico producido. También es frecuente encontrar edema, vasos dilatados y tortuosos. En la subtipo 1 se observa estasis en vénulas y linfáticos, edema leve e infiltrado linfocítico perivascular, macrófagos y mastocitos. En el subtipo 2, hay mayor infiltración linfocitaria perivascular y perianexial, frecuentemente hay acúmulos intrafolliculares de neutrófilos y macrófagos. En la subtipo 3 existe crecimiento difuso del tejido conectivo, hiperplasia de folículos sebáceos, canales foliculares deformados y alargados y grandes acinos sebáceos irregulares. La presencia de *Demodex folliculorum* dentro de los infundíbulos foliculares y los conductos sebáceos, es un hallazgo frecuente en todos los subtipos. I, n

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen varios diagnósticos diferenciales, sin embargo un dato importante es la cronicidad con periodos de recurrencia de la dermatosis que ocurre con los factores desencadenantes. Se confunde con acné vulgar, dermatitis seborreica, demodocidosis, lupus eritematoso, dermatitis perioral, erupción polimorfa lumínica, síndrome de Haber, dermatitis acneiforme, foliculitis por gram negativos, tuberculosis micronodular de la cara, sarcoidosis, granuloma facial,

tumores carcinoides, linfoma, erisipela, uso prolongado de esteroides tópicos, entre otras. l

TRATAMIENTO

Hasta el momento no hay una estandarización en el tratamiento de la rosácea. l Es importante administrar en todos los pacientes una protección solar combinada contra rayos ultravioleta (RUV) A y B con un factor de protección solar de 30 o más y es mejor tolerado si contiene dióxido de titanio u óxido de zinc, así como una protección solar física. Como medidas generales, se debe explicar sobre el padecimiento así como evitar desencadenantes como exposición a RUV, ejercicio extenuante, temperaturas extremas, estrés emocional, alcohol, bebidas calientes, café, comida caliente o picante, exfoliantes abrasivos, cosméticos, fármacos vasodilatadores, bloqueadores de canales de calcio, opioides, vitamina B, amiodarona, ácido nicotínico, infección por *Helicobacter pylori*, sobrepoblación de *Demodex folliculorum*, entre otras . a, e, i, j, l, n

La clasificación establecida por la Sociedad Nacional de Rosácea antes mencionada es de utilidad para el tratamiento de la enfermedad:

ROSÁCEA SUBTIPO 1

En el subtipo 1 principalmente se indican medidas generales. A pesar

de que el eritema es la característica principal, no está aprobado ningún medicamento en específico para éste; se han utilizado beta bloqueadores a dosis bajas como Propranolol, así como Oximetazolina, Clonidina y Espironolactona pero hay pocos estudios sobre éstos. a, f El tartrato de Brimonidina al 0.5% es un agonista selectivo alfa-2 adrenérgico con propiedades vasoconstrictoras potentes desde los primeros 30 minutos de aplicación, se utiliza para el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto y ha mostrado disminuir el eritema de moderado a severo en la rosácea, utilizado una vez al día durante 4 semanas. El efecto máximo se observa aproximadamente a las 3 horas de aplicación y la duración es de 12 horas. Los efectos adversos reportados son empeoramiento del eritema, prurito e irritación, por lo que se tiene que manejar con precaución y bajo vigilancia. No se ha observado taquifilaxia ni efectos adversos severos, sin embargo el uso de la Brimonidina debe ser más ampliamente estudiado. f Las telangiectasias se pueden tratar mediante ablación, luz pulsada intensa o láser. a, e

ROSÁCEA SUBTIPO 2

Para el subtipo 2 la piedra angular es la antibioticoterapia, ya sea tópica (Metronidazol, Ampicilina, Peróxido de Benzoilo, Eritromicina, Clindamicina) o sistémica (Doxiciclina, Oxitetraciclina, Minociclina, Eritromicina, Tetraciclina o Metronidazol), estos dos últimos han

demostrado tener la misma eficacia, siendo la tetraciclina utilizada desde hace aproximadamente 6 décadas. a, b, e

Existen tres terapias tópicas aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration) para la rosácea pápulopustular: Metronidazol al 0.75% ó 1% y Acido Azelaico 15%. Otras terapias tópicas no aprobadas pero que exhiben mejoría en la patología son: Peróxido de Benzoilo, antibióticos, inhibidores de Calcineurina y Tretinoína. o

El Metronidazol tópico está aprobado por la FDA, su mecanismo de acción no se conoce con exactitud. Se puede utilizar en crema al 0.75% o en gel al 1% cada 12 o 24 horas durante 8 a 12 semanas de tratamiento, con reducción progresiva según la respuesta clínica, así como vía oral a dosis de 200 mg dos veces al día durante una semana, teniendo en cuenta los efectos adversos del mismo como cefalea, neutropenia, trombocitopenia, alteraciones gastrointestinales, exantema, diplopía, efecto antabús, convulsiones, neuropatías, etc. a, e

Las Tetraciclinas tienen además efectos no relacionados a las propiedades antibióticas, como por ejemplo mecanismos antiinflamatorios, por lo que su uso ha sido aceptado en enfermedades cutáneas inflamatorias como la rosácea. b A pesar del uso de antibioticoterapia sistémica por aproximadamente cinco décadas, el único tratamiento vía oral que ha sido aprobado por la FDA en 2006 como dosis antiinflamatoria en la rosácea pápulopustular, es la

Doxiciclina (40 mg/día), evitando así resistencias bacterianas. Con respecto a otras Tetraciclinas, las dosis utilizadas generalmente son: Tetraciclina 250-1000 mg/día, Doxiciclina 100-200 mg/día, Minociclina 100-200 mg/día y la mejoría inicia en 3 a 4 semanas de comenzado el tratamiento, pero se mantiene durante 6 a 12 semanas. e, f, o

También se utiliza el Acido Azelaico crema al 20% ó gel al 15% (éste último aprobado por la FDA para subtipos 1 y 2). Los retinoides tópicos como la Tretinoína crema al 0.025% o gel al 0.01% y el Adapaleno, son de utilidad en el tratamiento de la variedad pápulo pustular. Inhibidores de calcineurina como el Tacrolimus, se utilizan en rosácea secundaria a esteroides. Se puede utilizar terapia combinada si son casos moderados a severos, tomando en cuenta que en ciertos casos debido a la irritación facial, no son bien tolerados los medicamentos tópicos. a, e Un metaanálisis de Cochrane recomienda en casos moderados a severos utilizar Metronidazol y Acido Azelaico tópicos junto con Doxiciclina vía oral a dosis de 40 mg/día. e

Los retinoides influyen en el crecimiento, diferenciación, morfogénesis y apoptosis celular, inhiben células tumorales, alteran la cohesividad celular e influyen en la transcripción génica. Algunos de sus efectos son gracias a la unión con los receptores de ácido retinoico y receptores X retinoides, los cuales pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares, en la cual también se incluyen receptores de la vitamina D3,

receptores de hormonas tiroideas y receptores de peroxisomas.

Desde que la FDA en 1982 aprobó la Isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico), ha tenido gran auge dentro de la Dermatología. Es un retinoide sintético derivado del retinol (vitamina A) que afecta aproximadamente a 500 genes y actúa como pro-droga para receptores del ácido retinoico. Además de disminuir el tamaño de las glándulas sebáceas y reducir la producción sebácea, se ha demostrado in vivo que tiene propiedades antiinflamatorias y puede ser utilizada en diversas dermatosis inflamatorias. También posee propiedades inmunomoduladoras que hacen sinergia con aquéllas de la interleucina 2 (IL-2) o interferón alfa (IFN- α) por lo que se ha encontrado una adecuada respuesta como tratamiento combinado para otras enfermedades, tales como el condiloma acuminado. A las 8 semanas de iniciada como tratamiento, hay una disminución en la regulación de los genes involucrados en el metabolismo de los esteroides, colesterol y ácidos grasos, y aumento en aquéllos que codifican para proteínas estructurales como colágena y fibronectina. Con la experiencia clínica, se ha visto que éstos efectos son dosis dependiente, es así que a mayor dosis hay mayor probabilidad de alteraciones en la cicatrización.

En casos resistentes al tratamiento convencional, dosis bajas de Isotretinoína oral han sido efectivas en su control pero no se recomienda como uso rutinario por sus efectos adversos. Es más

efectiva en la rosácea pápulopustular, aunque también se han visto buenos resultados en la eritematotelangiectásica y en la fimatosa, esto gracias a que disminuye el flujo sanguíneo cutáneo y el número y tamaño de glándulas sebáceas respectivamente. k La indicación más conocida y estudiada a cerca de la Isotretinoína es el acné, pero también se han estudiado más de 50 patologías dermatológicas en las que se ha visto su utilidad (Tabla 2).a, g, k, o

La dosis óptima y la duración del tratamiento no están bien establecidas, la más utilizada en rosácea ha sido de 0.5 – 1 mg/kg/día k, o; Plewig y colaboradores demostraron que una dosis de 10 o 20 mg/día durante 6 meses reducían las lesiones inflamatorias en 87-94%, ge incluso se ha utilizado desde 0.03 hasta 1 mg/kg/día durante 4 a 6 meses con buenos resultados. a, e Uslu y cols recomiendan 20 mg/día; Un estudio con 22 pacientes con rosácea pápulopustular refractaria, utilizaron Isotretinoína vía oral a dosis de 10 mg/día durante 4 meses, disminuyendo las lesiones inflamatorias y el eritema desde la semana 9 y con máximo resultado a la semana 16. o La serie más grande reportada es la de Gollnick y cols, realizando un estudio aleatorizado multicéntrico de 573 pacientes, comparan Isotretinoína vía oral vs Doxiciclina para la rosácea pápulopustular y fimatosa, tomando como mínimo 8 lesiones inflamatorias de base, con un puntaje en la escala de global physician assessment (Tabla 1) de moderada a severa y un

tiempo de evolución mínimo de 3 meses; el estudio fue de tres grupos: Isotretinoína 0.1 mg/kg/día, 0.3 mg/kg/día o 0.5 mg/kg/día, Doxiciclina 100 mg diarios por 14 días y después 50 mg diarios, o placebo; las tres dosis de Isotretinoína mostraron buenos resultados comparadas con placebo, pero sólo la dosis de 0.3 mg/kg/día fue estadísticamente significativa ($p=0.00523$) vs placebo. Doxiciclina también fue superior al placebo ($p=0.00501$). En una segunda fase del estudio, compararon la dosis más efectiva de Isotretinoína vs Doxiciclina las cuales no mostraron inferioridad ($p=0.00001$), sin embargo, al final de este estudio, 24% de los pacientes tratados con Isotretinoína tuvieron remisión en comparación con el 13.6% de los pacientes tratados con Doxiciclina; por lo tanto, basándonos en los resultados de Gollnick y colaboradores, la Isotretinoína vía oral a dosis de 0.3 mg/kg/día es eficaz y bien tolerada como una opción para el tratamiento de la rosácea pápulopustular y fimatosa y se puede utilizar como una alternativa adecuada a los antibióticos orales. k,o

Es decir, la dosis utilizada ha sido variable, las microdosis ayudan a disminuir las recaídas, sin embargo es importante tomar en cuenta que a mayor dosis, mayor riesgo de efectos adversos (Tabla 3). h Las microdosis continuas de Isotretinoína (0.04-0.11 mg/kg/día) han demostrado ser suficiente para el control de acné vulgar en el adulto y Hofer recomienda que se puede utilizar como una buena alternativa a

los ciclos repetitivos de antibioticoterapia oral para la rosácea recalcitrante. También se utilizan estas microdosis para evitar las recaídas posterior a suspender la Isotretinoína. Durante el seguimiento, es indispensable solicitar mensualmente perfil lipídico, pruebas de funcionamiento hepático, biometría hemática completa y hormona gonadotropina coriónica humana fracción beta. h

Cuando se comprueba la presencia de Demodex folliculorum mayor a 5/cm², se ha utilizado Ivermectina, Metronidazol tópico, Sulfacetamida sódica 10% con sulfuro 5% o Crotamitón al 10%. Éste ácaro se ha asociado a la presencia de Bacillus oleronius por lo que también es importante la administración de Tetraciclinas. e

La absorción de Isotretinoína del tracto gastrointestinal es variable, se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina (\geq 99.9%), la fracción libre (farmacológicamente activa) de la Isotretinoína es menor a 0.1%.

Eliminación renal y fecal en porciones equivalentes, la vida media de eliminación de 7 a 22 horas

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Se basan en reportes espontáneos, por lo que no resulta pertinente su organización de acuerdo con las categorías de frecuencia CIOMS III. Las reacciones adversas son enumeradas a continuación:

Síntomas asociados con la hipervitaminosis A: Los siguientes síntomas son efectos indeseables reportados con mayor frecuencia con respecto a isotretinoína: resequedad de la piel, sequedad de las mucosas, por ejemplo, de los labios, la mucosa nasal (epistaxis), la faringe (ronquera), los ojos (conjuntivitis, opacidades corneales reversibles e intolerancia a los lentes de contacto).

Alteraciones de la piel y sus anexos: Exantema, prurito, eritema/dermatitis facial, sudoración, granuloma, paroniquia, distrofia en las uñas, incremento en la formación de tejido de granulación, un persistente adelgazamiento del cabello, alopecia reversible, acné fulminans, hirsutismo, hiperpigmentación, fotosensibilidad.

Alteraciones del sistema musculoesquelético: Dolor muscular, dolor articular, hiperostosis y otros cambios óseos, tendinitis.

Alteraciones psiquiátricas y en el sistema nervioso central: Alteraciones en el comportamiento, depresión, cefalea, incremento en la presión intracraneana, ataques.

Alteraciones sensoriales: Casos aislados de alteraciones visuales, fotofobia, alteraciones en la adaptación a la oscuridad (disminución de la visión nocturna), catarata lenticular, queratitis, alteraciones auditivas en ciertas frecuencias.

Alteraciones en el sistema gastrointestinal: Se ha reportado náuseas, síndrome del colon irritable, como colitis, ileítis, hemorragia. Los pacientes tratados con isotretinoína, especialmente aquellos con niveles elevados de triglicéridos, se encuentran en riesgo de desarrollar pancreatitis. Rara vez se ha reportado

pancreatitis fatal.

Alteraciones hepáticas y del sistema biliar: Incrementos transitorios y reversibles en las transaminasas, algunos casos de hepatitis.

En muchos casos, los cambios se han presentado dentro de rango normal y los valores han regresado a los niveles basales durante el tratamiento. Sin embargo, en otros casos, ha sido necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento con isotretinoína.

Alteraciones del sistema respiratorio: Rara vez se ha reportado broncospasmo, algunas veces en los pacientes con antecedentes de asma.

Alteraciones en la sangre: Disminución en la cuenta de glóbulos blancos, parámetros en los glóbulos rojos, incremento o disminución en la cuenta de plaquetas, elevada velocidad de sedimentación.

Alteraciones en el mecanismo de resistencia: Infecciones sistémicas o locales debido a microorganismos grampositivos (*Staphylococcus aureus*).

Reacciones misceláneas: Linfadenopatía, hematuria y proteinuria, pancreatitis (están en riesgo de desarrollar pancreatitis, especialmente en los pacientes con niveles altos de triglicérido séricos > 800 mg tratados con isotretinoína), vasculitis (como la granulomatosis de Wegener).

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: En un estudio llevado a cabo en ratas se observó que a una dosis de 32 mg/kg/día durante un periodo mayor a 18 meses había un incremento en la incidencia de

aparición de feocromocitoma, pero no es relevante en la población humana, debido a que estas ratas tienen predisposición genética a desarrollar este tipo de tumoración.

En un estudio sobre mutagenicidad (prueba de Ames, prueba de micronúcleo, prueba de mutagénesis en las células de hámster), se encontró como no mutágena a la isotretinoína. Como fue mencionado con anterioridad, la isotretinoína es teratógena, aun a dosis mínimas, por lo que su administración está contraindicada no sólo en mujeres embarazadas o que puedan estarlo durante el tratamiento, sino también en todas las mujeres en edad de procrear. Es indispensable que toda mujer cumpla con las medidas de precaución relativas a la anticoncepción.

En un estudio llevado a cabo en ratas de ambos sexos no se comprobó ningún efecto en la función de los órganos sexuales ni en la fertilidad. No se han encontrado cambios significativos en espermatozoides de hombres tratados con isotretinoína.

ROSÁCEA SUBTIPO 3

En el subtipo 3 se recomienda corrección quirúrgica, electrocirugía o laser de CO₂. También se utiliza la Isotretinoína vía oral, ya que ha demostrado disminuir el volumen nasal y de las glándulas sebáceas. a, e, o

ROSÁCEA SUBTIPO 4

El subtipo 4 se tiene que manejar de manera conjunta con oftalmología, recomendándose a manera general lágrimas artificiales, aseo ocular con agua tibia dos veces al día, antibioticoterapia tópica o sistémica dependiendo el grado de la enfermedad. a, b El uso de ciclosporina en emulsión al 0.5% también ha sido de utilidad en ésta. e

OTRAS VARIANTES CLÍNICAS

La variedad fulminans o también llamada pioderma facial es una forma rara y severa de rosácea casi exclusivamente de mujeres menores de 40 años. La Isotretinoína debe ser considerada como tratamiento primario, ya que ha sido la única que ha demostrado resultados exitosos. Se utiliza un ciclo corto de Prednisona a dosis reducción por 1-2 semanas iniciando con 40-60 mg/día y posteriormente se introduce lentamente la Isotretinoína, comenzando con 0.2-0.5 mg/kg/día hasta llegar a una dosis de 0.5-1 mg/kg/día por 3 a 4 meses. Se ha utilizado también Prednisolona con una dosis inicial de 1 mg/kg/día por 1-2 semanas y posteriormente reducción de la misma durante las siguientes 2-3 semanas. k, o

Cuando se presenta en topografías extrafaciales, predominantemente en hombres y en zonas fotoexpuestas, se utiliza Isotretinoína como monoterapia y añadiendo esteroides sistémicos (Deflazacort 30 mg por 3 semanas) y Azitromicina 500 mg tres días a la semana por 4

semanas. k, o

Se realizo y publico una revisión sistemática Cochrane de tratamiento e intervención de rosácea moderada a severa en 2015 , en donde incluyeron 106 estudios, con tamaños de muestra de 30 a 100, la media de seguimiento fue de 2 a 3 meses y el subtipo mas común fue papulopustular con predominio en mujeres., solamente un estudio comparo Isotretinoína con Doxicilina con diferentes dosis de los 2 medicamentos , teniendo el primero mejores resultados en disminuir el numero de pápulas y pústulas con un nivel de evidencia alto

Justificación

La rosácea se encuentra dentro de las 10 patologías más frecuentes de la consulta dermatológica. Se considera que tiene efectos directos en la calidad de vida de los pacientes, por lo que el tratamiento eficaz es primordial así como eliminar los factores etiopatogénicos conocidos.

Hasta el momento no existe un tratamiento completo, específico y definitivo que detenga la evolución progresiva de la rosácea, lo cual incrementa la morbilidad.

Se ha visto una mejoría del 90% en las lesiones inflamatorias tratadas con Isotretinoína, sin embargo no hay una dosis ni tiempo estandarizado de tratamiento. Este estudio pretende comparar dos dosis de Isotretinoína y valorar

la respuesta a la misma en un periodo de 12 semanas, en la población mexicana de 18 a 59 años de edad vistos en la consulta externa del CDP, con el objetivo de poder establecer una terapéutica estandarizada en nuestro tipo de población.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En adultos de 18 a 59 años de edad, atendidos por primera vez en la consulta externa del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”, ¿Cuál es la dosis más efectiva de Isotretinoína, 10 mg/día ó 20 mg/día, durante 12 semanas para disminuir las lesiones inflamatorias en la Rosácea Pápulopustular moderada-severa según The *Investigator Global Assessment* ?

Hipótesis

El tratamiento con Isotretinoína a dosis de 10 mg/día, durante 12 semanas en la rosácea pápulopustular moderada-severa, disminuirá aproximadamente el 90% de las lesiones inflamatorias y no inflamatorias en pacientes adultos del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” y tendrá menos efectos secundarios en comparación con dosis de 20 mg/día.

Objetivos:

General

Comparar la Isotretinoína vía oral a dosis de 10mg/día vs 20mg/día durante 12 semanas, como tratamiento de la Rosácea Pápulopustular moderada-severa en pacientes de 18 a 59 años de edad vistos por primera vez en el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” enfocado a la disminución en el número de lesiones inflamatorias siguiendo el *Investigator Global Assessment*

Específicos

Determinar el número de lesiones inflamatorias y no inflamatorias de rosácea pápulopustular en ambos grupos de tratamiento antes y después de la intervención.

Describir la frecuencia de eventos adversos por grupo al final del tratamiento.

Determinar el porcentaje de adherencia a tratamiento por grupo.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar la diferencia en calidad de vida al inicio y al final del estudio valorándolo con Escala de Gravedad de Rosácea.

3. Material y métodos

a) **Diseño de estudio:** Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego fase II A

Se realizara la aleatorización mediante una lista creada en línea en la siguiente pagina:

<https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists>

Cegamiento: Doble ciego

El paciente se cegará y a la persona que otorga el tratamiento ya que el medicamento se entregara en cajas etiquetados con el número del paciente.

El investigador principal realizara la aleatorización y se marcara el numero de paciente con el grupo a participar según la secuencia realizada.

b) **Universo de estudio:** Pacientes de origen mexicano de sexo masculino y femenino de 18 a 59 años de edad que acudan por primera vez al Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” y que cumplan criterios para pertenecer a los dos grupos de estudio.

DEFINICIÓN DE GRUPOS DE ESTUDIO

Grupo 1: Pacientes con diagnóstico clínico de Rosácea pápulopustular moderada-severa tratados con Isotretinoína a dosis de 10 mg/día durante 12 semanas.

El subtipo de rosácea y la gravedad se medirán con la escala de *Investigator Global Assessment* desarrollada por el comité de expertos de la Sociedad Nacional de Rosácea (*Nacional Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea*)

Grupo 2: Pacientes con diagnóstico clínico de Rosácea pápulopustular moderada-severa tratados con Isotretinoína a dosis de 20 mg/día durante 12 semanas

El subtipo de rosácea y la gravedad se medirán con la escala de *Investigator Global Assessment* desarrollada por el comité de expertos de la Sociedad Nacional de Rosácea (*Nacional Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea*).

Criterios de Selección:

Sexo masculino o femenino

18 a 59 años de edad

Nacionalidad mexicana

Rosácea pápulopustular moderada-severa según el *Investigator Global Assessment* obteniendo una calificación de 2 o 3 al eritema transitorio o “flushing”, al eritema persistente, a las pápulas, a las pústulas y a las telangiectasias,

CARACTERÍSTICAS PRIMARIAS:

Flushing o eritema transitorio: se debe preguntar a cerca de la

presencia o ausencia del mismo así como de su frecuencia, duración y severidad. El flushing perimenopáusico no se debe de tomar en cuenta a menos que presente otras características de rosácea. Se califica del 0 al 3 según su intensidad y frecuencia. p

Eritema no transitorio o persistente: se califica del 0 al 3, sin embargo hay situaciones en las que el eritema puede ser enmascarado (ya sea secundario al fototipo, a la presencia de lesiones inflamatorias, etc.)p

Pápulas y pústulas: se califica de la siguiente manera: LEVE (algunas pápulas/pústulas y ninguna placa), MODERADO (varias pápulas/pústulas y ninguna placa) y SEVERO (muchas pápulas/pústulas y presencia de placas) p

Telangiectasias: calificando del 0 al 3 según el número de las mismas (10 al 30% del área afectada)

No haber recibido tratamientos previos en los últimos 3 meses

Que acepten utilizar método anticonceptivo oral, definitivo o implante. (mujeres)

Contar con y aceptar el consentimiento informado para participar en este estudio

Criterios de exclusión

-Embarazo o Lactancia

- Pacientes que recibieron tratamiento con antibióticos sistémicos en los últimos tres meses
- Pacientes que recibieron tratamientos físicos, como Peelings, dermoabrasiones, láser y luz pulsada en los últimos seis meses
- Discapacidad física o mental
- Uso de drogas con frecuencia diaria o semanal, durante el último año.
- Tabaquismo
- Consumo de alcohol de manera diaria o con frecuencia semanal durante los últimos 6 meses
- Formas especiales de rosácea como extrafacial y pioderma facial
- Pacientes con enfermedades contraindicadas o que pueden empeorar con el uso de Isotretinoína (ver Tabla Efectos adversos de Isotretinoína)
- Obesidad

Criterios para detención anticipada de la intervención:

Grados de anormalidades de valores de Laboratorio

Grado	Triglicéridos mg/dl	Colesterol total mg/dl	ALT/AST	Leucocitos x10/ml	Plaquetas X10/ml	Hemoglobina g/dl
Normal	≤150	≤ 200	40	3.5-12.5	140-400	F 11.5-15 M 13-17
Grado 1	151-375	201-300	41-100	3.0-3.4	75-139	F:10-11.4 M:10-12.9
Grado 2	376-750	301-400	101-200	2.0-2.9	50-74	8-9.9
Grado 3	751-1500	401-500	201-800	1.0-1.9	25-49	6.5-7.9
Grado 4	> 1500	>500	>800	<1.0	<25	<6.5
Alto	NA	NA	NA	>12.5	>400	F: >15 M: >17

National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). Bethesda, Md: National Cancer Institute; 2003.

Criterios de interrupción:

Interrupción del tratamiento en el paciente que presente grado 2 de anomalías en las diferentes valores medidos

Si el paciente no cumple acudiendo con los laboratorios solicitados

Tamaño de muestra:

$$N = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2}{(d)^2} \cdot [P(q)]$$

(d)²

N= 156 por grupo

Agregando un 20% de pérdidas n=187 por grupo

El estudio es un estudio piloto por lo que se incluirán 30 pacientes por grupo

Agregando un 20% de pérdidas:

n= 30 (0.2) = 6

n= 30 + 4.8 = 6

n= 36 pacientes por grupo 72 pacientes en total

Descripción de variables:

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Atributos
Isotretinoína	Retinoide de primera generación, inmunomodulador, ejerce acción a nivel de linfocitos CD4 y complemento. Modificador de la proliferación celular.	Dosis de 0.3 mg/kg/día vs 0.5 mg/kg/día en forma de cápsulas, ingesta una vez al día después de la comida principal del paciente.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Atributos
Rosácea	Dermatosis facial benigna y crónica que afecta a personas de mediana edad y de predominio en fototipos claros. Se caracteriza por eritema, telangiectasias, pápulas, pústulas, fimas de predominio en la región centrofacial, acompañado o no de episodios vasomotores	Pacientes con rosácea pápulopustular moderada-severa mediante el diagnóstico clínico realizado por dos o más dermatólogos. En caso de duda diagnóstica el paciente no se incluyó en el estudio.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente

Extensión de la enfermedad	Número de rosácea, específicamente cantidad de pústulas en la de la cara	Número de lesiones rosácea, cantidad de pápulas v pústulas en la cara	Cuantitativa Intervalo
----------------------------	--	---	---------------------------

Lesiones inflamatorias Pápula / Pústula	Pápula: circunscrita y sólida de la piel que Pústula: circunscrita de llena de purulento	Número rosácea, específicamente cantidad de	Intervalo <i>Escala de Gravedad de Rosácea</i>	0: sin lesiones 1: 10-20 lesiones 2: 20-30 3: > 30
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el día de la evaluación como parte de este estudio	Se registró la edad en años cumplidos hasta el momento del estudio	Cuantitativa Razón	Números enteros, años
Sexo	Constitución orgánica que distingue masculino y femenino	Se registró en base al sexo de asignación social	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino

Estado Civil	Situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes	Se interrogó en forma directa al paciente. Se tomaron en cuenta los estados civiles: soltero y casado. Las personas viudas o divorciadas se consideran como solteros y por el contrario las personas en unión libre se consideran casadas	Cualitativa Nominal	Soltero Casado
--------------	--	---	------------------------	-------------------

Escolaridad	Es el grado de preparación académica alcanzado por el sujeto a estudiar	Se interrogó de forma directa al paciente por su escolaridad en grados determinados	Cualitativa Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno 2. Primaria 3. Secundaria 4. Bachillerato o Técnico
Evolución	Tiempo desde el momento de la aparición de la dermatosis	Meses transcurridos desde el inicio de la rosácea pápulo pustular hasta el momento del estudio	Cuantitativa Razón	Meses

Consideraciones éticas

Este estudio representa una investigación con riesgo mayor que el mínimo para los sujetos de estudio, ya que implica la toma de un medicamento con los efectos adversos ya mencionados quienes contarán con un seguimiento

médico y por laboratorio cercano con el objetivo de identificar la mejoría, así como posibles efectos no deseados de manera oportuna.

A todos se les explicó en qué consistiría su participación y si aceptaban, se solicitaba su autorización mediante la lectura y firma del consentimiento informado.

Por lo tanto, se considera que este estudio no tiene implicaciones éticas que comprometan el estado de salud de los sujetos de estudio. Se garantiza la confidencialidad de los pacientes y los resultados se darán a conocer en forma general sin datos que identifiquen a ningún paciente.

Reporte de Eventos Adversos

Evaluación de riesgos y reporte de eventos adversos

Riesgos y beneficios. Este estudio, de acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, corresponde a la categoría III que equivale a investigación con riesgo mayor que el mínimo. Consideramos que en este estudio no se expondrán a los sujetos de investigación a riesgos innecesarios, ya que uno de los medicamentos utilizados, la isotretinoína, es una opción de tratamiento para la rosácea (Gelcupro®) es un medicamento de uso via oral que se comercializa para tratamiento de diversas dermatosis incluida Rosacea

9.2 Reportes de eventos adversos.

Un evento adverso es cualquier cambio físico o clínico o enfermedad que

experimente el sujeto en cualquier momento en el transcurso del estudio (iniciando en el momento en que el sujeto firme el consentimiento informado), que se consideren o no relacionados con el uso del fármaco en estudio. Esto incluye el inicio de una nueva enfermedad y la exacerbación de condiciones pre-existentes. Todos los eventos adversos deben documentarse en el expediente clínico del sujeto y en el Formato de Reporte del Caso. Para cada evento adverso se registrarán las fechas de inicio y terminación, intensidad y relación con el fármaco en estudio. También se registrará cualquier acción o resultado (e.g. hospitalización, suspensión de la terapia, etc.) para cada evento adverso.

1. Manejo de eventos adversos. El manejo de los eventos adversos quedará a juicio del investigador principal y sus colaboradores de tal manera que se garantice la adecuada atención y seguridad del paciente.

2. Evaluación de la intensidad de los eventos adversos: Utilizaremos las definiciones de la NOM-220-2012 para graduar la intensidad de los eventos adversos:

Leves: Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requiere de la suspensión del medicamento.

Moderadas: Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de

reacción adversa.

Severas: Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción.

3. Evaluación de eventos adversos con base a la gravedad de la manifestación clínica. De acuerdo al numeral 4.2 de la NOM-220-2012, con base en el desenlace, los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas se clasifican en: (a) Graves y (b) No graves.

Los graves equivalen a los eventos adversos serios y los no graves son todos los demás. Ver sección "e" de este documento.

4. Evaluación de la relación de causalidad con el producto en investigación: Se utilizarán las definiciones del numeral 4.4 de la NOM-220-2012. El Investigador también deberá evaluar la relación de cualquier evento adverso con el uso del fármaco en estudio, basándose en la información disponible, de acuerdo a los lineamientos siguientes:

Cierta Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.

Probable Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado

anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable.

Posible Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.

Dudosa Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.

Condicional-Inclasificable Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos

adicionales aún están siendo analizados.

No evaluable-Inclasificable Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.

5.. Supervisión de Eventos Adversos.

Se supervisará a los sujetos que tengan eventos adversos, por medio de evaluaciones clínicas relevantes y pruebas de laboratorio, conforme lo determine el Investigador. Todos los eventos adversos deben seguirse hasta su resolución satisfactoria o la estabilización del evento. Cualquier acción que se tome y el seguimiento de los resultados debe registrarse en la página adecuada de la Forma de Reporte del Caso, así como en la documentación fuente del sujeto. Los resultados de seguimiento de laboratorio deben archivar con la documentación fuente del sujeto. En el caso de eventos adversos que requieran que el sujeto se suspenda del estudio, se repetirán las evaluaciones clínicas relevantes y las pruebas de laboratorio, a criterio del Investigador [diariamente, semanalmente, mensualmente], hasta que los eventos tengan una resolución final o se estabilicen.

6. Eventos Adversos que se deben reportar inmediatamente.

- Un evento adverso serio debe reportarse verbalmente (y adicionalmente por correo electrónico) al patrocinador dentro de las 24 horas de haberse identificado o notificado por el paciente (aunque ocurra en un fin de semana o

día no laborable).

- Debe reportarse por escrito y en forma detallada lo más pronto posible y en un lapso no mayor a 7 días, utilizando el formato proporcionado por el patrocinador. Se incluye todos los eventos serios que ocurran desde la inclusión del sujeto en el estudio (que se define como el momento en que el sujeto firme el consentimiento informado), aunque no haya ingerido el medicamento en estudio hasta 7 días después de que el sujeto complete o suspenda el estudio.

- Un evento adverso serio (EA), de acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas y a la Política del Patrocinador, es cualquier efecto que:

- Sea fatal
- Ponga en riesgo la vida (poner en riesgo la vida se define cuando un paciente esté en riesgo inmediato de muerte a causa del EA, cuando éste ocurra).
- Es significativa o permanentemente incapacitante.
- Requiere hospitalización del paciente, o que se prolongue su hospitalización.
- Induzca discapacidad definitiva o prolongada.
- Provoque una anomalía congénita o un defecto de nacimiento.
- Eventos que a juicio del Investigador consideren que son de potencial gravedad o ameriten manejo médico de emergencia o especializado para evitar mayores complicaciones (por ejemplo uso de esteroides en casos de broncoespasmo o bien de transfusiones en caso de discrasia sanguínea, etcétera).
- Los cambios en los valores de laboratorio (en pacientes

asintomáticos) pueden representar un evento adverso serio cuando requieren maniobras intra-hospitalarias para su corrección (por ejemplo anemia grave).

Los reportes de todos los eventos adversos serios deberán comunicarse al Comité de Ética que utilice la Sede de Investigación, por parte del Investigador Principal y a la Autoridad Sanitaria (COFEPRIS) previo visto bueno y autorización del Patrocinador.

7. Procedimiento en caso de reporte de muerte del sujeto en estudio.

Debe reportarse en un lapso de 24 horas, por teléfono y correo electrónico, al Monitor del Estudio o representante del Patrocinador. Se incluye cualquier evento de muerte que ocurra durante la participación del sujeto en el estudio, sin importar la causa. Se debe preparar un reporte escrito completo lo más pronto posible. Si se efectúa una autopsia, el reporte debe proporcionarse al Patrocinador.

8. Seguridad del paciente durante su participación en el estudio. Todos los pacientes estarán vigilados y protegidos durante la Fase de Confinamiento del Estudio. En caso de que ocurra un evento adverso atribuible al medicamento en estudio, se le brindará la atención requerida por parte del grupo de médicos participantes. Además, el Patrocinador tendrá la responsabilidad de cubrir los gastos derivados de su adecuado diagnóstico y manejo.

9. Reporte a la FDA. Una vez que los eventos adversos serios sean reportados a grupo Medifarma, el personal de Advantagene hará un comunicado a la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. conforme es especificado en el

código federal (21CFR312.32). Se utilizarán formularios apropiados para el reporte de efectos adversos, de acuerdo a las siguientes recomendaciones:

La toxicidad aguda se define como los efectos secundarios que ocurren hasta 30 días después de la finalización de aplicación de Gelcupro y serán clasificadas conforme a los Criterios Comunes de Toxicidad del NCI CTCAE.

El período de Monitoreo de toxicidad tardía comenzará después del período de Monitoreo de Toxicidad Aguda y continuará durante 5 años a partir del final del tratamiento o hasta el tratamiento definitivo. Los datos sobre nuevas condiciones médicas de acuerdo a categorías, incluyendo alergia / Reumatología, Cardiovascular, Endocrinología, Hematología/Oncología, Neurológico, Genito-urinario y toxicidades gastrointestinales serán recolectados.

10. Plan de monitorización de la seguridad. Todos los pacientes serán monitorizados a lo largo de todos los procedimientos para evaluación de toxicidad, de acuerdo al punto previo. Todos los sujetos que hayan firmado consentimiento y se hayan sometido al procedimiento terapéutico, serán evaluados en el análisis de seguridad, aunque no terminen el análisis de eficacia. Se realizarán un análisis al final del año y en el seguimiento a Versión 4.0, 10 de octubre de 2017

5 años. Se utilizará la prueba de Chi-cuadrada para comparar las proporciones de toxicidad entre los dos grupos

Instrumentos de medición: Iconografía, *Cuestionario sobre la Calidad de Vida-Dermatología*, *Escala de Gravedad de Rosácea*.

Descripción de procedimientos:

- a) Visita 1. Valoración basal. Se confirmará que el paciente tiene rosácea pápulopustular moderada-severa. Se corroborará que cumpla con todos los criterios y se le solicitará firmar el presente consentimiento y se citaran en 7 días con resultados de laboratorio. Pruebas de función hepática, Biometría hemática completa, Perfil de lípidos, CPK , Hormona gonadotropina coriónica humana fracción beta (en mujeres)
- Se enviara a valoración oftalmológica
- Se enviara a las mujeres sin uso de doble anticonceptivo a valoración por ginecológica
- b) Visita 2 Día 0 Semana 1: Se valoran resultados de laboratorio y prueba de embarazo .
- Se contarán y tomarán fotos de la cara. Se le asignará al azar el tipo de tratamiento a seguir durante las 12 semanas, así como las medidas generales coadyuvantes y se les hará entrega del medicamento.

Se realizará el *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*

Se solicitarán estudios de laboratorio de sangre basales (mujeres incluye prueba de embarazo en sangre)

- c)** Visita 3. Semana 4. Se llevará a cabo la consulta médica, se contarán y tomarán fotos de la cara. Se evaluarán posibles eventos adversos. Se revisarán los estudios de laboratorio solicitados. Se le hará entrega de medicamento y se contabilizará el medicamento devuelto. Se solicitarán estudios de laboratorio de sangre basales (mujeres incluye prueba de embarazo en sangre).
- d)** Visita 4. Semana 8. Se llevará a cabo la consulta médica, se contarán y tomarán fotos de la cara. Se hará la revisión del medicamento concomitante. Se evaluarán posibles eventos adversos. Se le hará entrega de medicamento y se contabilizará el medicamento devuelto. Se solicitaran estudios de laboratorio de sangre para revisión en la última cita (mujeres incluye prueba de embarazo en sangre).
- e)** Visita 5. Semana 12. Se llevará a cabo la consulta médica, se contarán y tomarán fotos de la cara. Se hará la revisión del medicamento concomitante. Se evaluarán posibles eventos adversos y se contabilizará el medicamento devuelto. Se revisarán estudios de laboratorio. Se realizará el *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*

Recursos humanos, materiales y físicos

Recursos humanos: Personal del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”

Recursos materiales: Consultorio médico, cámara fotográfica y papelería proporcionados por la institución.

Fármaco en estudio: Isotretinoína 10 mg y 20 mg cápsulas, marca Gelcupro, Laboratorio ProgelaPharma

Presupuesto

Financiamiento: Mixto. Especificar: Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”, Laboratorio ProgelaPharma

Producto en investigación

1) Gelcupro cápsulas de 10 y 20 mg, contiene isotretinoína como sustancia activa.

Presentaciones: 10 mg caja con 30 cápsulas en blíster, 20 mg caja con 30 cápsulas en blister

Instrucciones de administración: Vía oral.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la isotretinoína, así como a cualquiera de los componentes de la fórmula. En mujeres embarazadas o que puedan quedar en embarazo durante el tratamiento. Mujeres lactantes.

Pacientes que reciban tratamiento concomitante con tetraciclinas. En caso de insuficiencia renal o hepática. Hipervitaminosis A previa o hiperlipidemia.

Anexos

**Protocolo Rosácea
Tratamiento con Isotretinoína
Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua**

HOJA DE VERIFICACIÓN DE CRITERIOS DE SELECCIÓN

Nombre: _____
Expediente: _____

Criterios de Inclusión

SI NO

Mexicano		
Edad de 18 a 59 años		
Rosácea Pápulopustular moderada-severa		
No haber recibido tratamientos previos en los últimos 3 meses		
En mujeres uso de anticonceptivo oral, definitivo o implante.		
Aceptar el consentimiento informado para participar en este estudio		

*Si el paciente no cumple con los seis criterios arriba señalados, **NO** es candidato a ingresar al estudio.*

Criterios de Exclusión

SI NO

Tratamiento actual o previo con isotretinoína		
Embarazo o Lactancia		

Tratamiento con antibióticos por vía oral durante los últimos 3 meses		
Tratamientos físicos, como Peelings, dermoabrasiones y láser en los últimos seis meses		
Discapacidad física o mental		
Uso de drogas con frecuencia diaria o semanal, durante el último año.		
Hábito tabáquico durante los últimos 6 meses		
Consumo de alcohol de manera diaria o semanal durante los últimos 6 meses		
Formas especiales de rosácea como extrafacial y pioderma facial		
Pacientes con enfermedades contraindicadas con el uso de Isotretinoína		

*Si el paciente tiene alguna de las características arriba señaladas, **NO** es candidato para ingresar al estudio.*

**Protocolo Rosácea
Tratamiento con Isotretinoína
Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua**

Recolección de datos

			No. Expediente		
Edad: años			Grupo de Asignación: (1) (2)		
Teléfono de contacto:			Correo electrónico:		
Visitas	2° Semana 0	3° Semana 4	4° Semana 8	5° Semana 12	Resultados
Fecha					
Número de lesiones					
Pápulas					
Pústulas					

Eritema transitorio					
Eritema no transitorio					
Telangiectasias					
Laboratorio					
ALT U/L					
AST U/L					
Bilirubina total mg/dL					
Bilirubina directa mg/dL					
Bilirubina indirecta mg/dL					
GGT U/L					
Fosfatasa alcalina U/L					
Glucosa ayuno mg/dL					
Colesterol total mg/dL					
Triglicéridos mg/dL					
HDL mg/dL					
LDL mg/dL					
Leucocitos x10/ml					
Plaquetas X10/ml					

Hemoglobina g/dl					
CPK umol/l					
Mujeres cuantificación de GCH fracción beta					
Adherencia a las intervenciones					
Isotretinoína capsulas (cuenta)					
Eventos adversos					
Laboratorio					
Clinicos					
Calidad de Vida					
Cuestionario DLQI (puntos)					
Control Iconográfico					

Protocolo Rosácea
Tratamiento con Isotretinoína
Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua

Proyecto de investigación: “Determinar la eficacia y seguridad de Isotretinoína a dosis de 0.3 mg/kg/día vs 0.5 mg/kg/día durante 12 semanas en Rosácea pápulo pustular de moderada a severa, en pacientes adultos de 18 a 59 años de edad del Centro Dermatológico Pascua en el periodo 2017 -2018

PROCEDIMIENTOS DURANTE EL ESTUDIO POR VISITA

Todos los pacientes deberán acudir a las siguientes visitas:

Visita 1. Valoración basal.

1. Se confirmará que el paciente tiene rosácea pápulo pustular moderada-severa.
2. Se corroborará que cumpla con todos los criterios y se le solicitará firmar el presente consentimiento
3. Se solicitarán estudios de laboratorio y se citarán en 7 días .

Visita 2 Día 0 Semana 1

1. Se valoran resultados de laboratorio y prueba de embarazo .
2. Se contarán lesiones y tomarán fotos de la cara.
3. Se le asignará al azar el tipo de tratamiento a seguir durante las 12 semanas, así como las medidas generales coadyuvantes y se les hará entrega del medicamento.
4. Se realizará Dermatology Life Quality Index (DLQI)
5. Se solicitarán estudios de laboratorio (mujeres incluye prueba de embarazo en sangre)

Visita 3. Semana 4.

1. Se llevará a cabo la consulta médica, se contarán lesiones y tomarán fotos de la cara.
2. Se evaluarán posibles eventos adversos y se revisarán los estudios de laboratorio solicitados.
3. Se le hará entrega de medicamento y se contabilizará el medicamento devuelto.
4. Se solicitarán estudios de laboratorio (mujeres incluye prueba de embarazo en sangre).

Visita 4. Semana 8.

1. Se llevará a cabo la consulta médica, se contarán lesiones y tomarán fotos de la cara.
2. Se evaluarán posibles eventos adversos y se revisarán los estudios de laboratorio solicitados.
3. Se le hará entrega de medicamento y se contabilizará el medicamento devuelto.
4. Se solicitarán estudios de laboratorio (mujeres incluye prueba de embarazo en sangre).

Visita 5. Semana 12. ULTIMA CITA

1. Se llevará a cabo la consulta médica, se contarán lesiones y tomarán fotos de la cara.
2. Se evaluarán posibles eventos adversos y se revisarán los estudios de laboratorio solicitados.
3. Se contabilizará el medicamento devuelto.
4. Se realizará Dermatology Life Quality Index (DLQI)

**Protocolo Rosácea
Tratamiento con Isotretinoína
Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua**

**BITÁCORA PARA EL PACIENTE
INSTRUCCIONES**

Estimado paciente,

En esta bitácora usted deberá registrar la **frecuencia con la que toma la capsula de Isotretinoína** desde el primer día que inició su tratamiento. Adicionalmente se le pide que registre en la última columna de la bitácora si presentó algún evento adverso posterior a la toma del medicamento.

Ejemplo:

Si su primer día de tratamiento fue el 23 de noviembre de 2017 y el medicamento lo tomó las 9 am y presentó náusea posterior a la toma , **usted llenará la bitacora de la siguiente forma:**

Día	Fecha	
-----	-------	--

	Día	Mes	Año	Hor a	Eventos adversos
1	23	06	15	9	comezón
2					

Dí a	Fecha			Hor a	Eventos adversos
	Día	Mes	Año		
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					

Tratamiento con Isotretinoína
Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua

Rosacea clinical score card

Primary features				
Flushing (transient erythema)	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Nontransient erythema	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Papules and pustules	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Telangiectasia	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Secondary features				
Burning or stinging	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Plaques	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Dry appearance	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Edema	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
If present:	<input type="checkbox"/> Acute	<input type="checkbox"/> Chronic		
If chronic:	<input type="checkbox"/> Pitting	<input type="checkbox"/> Nonpitting		
Ocular manifestations	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Peripheral location	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Present		
If present:	List location(s) _____			
Phymatous changes	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Global assessment				
Physician ratings by subtype				
Subtype 1: Erythematotelangiectatic	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Subtype 2: Papulopustular	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Subtype 3: Phymatous	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Subtype 4: Ocular	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe
Patient's global assessment	<input type="checkbox"/> Absent	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe

Protocolo Rosácea

Tratamiento con Isotretinoína
Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua

CUESTIONARIO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA – DERMATOLOGÍA

El objetivo de este cuestionario consiste en determinar qué efecto ha tenido su problema de la piel en su vida DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA. Por favor marque con una "X" una casilla para cada pregunta.

- | | | | | |
|----|---|--|--------------|--------------------------|
| 1. | Durante la última semana, ¿ha sentido comezón, dolor o ardor en la piel o la ha tenido dolorida? | Muchísim <input type="checkbox"/>
o <input type="checkbox"/>
Mucho <input type="checkbox"/>
Un poco <input type="checkbox"/>
Nada | | |
| 2. | Durante la última semana, ¿se ha sentido avergonzado/a o cohibido/a debido a su piel? | Muchísim <input type="checkbox"/>
o <input type="checkbox"/>
Mucho <input type="checkbox"/>
Un poco <input type="checkbox"/>
Nada | | |
| 3. | Durante la última semana, ¿le ha molestado su condición de la piel para hacer las compras u ocuparse de la casa o el jardín? | Muchísim <input type="checkbox"/>
o <input type="checkbox"/>
Mucho <input type="checkbox"/>
Un poco <input type="checkbox"/>
Nada | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 4. | Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en la elección de la ropa que lleva? | Muchísim <input type="checkbox"/>
o <input type="checkbox"/>
Mucho <input type="checkbox"/>
Un poco <input type="checkbox"/>
Nada | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 5. | Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en alguna actividad social o recreativa? | Muchísim <input type="checkbox"/>
o <input type="checkbox"/>
Mucho <input type="checkbox"/>
Un poco <input type="checkbox"/>
Nada | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 6. | Durante la última semana, ¿ha tenido dificultad para practicar deportes debido a su condición de la piel? | Muchísim <input type="checkbox"/>
o <input type="checkbox"/>
Mucho <input type="checkbox"/>
Un poco <input type="checkbox"/>
Nada | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 7. | Durante la última semana, ¿le ha impedido su condición de la piel trabajar o estudiar? | Sí <input type="checkbox"/>
No <input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |

- | | | | | |
|-----|--|--|--------------|--------------------------|
| | Si la respuesta es "No", durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en el trabajo o en sus estudios? | Mucho <input type="checkbox"/>
Un poco <input type="checkbox"/>
Nada <input type="checkbox"/> | | |
| 8. | Durante la última semana, ¿su condición de la piel le ha ocasionado dificultades con su pareja, amigos cercanos o familiares? | Muchísim o <input type="checkbox"/>
Mucho <input type="checkbox"/>
Un poco <input type="checkbox"/>
Nada <input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 9. | Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en su vida sexual? | Muchísim o <input type="checkbox"/>
Mucho <input type="checkbox"/>
Un poco <input type="checkbox"/>
Nada <input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 10. | Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su tratamiento de la piel, por ejemplo, ocupándole tiempo o ensuciando o desordenando su casa? | Muchísim o <input type="checkbox"/>
Mucho <input type="checkbox"/>
Un poco <input type="checkbox"/>
Nada <input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |

Por favor verifique que ha contestado a TODAS las preguntas. Muchas gracias.

Tratamiento con Isotretinoína
Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua

Folleto informativo pacientes

Está absolutamente **CONTRAINDICADO** el medicamento en caso de embarazo o lactancia

Así mismo esta contraindicado el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

La mayoría de los efectos secundarios del medicamento están relacionados con la dosis y se revierten después de la interrupción del tratamiento o tras la modificación de la dosis.

Dentro de los efectos secundarios posibles se encuentran los siguientes:

Queilitis (fisuras en comisura labial), xerosis (piel seca), sequedad de mucosas (nasal, oral), ojo seco, fotosensibilidad, dolor articular o muscular y fatiga.

Por lo que es muy importante siempre usar los medicamentos hidratantes que se indican para evitar la mayoría de estos.

En los laboratorios lo mas frecuentemente reportado es la elevación de Triglicéridos por lo que siempre es importante acudir a la cita medica con los resultados de laboratorio solicitado.

En caso de que usted desarrolle algún efecto secundario al uso del medicamento, los cuales se pueden presentar inclusive cuando el medicamento se utilice adecuadamente, deberá comunicarlo al investigador principal para brindarle la atención médica necesaria.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

	Fecha
--	--------------

Título del proyecto de investigación: “Determinar la eficacia y seguridad de Isotretinoína a dosis de 0.3 mg/kg/día vs 0.5 mg/kg/día durante 12 semanas en Rosácea pápulopustular de moderada a severa, en pacientes adultos de 18 a 59 años de edad del Centro Dermatológico Pascua en el periodo 2017 -2018

No. Registro CDP:	No. Dictamen CEI:
--------------------------	--------------------------

Investigador principal: Dr. Fermín Jurado Santacruz

José María Vértiz 474

Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc

C.P. 06780 México, D.F.

Servicio donde se realizará el estudio: Consulta Externa del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”

Iniciales del paciente: _____ **Número de escrutinio:**

Estimado paciente,

A usted se le está invitando a participar en un proyecto de investigación médica que se está llevando a cabo en la

Consulta Externa del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”, con dirección en José María Vértiz 474, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06780, México, D.F. Lo anterior, debido a su historia clínica y a que tiene **ROSÁCEA MODERADA-SEVERA**. Antes de decidir si acepta participar en el estudio, el investigador principal debe informarle sobre las características del proyecto de investigación y verificar que usted haya comprendido en su totalidad la naturaleza de su participación. Posterior a esta explicación, usted de forma libre y voluntaria podrá tomar una decisión al respecto.

En caso de que usted acepte participar en este estudio de investigación, deberá firmar este documento de consentimiento informado, del cual se le entregará una copia.

A continuación encontrará la explicación del proyecto de investigación. Si tiene dudas sobre alguna palabra, enunciado o no logra comprender en su totalidad el texto, siéntase con la libertad para preguntar con la finalidad de aclarar sus dudas.

A. Planteamiento del problema y justificación del estudio.

La rosácea se encuentra dentro de las primeras 10 causas de consulta dermatológica a nivel mundial, lo que nos obliga a proporcionar las opciones terapéuticas más adecuadas, previniendo la progresión de la enfermedad así como el impacto negativo sobre la calidad de vida.

Hasta el momento no existe un tratamiento específico y definitivo que detenga la

evolución progresiva de la rosácea, lo cual incrementa la morbilidad. Se ha visto una adecuada respuesta con Isotretinoína en las lesiones inflamatorias, sin embargo no hay una dosis ni tiempo estandarizado de tratamiento.

B. Objetivo del estudio.

Comparar la Isotretinoína vía oral a dosis de 0.3 mg/kg/día vs 0.5 mg/kg/día durante 12 semanas, evaluando su eficacia y seguridad como tratamiento de la Rosácea Pápulopustular moderada-severa

C. Beneficios del estudio

Los resultados nos permitirán tener un conocimiento más amplio a cerca del uso de la Isotretinoína en pacientes mexicanos con rosácea pápulopustular. Los resultados de estudios similares a este han demostrado que existe una excelente respuesta de este medicamento con este tipo de rosácea, por lo tanto tenemos como objetivo determinar si en nuestra población los resultados son similares o mejores.

D. Procedimientos del estudio

En caso de aceptar participar en el estudio, el investigador principal le realizará preguntas sobre sus antecedentes médicos, si está o ha estado bajo algún tipo de tratamiento y/o procedimientos estéticos. Posteriormente será asignado al azar (como tirar una moneda al aire) a uno de los 2 grupos de tratamiento que son:

Grupo 1. Rosácea pápulopustular tratada con Isotretinoína 0.3 mg/kg/día por 12 semanas continuas.

Grupo 2. Rosácea pápulopustular tratada con Isotretinoína 0.5 mg/kg/día por 12 semanas continuas.

Independientemente del grupo de tratamiento al que sea asignado, deberá acudir mensualmente (total de 3 meses) a consulta con el investigador principal y traer consigo los laboratorios médicos que le sean solicitados.

Se tomarán estudios de laboratorio de sangre, basales, a las 8 semanas y al final del tratamiento, con la finalidad de medir los parámetros de biometría hemática, química sanguínea completa (que incluye perfil de lipídico y hepático),

así como prueba de embarazo (en mujeres).

E. Riesgos del estudio

Mujeres: Está absolutamente **CONTRAINDICADO** el medicamento en caso de embarazo o lactancia, si pretende embarazarse o si está en edad fértil sin método(s) anticonceptivo(s). Indispensable y obligatorio será utilizar 2 métodos anticonceptivos (incluido un método de barrera) a lo largo del tratamiento y 5 semanas después de haber finalizado el tratamiento, ya que es un medicamento **teratogénico** (esto significa que si queda embarazada durante el tratamiento o el mes posterior al mismo, este medicamento puede provocar graves malformaciones en el feto).

NO tomar el medicamento en caso de alergia a la Isotretinoína, cacahuates o soya, si padece insuficiencia hepática (enfermedad grave del hígado) e insuficiencia renal (enfermedad grave del riñón), en caso de hipervitaminosis A (niveles de vitamina A muy elevados en el organismo), si presenta elevados niveles de lípidos en sangre (colesterol y triglicéridos) ó si está tomando algún antibiótico de la familia de las tetraciclinas. Informar al investigador si tiene antecedentes de depresión u otros problemas mentales ó alcoholismo.

En caso de que usted desarrolle algún efecto secundario al uso del medicamento, los cuales se pueden presentar inclusive cuando el medicamento se utilice adecuadamente, deberá comunicarlo al investigador principal para brindarle la atención médica necesaria. La mayoría de los efectos secundarios del medicamento están relacionados con la dosis y se revierten durante el tratamiento o después de la interrupción del tratamiento o tras la modificación de la dosis. Con la dosis recomendada, la relación riesgo/beneficio es generalmente aceptable. Dentro de los efectos secundarios posibles se encuentran los siguientes:

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy raramente: aumento en la necesidad de beber y orinar. Muy común: anemia, aumento de la velocidad de sedimentación, disminución o aumento del recuento de plaquetas, aumento de triglicéridos en sangre, disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL), aumento de transaminasas. Común: aumento de la glucosa en sangre y colesterol, disminución del recuento de células sanguíneas blancas, presencia de proteínas o sangre en la orina.

Trastornos psiquiátricos: Raros: depresión, empeoramiento de la depresión o algún otro problema mental grave

Trastornos del sistema inmunológico: Raros: reacciones alérgicas cutáneas (reacciones anafilácticas), hipersensibilidad.

Trastornos del sistema nervioso: Muy raros: hipertensión intracraneal benigna en pacientes que tomaban de forma concomitante isotretinoína y ciertos antibióticos (tetraciclinas).

Trastornos del oído y del laberinto: Muy raros: disfunción auditiva.

Trastornos gastrointestinales: Muy raros: pancreatitis, hemorragias gastrointestinales, colitis y otras enfermedades inflamatorias.

Trastornos hepáticos: Muy poco frecuente: hepatitis.

Trastornos renales: Muy raros: inflamación renal

Trastornos de la piel y mucosas: Muy raro: el acné puede empeorar durante las primeras semanas de tratamiento, infecciones bacterianas localizadas asociadas a inflamación, enrojecimiento o exudado purulento, es posible que las uñas se deterioren, que aumente la pigmentación, cambios en la textura del cabello, aumento en el vello corporal, aumento de la sensibilidad al sol durante el tratamiento. Muy común: erupción cutánea, picores y descamación leves, piel enrojecida y frágil particularmente en la cara. Muy frecuente: sequedad cutánea (particularmente en la cara y labios), piel y labios agrietados. En muy pocas ocasiones es posible que se experimente sudoración excesiva y picores. Puede que observe erupción, cambios en su cabello (tanto caída, muy raramente engrosamiento capilar) después de haber tomado isotretinoína durante un cierto tiempo. Frecuencia no conocida: erupciones cutáneas graves (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), que son potencialmente mortales y requieren asistencia médica inmediata, inician como manchas, a veces con ampollas centrales habitualmente en extremidades. Pueden producirse otros síntomas, como infección en los ojos (conjuntivitis) o úlceras de la boca, la garganta o la nariz.

Trastornos del aparato respiratorio: Común: sequedad y hemorragia nasal, así como rinitis. Muy raramente: sequedad en la garganta, puede tener broncoespasmo induciendo cierta ronquera.

Trastornos oculares: Muy raramente: puede afectar la visión nocturna y

provocar trastornos de la vista de forma repentina. Habitualmente desaparecen después de finalizar el tratamiento. Muy común: blefaritis, conjuntivitis, irritación y sequedad ocular, que puede ocasionar mala tolerancia a los lentes de contacto (es posible que necesite usar gafas solares para protección). Muy raramente: irritación ocular intensa, opacidad de la córnea, queratitis, cataratas y fotofobia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy frecuentes: dolores musculares y articulares (por lo tanto se debe reducir el ejercicio físico durante el tratamiento). Muy raras: artritis, alteraciones óseas (como retraso en el crecimiento y reducción en la densidad ósea), calcificación de tejidos blandos, inflamación del tendón y descomposición muscular anormal que puede conducir a problemas renales.

Trastornos sobre el sistema linfático: Muy raro: aumento de volumen de los ganglios linfáticos.

PROCEDIMIENTOS DURANTE EL ESTUDIO POR VISITA:

Todos los pacientes deberán acudir a las siguientes visitas:

Visita 1. Valoración basal. Se confirmará que el paciente tiene rosácea pápulo-pustular moderada-severa. Se corroborará que cumpla con todos los criterios y se le solicitará firmar el presente consentimiento. y se citaran en 7 días .

Visita 2 Dia 0 Semana 1: Se valoran resultados de laboratorio y prueba de embarazo .

Se contarán y tomarán fotos de la cara. Se le asignará al azar el tipo de tratamiento a seguir durante las 12 semanas, así como las medidas generales coadyuvantes y se les hará entrega del medicamento.

Se realizará Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Se solicitarán estudios de laboratorio de sangre basales (mujeres incluye prueba de embarazo en sangre)

Visita 3. Semana 4. Se llevará a cabo la consulta médica, se contarán y tomarán fotos de la cara. Se evaluarán posibles eventos adversos. Se revisarán los estudios de laboratorio solicitados. Se le hará entrega de medicamento y se contabilizará el medicamento devuelto. Se solicitarán estudios de laboratorio de sangre basales (mujeres incluye prueba de embarazo en sangre).

Visita 4. Semana 8. Se llevará a cabo la consulta médica, se contarán y tomarán fotos de la cara. Se hará la revisión del medicamento concomitante. Se evaluarán posibles eventos adversos. Se le hará entrega de medicamento y se contabilizará el medicamento devuelto. Se solicitaran estudios de laboratorio de sangre para revisión en la última cita (mujeres incluye prueba de embarazo en sangre).

Visita 5. Semana 12. Se llevará a cabo la consulta médica, se contarán y tomarán fotos de la cara. Se hará la revisión del medicamento concomitante. Se evaluarán posibles eventos adversos y se contabilizará el medicamento devuelto. Se revisarán estudios de laboratorio. Se realizará Dermatology Life Quality Index (DLQI)

F.CONFIDENCIALIDAD.

Toda la información correspondiente a su estado de salud será manejada de forma estrictamente confidencial. Sin embargo, mediante esta carta usted otorga su aceptación por escrito, para que el Patrocinador, miembros del Comité de Ética y las autoridades sanitarias que correspondan (en este caso, la Secretaría de Salud) puedan tener acceso a su expediente con el fin de verificar la autenticidad de la información, conocer su evolución clínica, así como evaluar la calidad de los servicios que se le proporcionan.

Eventualmente, los resultados podrán ser utilizados para generar una publicación médica, a juicio de los investigadores y del patrocinador. Todas las personas involucradas están comprometidas a mantener la información de manera confidencial y velar por la seguridad física, moral y psicológica de los participantes .

G . CONSIDERACIONES ÉTICAS

Con el fin de garantizar la seguridad de los participantes del protocolo, se realizará bajo las recomendaciones de la Asociación Médica Mundial (conforme a la declaración de Helsinki 1964, así como las actualizaciones de Edimburgo 2000, Washington 2002 y la última modificación de Tokio 2004) y en apego a la Ley General de Salud. Además los procedimientos de este han sido revisados y aprobados por el Comité Ética en Investigación del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”. Cualquier duda sobre el protocolo usted puede contactar directamente al Presidente del Comité la Dra. Blanca

María de Lourdes Alonzo Romero Pareyón al tel. 55 38 70 33 en horario de 8 a 14 hrs, de lunes a viernes. , al Dr. Fermín Jurado Santacruz al tel. 55 38 70 33 o a la Dra. Maria Julia Garza Zúñiga al tel. 5529557957o al correo electrónico julie_garza@hotmail.com.

El estudio incluye 72 pacientes con rosacea subtipo pápulopustular moderada-severa que libremente acepten participar en él. El voluntario puede rehusar a continuar participando, sin que esto sea penalizado o represente pérdida de algún derecho o beneficio y conservará su derecho a los cuidados necesarios, mientras permanezca

El investigador se compromete adicionalmente a proporcionar información actualizada, obtenida sobre cualquier avance significativo en la severidad que podría resultar relevante

H. Declaraciones

1. Su decision de participar en el protocolo es completamente voluntaria
2. En caso de que usted decida NO participar en el protocolo, la atención médica que recibe en esta institución seguirá siendo la misma y no habrá represalias ni consecuencias negativas para usted.
3. Usted es libre de retirarse de este protocolo de investigación médica en el momento que usted lo desee, pudiendo informar o no los motivos de su salida al investigador principal. La decision de retirarse del protocolo sera respetada y en ningún momento se le solicitará que recapacite.
4. No recibirá pago o beneficios económicos por su participación en el protocolo
5. Derivado de su participación en este protocolo, usted no deberá realizar ningún pago adicional por la atención médica
6. Durante todo el protocolo, usted tiene el derecho de solicitar información sobre el mismo, al investigador principal
7. Toda la información que usted le proporcione al investigador, así como su identidad, sera tratada con CONFIDENCIALIDAD.
8. Las fotografías de su cara son CONFIDENCIALES y serán resguardadas por el investigador principal.
9. Usted autoriza que las fotografías se utilicen para difundir los resultados de esta investigación en revistas científicas, protegiendo siempre su identidad.

Finalmente,

He leído la información que me han proporcionado sobre este protocolo de investigación, mis dudas han sido aclaradas satisfactoriamente y he comprendido el objetivo, los beneficios y los riesgos de participar en el protocolo . También he sido informado y entiendo que los resultados de la investigación

serán publicados y difundidos con fines científicos, pero que bajo ninguna circunstancia sera revelada mi identidad como participante del mismo. Y que recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado. Por lo que,

ACEPTO PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Nombre y firma del paciente	Fecha
Nombre y firma del testigo 1	Fecha
Dirección completa	Parentesco con
Nombre y firma del testigo 2	Fecha
Dirección completa	Parentesco con el paciente

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

El paciente ha recibido información sobre la naturaleza, objetivos, beneficios y riesgos que implica su participación en este estudio de investigación. Que he contestado, en la medida de lo posible, todas las preguntas del paciente sobre el estudio. He comprobado que el paciente ha comprendido los riesgos que implica participar en este estudio. Acepto que he leído y conozco la normatividad vigente nacional e internacional para realizar investigación en seres humanos; así como

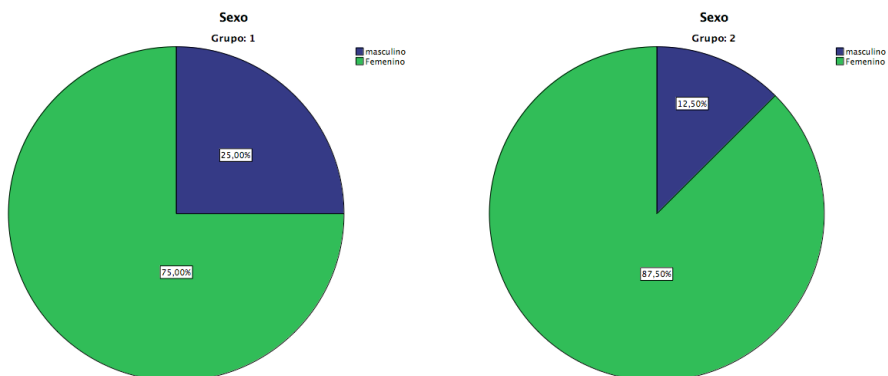
<hr/> Nombre y firma del	<hr/> Fecha

4. Resultados

Se reclutaron 16 pacientes hasta el 01 de Mayo del 2018, lo que representa el 22% de la muestra total, a quienes se les administro 10mg/día vs 20 mg/día de Isotretinoína por asignación aleatoria. Posteriormente se realizará un nuevo análisis y se adjuntaran los resultados al completar el tamaño de muestra.

Se reclutaron 16 pacientes con diagnóstico de rosácea tipo 2 moderada a severa, y se aleatorizaron en 2 grupos, en los que se analizo la mejoría en numero de lesiones pacientes. El grupo 1 estuvo constituido por 8 pacientes: 6 (75%) mujeres 2 (25%) hombres. El grupo 2 estuvo constituido por 8 pacientes, 7 (87.5%) mujeres y 1 (12.5%) hombre , $p= 0.53$, Figura 1. Sexo.

Figura 1. Sexo



La edad de los pacientes estuvo comprendida entre los 19 y 57 años de edad, con una media de 40 y 47 (DE 11.7), Grupo 2 media de 47 (DE 6,1) ,Figura 2. Edad.

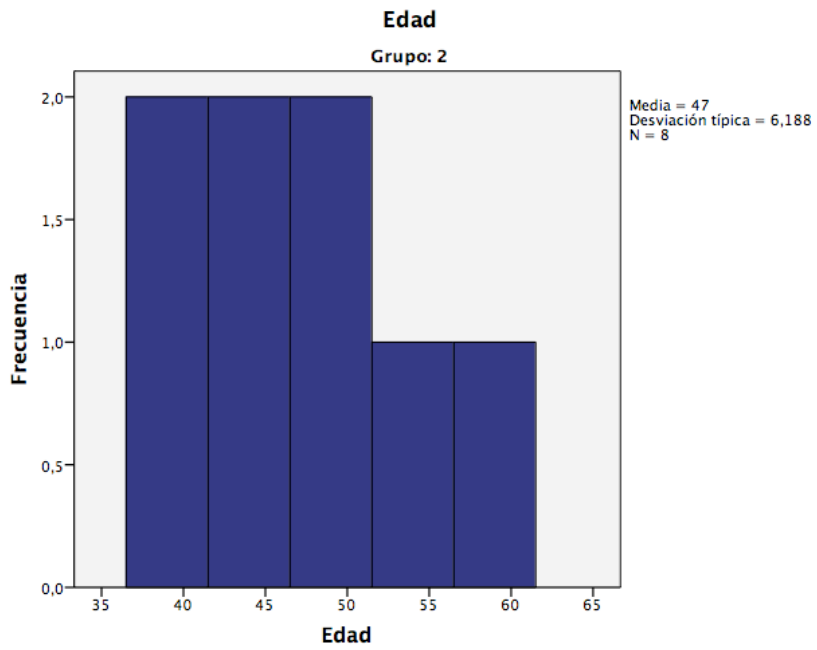
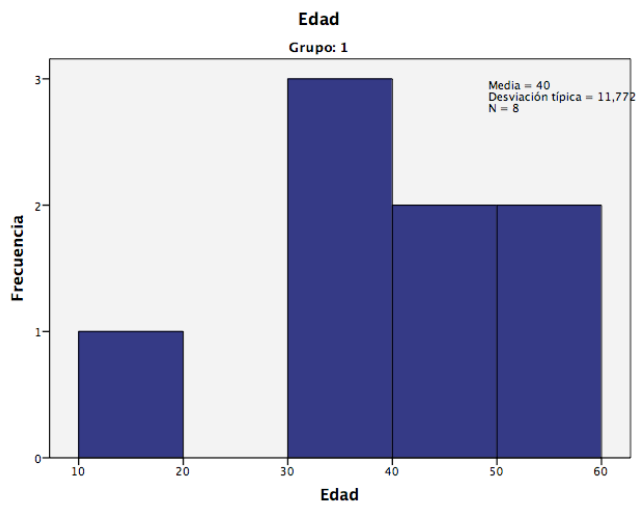


Figura 2 Edad

Grupo

Los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos mediante una lista creada en línea en la siguiente pagina:

<https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists>

El grupo 1 recibió 20 mg de isotretinoína cada 24 horas y el grupo 2 recibió 10 mg de isotretinoína cada 24 horas, con distribución del 50% en cada grupo.

Gravedad

Todos los participantes fueron diagnosticados con Rosácea papulopustular de moderada a severa, de los cuales 7 pacientes (43.8%) fueron moderada y 9 (56.3%) severa.

Escolaridad

La escolaridad de los pacientes se distribuyó de la siguiente forma; en el grupo 1, 1 (12.5%) primaria, 5 (62.5%) secundaria y 2 (25%) preparatoria y en el grupo 2, 3(37.5%) con primaria, 3 (37.5%) con secundaria y 2 (25%) con preparatoria. ($p= 0.49$), Figura Escolaridad.

Estado Civil

El estado civil del grupo 1 fue de 4 (50%) solteros y 4 (50%) casados y del grupo 2, 1 (12.5%) soltero y 7 (75.5%) casados, $p= 0.11$

Origen y Residencia

De grupo 1 7 (87.5%) de los pacientes son originarios de la Ciudad de México y

1 (12.5%) del Edo de México , y del grupo 2 , 4 (50%) de la ciudad de México y 3 (37.5%) del Estado de México.

Los pacientes del grupo 1 residen 4 (50%) en la Ciudad de México y 4 (50%) en el estado de México y del grupo 2 , 3 (37.5%) en la ciudad de México, 4 (50%) en el estado de México y 1 (12.5%) en el estado de Veracruz, Figura Origen y residencia.

El cuadro1. (Cuadro Características sociodemográficas), presenta las variables sociodemográficas, mismas que no muestran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al inicio del estudio.

Cuadro 1. Características sociodemográficas

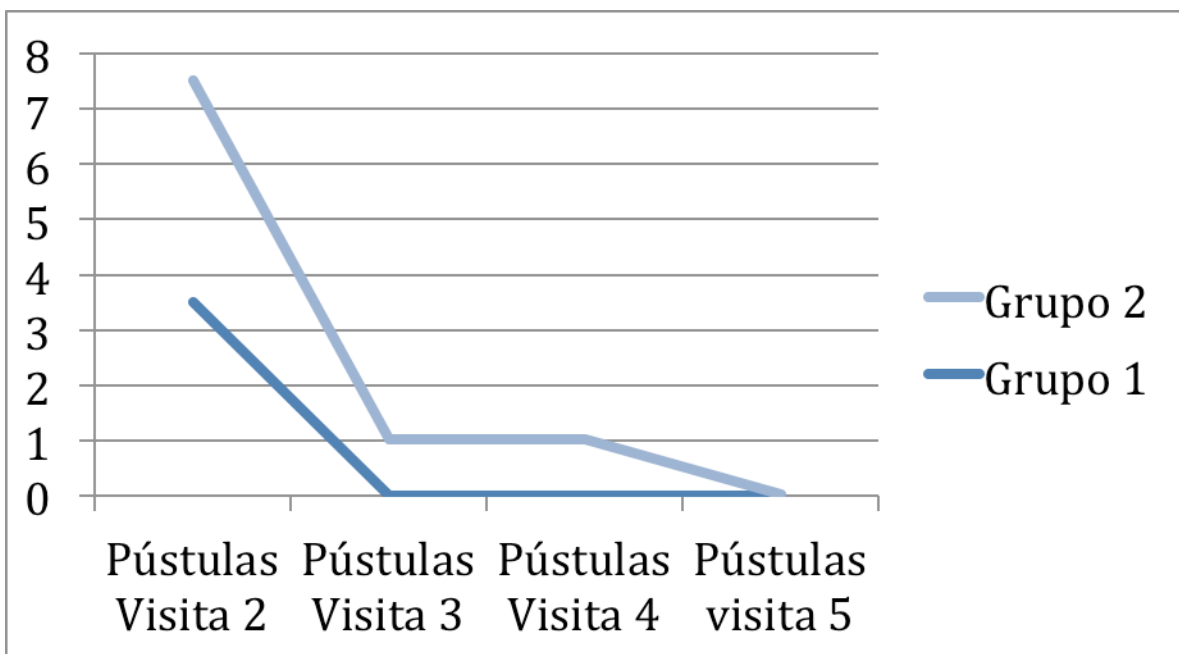
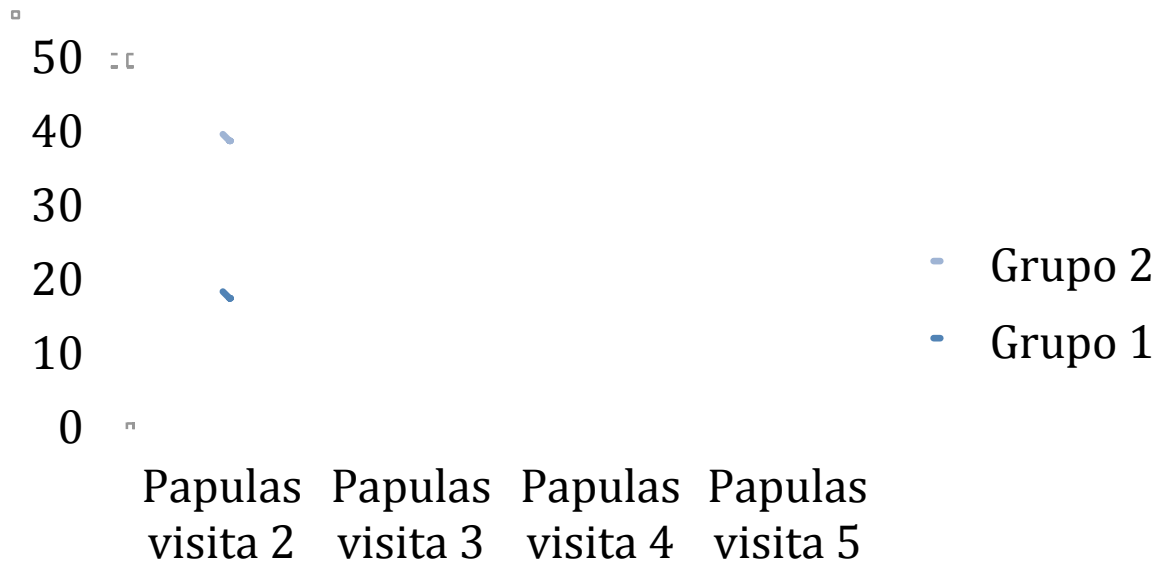
VARIABLE	GRUPO 1: n=8 %	GRUPO 2: n=8 %	p
SEXO			
FEMENINO	6 (7)	7 (87.5)	0.53
MASCULINO	2 (25)	1 (12.5)	
EDAD	40(± 11.7)	47(±6.1)	0.17

ESCOLARIDAD			
PRIMARIA	1 (12.5)	3 (37.5)	
SECUNDARIA	5 (62.5)	3 (37.5)	0.49
BACHILLERATO	2 (25)	2 (25)	
LICENCIATURA	0 (0)	0 (0)	
 ESTADO CIVIL			
SOLTERO	4 (50)	1 (12.5)	
CASADO	4 (50)	7 (75.5)	0.11
 LUGAR DE ORIGEN			
CDMX	7 (87.5)	4 (50)	
EDO. MEX	1 (12.5)	3 (37.5)	
OTROS ESTADOS	0 (0)	1 (12.5)	
 LUGAR DE RESIDENCIA			
CDMX	4 (50)	3 (37.5)	
EDO. MEX	4 (50)	4 (50)	
OTROS ESTADOS	0 (0)	1 (12.5)	

- \pm Desviación estándar

Eficacia

Figura 3. Eficacia



Figura

La diferencia de pápulas por grupo en la visita 3 fue de 3 (5) del grupo 1 y de 10(2.2) del grupo 2, $p= 0.008$, sin embargo en el resto de las consultas no hubo diferencia estadísticamente significativa y se igualan los 2 grupos.

La diferencia en el eritema en los pacientes del grupo 2 en la visita 5 fue significativamente estadística, $p= 0.05$. Cuadro 2. Eficacia

.Cuadro 2.	Med(RIC)	Med(RIC)	Med(RIC)	Med(RIC)	
Pápulas Grupo 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	p
	18(21)	3(5)	4(7)	2.6(6)	0.28
Pápulas Grupo 2	21(26)	10(2.2)	6(14)	1(12)	0.18
p	0.60	0.008*	0.08	0.082	
Pústulas Grupo 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	p
	3.5(13)	0(1)	0(2)	0(1)	0.27
Pústulas Grupo 2	4(5)	1(4)	1(2)	0(0)	0.16
p	0.51	0.12	0.27	0.82	
Eritema transitorio	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	p
Grupo 1	2(1)	1(1)	1(1)	1(1)	0.15
Eritema transitorio	2(1)	2(1)	1(1)	1(1)	0.05
Grupo 2					
p	0.27	0.25	0.65	0.48	
Eritema No	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	p
transitorio Grupo 1	2(1)	2(1)	1.5(1)	1.5(1)	0.15

Eritema No	2(1)	2(2)	2(1)	2(1)	0.25
transitorio Grupo 2					
p	0.62	0.72	0.67	0.87	
<hr/>					
Telangiectasias	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	p
Grupo 1	1(1)	1(1)	1(0)	1(0)	0.31
Telangiectasias	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1.0
Grupo 2					
p	0.04*	1	0.47	0.56	
<hr/>					
ALT Grupo 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	p
	20.5(10)	27(21)	24(31)	20.5(28)	0.50
ALT Grupo 2	17(7)	22(11)	16(18)	24(15)	0.16
p	0.37	0.41	0.22	0.88	
<hr/>					
AST Grupo 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	p
	23(6)	22(10)	25.5(85)	21.5(12.7)	0.68
AST Grupo 2	18(3)	20(14)	20(5)	20(7)	0.44
p	0.22	0.81	0.28	0.72	
<hr/>					
BT Grupo 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	p
	0.34(0.42)	0.54(1.26)	0.48(0.50)	0.41(0.40)	0.45
BT Grupo 2	0.49(0.20)	0.55(0.17)	0.52(0.28)	0.35(0.48)	1.0
p	0.72	0.41	0.66	0.39	
<hr/>					
BD Grupo 1	Vista 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	p
	0.13(0.23)	0.20(0.30)	0.18(0.42)	0.20(0.30)	
BD grupo 2	0.16(0.09)	0.23(0.06)	0.18(0.09)	0.19(0.18)	0.71

p	0.90	0.32	50.56	0.94	0.17
BI Grupo 1	Visita 2 0.90(0.88)	Visita 3 0.75(1.8)	Visita 4 1.0(2.2)	Visita 5 0.80(0.88)	p
BI Grupo 2	0.30(0.14)	0.31(0.17)	0.30(0.16)	0.24(0.40)	0.31
p	0.12	0.10	0.04	0.07	0.86
GGT Grupo 1	Visita 2 27.5(32)	Visita 3 39(24)	Visita 4 32.5(15)	Visita 5 34(10)	p
GGT Grupo 2	19(12)	12(11)	16(13)	18(17)	0.60
p	0.07	0.009*	0.04*	0.01*	0.49
FA Grupo 1	Visita 2 78(37)	Visita 3 86(36)	Visita 4 85(45)	Visita 5 81.5(28)	p
FA Grupo 2	83(37)	77(26)	82(26)	84(17)	0.61
p	1.0	0.065	0.94	0.66	
Glucosa Grupo 1	Visita 2 86.5(13)	Visita 3 98(14)	Visita 4 97(27)	Visita 5 94.5(7)	p
Glucosa Grupo 2	94(6)	90(7)	91(10)	90(4)	0.06
p	0.12	0.07	0.66	0.11	
Colesterol Grupo 1	Visita 2 184.5(53)	Visita 3 189(22)	Visita 4 155(49)	Visita 5 171(47)	p
Colesterol Grupo 2	164(57)	181(60)	160(36)	176(27)	0.73
p	0.67	0.64	0.66	1.0	
Trigliceridos	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	p
Grupo 1	100.5(70)	122.5(148)	95(25)	131.5(112)	0.11

Trigliceridos	97(38)	99(29)	97(49)	101(85)	0.60
Grupo 2					
p	0.75	0.48	0.52	0.88	
HDL Grupo 1	Visita 2 45.5(25)	Visita 3 46(22)	Visita 4 44.5(17)	Visita 5 45.5(22)	p 0.24
HDL Grupo 2	48(16)	49(19)	41(29)	53(10)	1.0
p	0.56	0.48	0.47	0.47	
LDL Grupo 1	Visita 2 114(39)	Visita 3 120(23)	Visita 4 117.5(37)	Visita 5 122.5(34)	p 0.34
LDL Grupo 2	94(56)	107(55)	89(29)	92(35)	0.75
p	0.16	0.14	0.04*	0.06	
Leucocitos Grupo 1	Visita 2 6.5(3.4)	Visita 3 7.1(2.0)	Visita 4 6.9(2.1)	Visita 5 6.3(2.2)	p
Leucocitos Grupo 2	6.48(2.1)	5.9(4.0)	5.6(1.8)	5.8(2.9)	0.41
p	0.59	0.06	0.08	0.51	0.73
Plaquetas Grupo 1	Visita 2 211.5(87)	Visita 3 210.5(69)	Visita 4 222(98)	Visita 5 209(99)	p 0.89
Plaquetas Grupo 2	246(98)	248 (70)	243(86)	245(92)	0.06
p	0.52	0.38	0.56	0.47	
HB Grupo 1	Visita 2 14.5(3.3)	Visita 3 14.0(3.3)	Visita 4 14.0(3.3)	Visita 5 14.5(4.3)	P 1.0
HB Grupo 2	13.6(1.7)	13.6(2.2)	13.7(2.3)	13.8(2.1)	0.75
p	0.67	0.72	0.25	0.43	

CPK Grupo 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	P
	98(97)	101.5(77)	92(83)	109.5(85)	0.83
CPK Grupo 2	85.5(39)	91(50)	102.5(34)	88.5(28)	0.83
p	0.71	0.81	0.77	0.17	

- **p<0.05 por x2**

Seguridad

La diferencia en GGT por visita desde la visita 3 tuvo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, en el grupo 1 con 39(24), 32.5(15), 34(10) respectivamente y 12(11), 16(13) y 18(17), p=0.009, p=0.04, p= 0.01. Figura 4. GGT

La diferencia en LDL entre grupos de la visita 4 fue de 117.5(37) y 89(29), p= 0.04

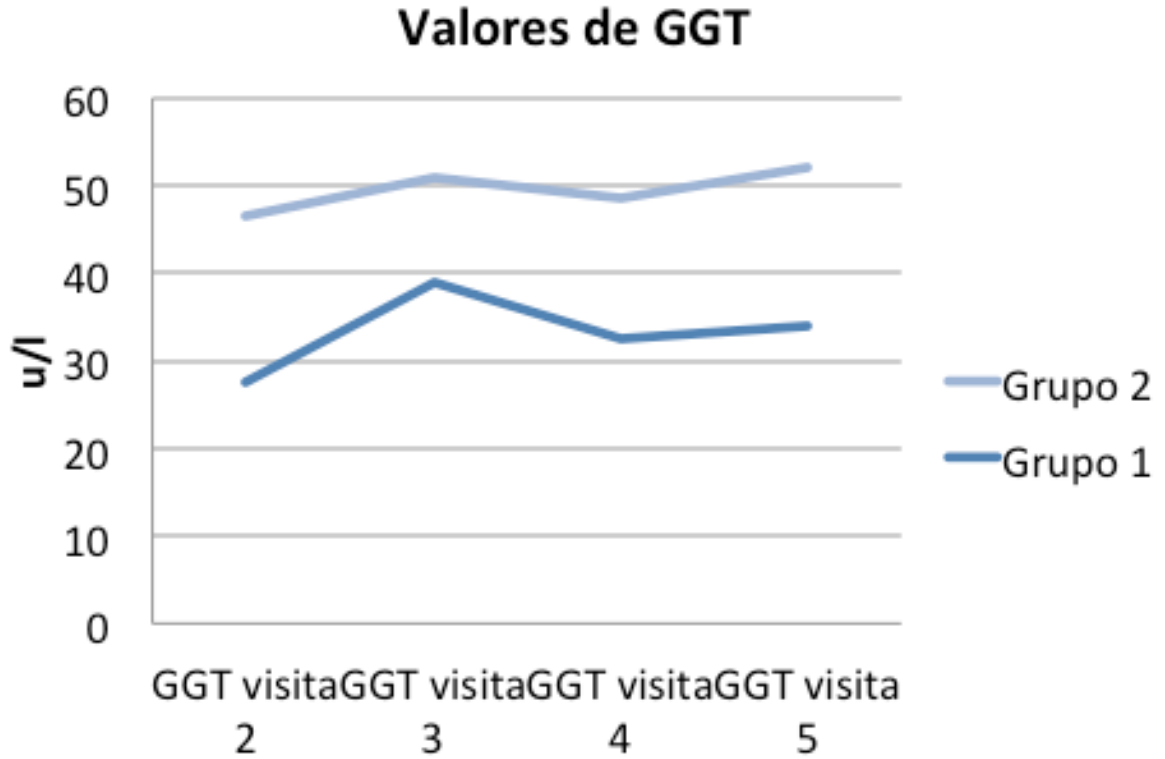


Figura 4. GGT

Cuadro 3. Alteraciones por laboratorio por visita

	Grupo 1	Grupo 2	p
	n=8 %	n=8%	
Alteración Lab visita 2	0(0)	4(50)	0.21
Alteración Lab visita 3	3(42.9)	5(62.5)	0.44
Alteración Lab visita 4	2(33.3)	6(85.7)	0.05*
Alteracion Lab visita 5	4(66.7)	4(57.1)	0.72

• $p < 0.05$ por χ^2

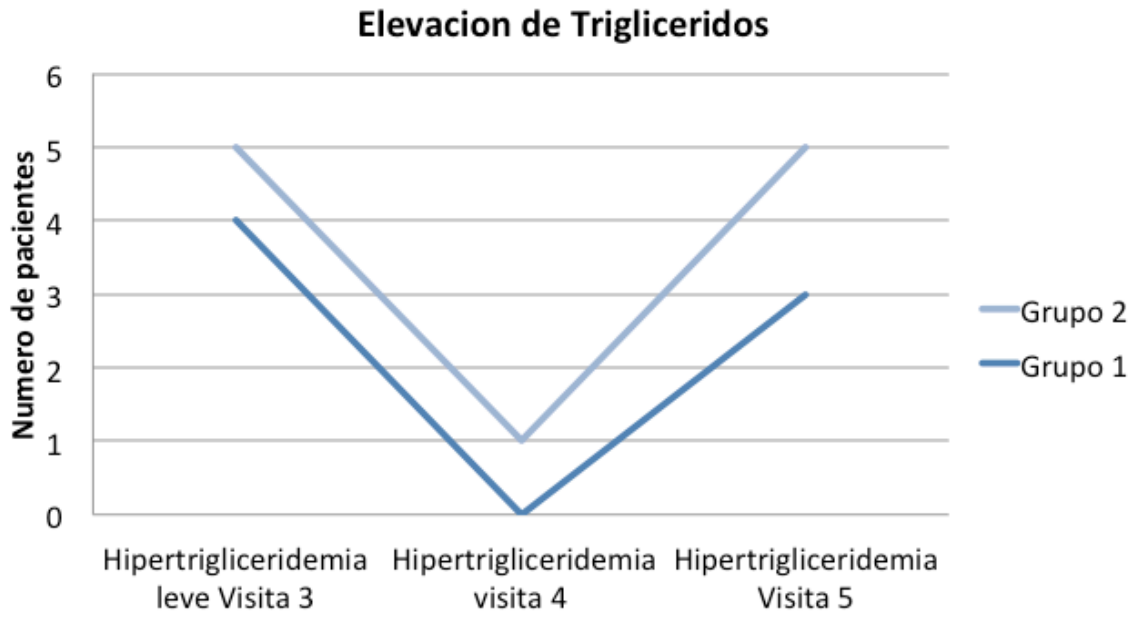


Figura 5. Elevación de Triglicéridos

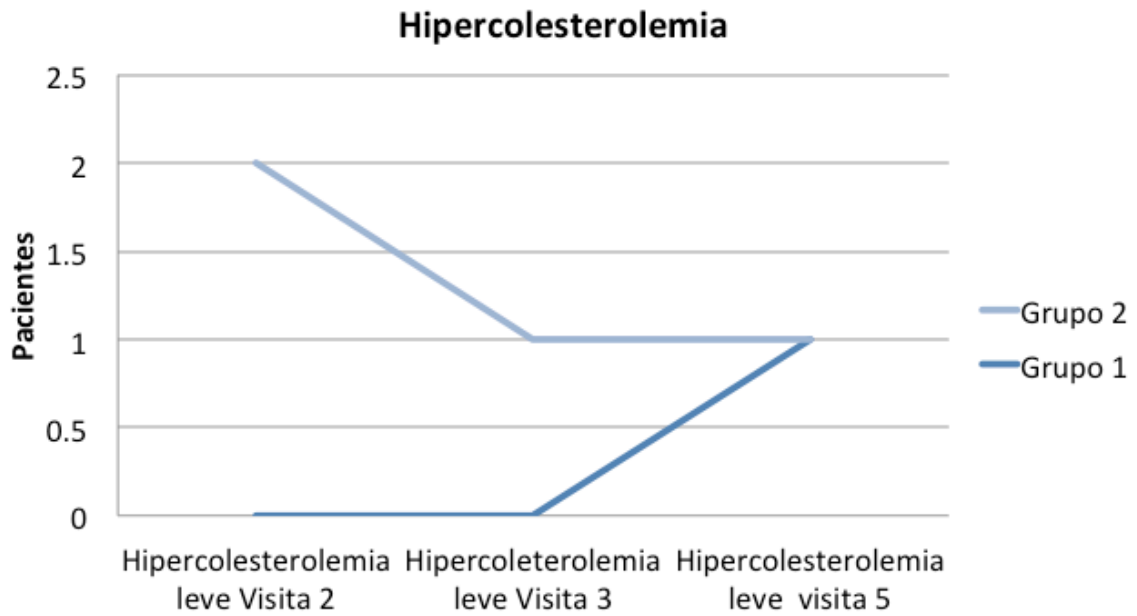


Figura 5. Hipercolesterolemia

Cuadro 4. Alteraciones por laboratorio individuales

	Grupo 1	Grupo 2	p
	n=8 %	n= 8%	
Hipertriglicerideima Leve	0(0)	1(12.5)	p 0.30
Visita 2			
Hipertrigliceridemia Leve	4(57.1)	1(12.5)	p 0.06
Visita 3			
Hipertrigliceridemia Leve	0(0)	1(14.3)	p 0.33
Visita 4			
Hipertrigliceridemia Leve	3(50)	2(28.6)	p 0.42
Visita 5			
Hipercolesterolemia	0(0)	2(25)	p 0.13
Leve visita 2			
Hipercolesterolemia	0(0)	1(12.5)	p 0.33
Leve visita 3			
Hipercolesterolemia	1(16.7)	0(0)	p 0.26
Leve visita 5			

HDL Disminución	0(0)	1(14.3)	p 0.33
Leve visita 4			
ALT Elevación leve			
Visita cuatro	0(0)	1(14.3)	p 0.36
ALT Elevación			
Moderada visita 4	1(16.7)	0(0)	
Bilirrubina Total	0(0)	1(12.5)	p 0.33
Elevación leve			
Visita 3			
Bilirrubina Indirecta	0(0)	1(12.5)	p 0.33
Elevación leve			
Visita 3			
Anemia Moderada	0(0)	1(12.5)	p 0.30
Vista 2			
Anemia leve	0(0)	2(25)	p 0.15
Visita 3			

Anemia moderada	0(0)	1(12.5)	
Visita 3			
Anemia leve	0(0)	2(28.6)	p 0.11
Visita 4			
Anemia moderada	0(0)	1(14.3)	
Visita 4			
Anemia leve			
Visita 5	0(0)	1(14.3)	p 0.26
Anemia moderada	0(0)	1(14.3)	p 0.26
Visita 5			

- p<0.05 por x2

Cuadro 5 .Alteraciones Clínicas por visita

	Grupo 1	Grupo 2	p
	n=8 %	n=8 %	
Alteración Clínica visita	5(62.5)	3(37.5)	p 0.59
2			
Alteración Clínica visita	6(85.7)	5(62.5)	p 0.50
3			
Alteración Clínica visita	2(33.3)	2(33.3)	p 1.0

4			
Alteración Clínica visita	5(83.5)	2(28.6)	p 0.28
5			

- p<0.05 por x2

Cuadro 6. Alteraciones clínicas individuales

	Grupo 1	Grupo 2	p
	n=8 %	n=8%	
Xerosis visita 2	3(37.5)	1(12.5)	p 0.49
Xerosis visita 3	4(57.1)	3(37.5)	p 0.54
Xerosis visita 4	5(83.3)	2(33.3)	p 0.19
Xerosis visita 5	1(16.7)	2(33.3)	p 0.40
			p 1.0
Epistaxis visita 2	1(12.5)	1(12.5)	
Epistaxis visita 3	2(28.6)	1(12.5)	p 0.50
Epistaxis visita 4	2(33.3)	0(0)	p 0.21
Epistaxis visita 5	1(16.7)	0(0)	p 0.36
Mialgias visita 5	1(16,7)	0(0)	p 0.36

Prurito visita 2	4(50)	2(25)	p 0.55
Prurito visita 3	4(57.1)	3(37.5)	p 0.54
Prurito visita 4	4(66.7)	1(16.7)	p 0.17
Prurito visita 5	3(50)	1(16.7)	p 0.34
Cefalea visita 2	2(25)	2(25)	1.0
Cefalea visita 3	1(14.3)	2(25)	p 0.50
Cefalea visita 4	1(16.7)	0(0)	p 0.36
Ardor en piel	1(12.5)	1(12.5)	p 1.0
Visita 2			
Ardor en piel	1(14.3)	1(12.5)	p 0.62
Visita 3			
Ardor en piel	1(16.7)	0(0)	p 0.36
Visita 4			
Ojo seco visita 2	1(12.5)	1(12.5)	p 1.0
Ojo seco visita 3	1(14.3)	3(37.5)	p 0.31
Ojo seco visita 4	1(16.7)	3(50)	p 0.22
Ojo seco visita 5	0(0)	2(33.3)	p 0.13

Queilitis visita 2	2(25)	1(12.5)	p 0.80
Queilitis visita 3	2(28.6)	3(37.5)	p 0.53
Queilitis visita 4	3(50)	2 (33.3)	p 0.54
Queilitis visita 5	0(0)	2(33.3)	p 0.13
Mareo visita 2	0(0)	2(25)	p 0.31
Mareo visita 3	0(0)	2(25)	p 0.19
Mareo visita 5	0(0)	1(16.7)	p 0.30
Nausea visita 2	0(0)	1(12.5)	p 0.58
Nausea visita 3	0(0)	2(25)	p 0.19
Nausea visita 5	0(0)	1(16.7)	p 0.30

• p<0.05 por x2

Calidad de vida en dermatología por DLQI

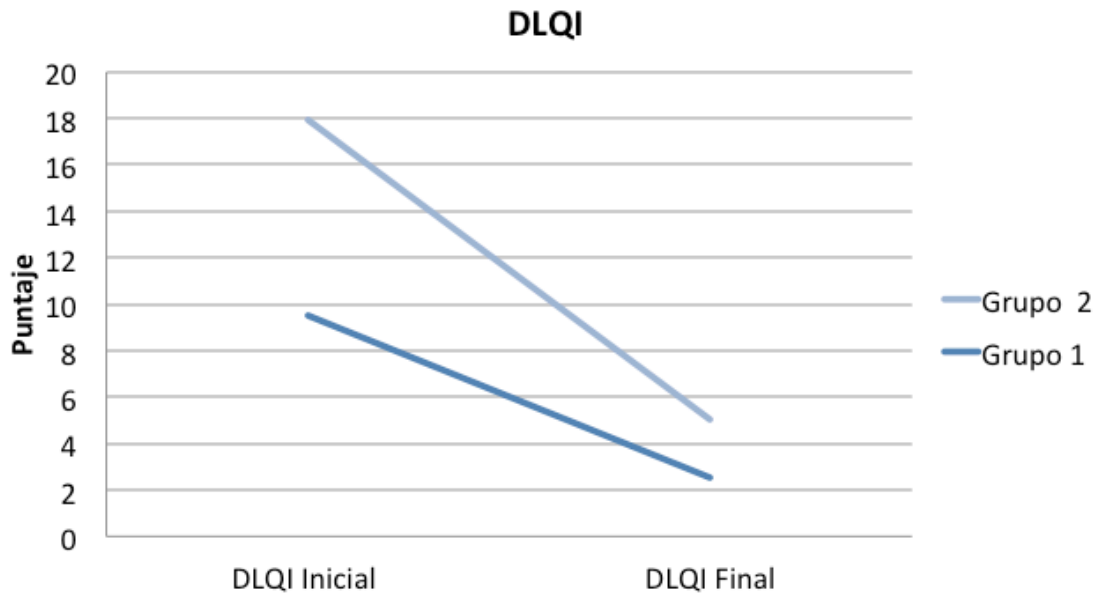


Figura 6. DLQI

En relación a la calidad de vida encontramos diferencias en la disminución de sentirse avergonzados sobre su piel entre la primera y última visita, del grupo uno 1.33(0.81) $p=0.01$, y del grupo 2 1.42(0.92) $p= 0.008$.

Disminución en los 2 grupos sobre las molestias para realizar sus actividades cotidianas entre la primera y última visita, el grupo 1 1.16(1.16) $p= 0.05$ y del grupo 2 0.71(0.75) $p= 0.04$

Encontramos diferencias significativas sobre la mejoría en la condición de su piel para realizar sus actividades sociales y recreativas entre la primera y última visita, grupo 1 con 0.83(0.75) $p= 0.04$ y del Grupo 2 con 0.85(0.90) $p= 0.04$.

Los pacientes del grupo 1 reportan que el tratamiento les ha quitado tiempo de sus actividades habituales con una $p= 0.02$

Con una diferencia en el DLQI inicial y final significativa entre la visita 1 y 2 en los dos grupos con 7.0(5.3) $P 0.02$ y 5.8(4.8) $p= 0.01$ respectivamente

Cuadro 7. DLQI

PREGUNTA	Grupo 1 n=8	Grupo 2 n=8	p
Durante la última semana, ¿ha sentido comezón, dolor o ardor en la piel o la ha tenido dolorida?	0.33(1.0)	1.0(1.5)	0.46 0.13
Durante la última semana, ¿se ha sentido avergonzado/a o cohibido/a debido a su piel?	1.33(0.81)	1.42(0.92)	0.01* 0.008*
Durante la última semana, ¿le ha molestado su condición de la piel para hacer las compras u ocuparse de la casa o el jardín?	1.16(1.16)	0.71(0.75)	0.05* 0.04*
Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en la elección de la ropa que lleva?	0.05(0.54)	0.14(1.34)	0.06 0.78
Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en alguna actividad social o recreativa?	0.83(0.75)	0.85(0.90)	0.04* 0.04*

Durante la última semana, ¿ha tenido dificultad para practicar deportes debido a su condición de la piel?	1.0(1.26)	0.71(1.11)	0.11
			0.14
Durante la última semana, ¿le ha impedido su condición de la piel trabajar o estudiar?	0.16(1.32)	0.85(1.06)	0.77
			0.07
Si la respuesta es "No", durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en el trabajo o en sus estudios?			
Durante la última semana, ¿su condición de la piel le ha ocasionado dificultades con su pareja, amigos cercanos o familiares?	0.66(0.81)	0.42(0.78)	0.10
			0.20
Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en su vida sexual?	0.66(1.21)	0.28(0.48)	0.23
			0.17
Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su tratamiento de la piel, por ejemplo, ocupándole tiempo o ensuciando o desordenando su casa?	0.66(0.51)	0.14(0.37)	0.02*
			0.35
DLQUI TOTAL			0.02*
	7.0(5.3)	5.8(4.8)	0.01*

5. Discusion

Se realizo el análisis estadístico con el 22% de los pacientes del tamaño de muestra total . Lo que es claro es que existe una gran diferencia tanto en la mejoría como en calidad de vida en los 2 grupos de estudio antes y después del tratamiento.

Comparando con la serie mas grande reportada de Gollnick y cols, quienes compararon Isotretinoína vía oral en 3 dosis diferentes (0.1 mg/kg/día, 0.3 mg/kg/día o 0.5 mg/kg/día) y 100 mg de Doxiciclina para la rosácea papulopustular vs placebo en la primera fase y en la segunda fase entre estos 2, las tres dosis de Isotretinoína mostraron buenos resultados comparadas con placebo, pero sólo la dosis de 0.3 mg/kg/día fue estadísticamente significativa ($p=0.00523$) vs placebo.

En una segunda fase del estudio, compararon la dosis más efectiva de Isotretinoína vs Doxiciclina, demostrando que la doxiciclina no mostró inferioridad ($p=0.00001$), sin embargo, al final de este estudio, basándonos en los resultados de Gollnick y colaboradores, la Isotretinoína vía oral a dosis de 0.3 mg/kg/día es eficaz y bien tolerada como una opción para el tratamiento de la rosácea pápulo-pustular; resultado que podemos relacionar con los que hemos observado en este estudio.

Una limitación de nuestro estudio es el conteo de las lesiones, que podría variar al ser dependiente del observador, sin embargo realizando un método de conteo estandarizado disminuiría el sesgo de medición y adicionalmente seria

conveniente que las iconografías seriadas de los pacientes fueran evaluadas por 2 observadores y no uno, para verificar el conteo correcto.

Otra limitante fue la dosis asignada, ya que la presentación del medicamento utilizado fue de 10mg ó 20 mg, al aleatorizarlo en los dos grupos de estudio la dosis por kilogramo de peso al día fue variable. El resultado en lesiones inflamatorias y en calidad de vida fue similar con ambas dosis.

6.Conclusiones

Este análisis preliminar de los datos nos muestra que existe evidencia de que ambas dosis de Isotretinoína tienen la misma eficacia y logran el mismo porcentaje de reducción de lesiones inflamatorias; si los resultados continúan así hasta el término del ensayo clínico recomendaríamos la dosis diaria de 0.3 mg/kg de peso.

Sería bueno realizar un estudio de costo-efectividad de ambas intervenciones pero con este tamaño de muestra podemos observar que disminuiríamos a la mitad del costo el tratamiento y así aumentaría la accesibilidad a los pacientes al tratamiento.

Consideramos que la mejoría en la calidad de vida mejoría es muy importante en los pacientes tratados con Isotretinoína con diagnóstico de Rosácea papulopustular moderada-severa con las diferentes dosis propuestas sin presentar eventos adversos clínicos ni de laboratorio de manera significativa.

7. Recomendaciones

Continuaremos incluyendo pacientes al protocolo, en la espera de los resultados y análisis final con el tamaño de muestra completo para poder mantener esta recomendación, sin embargo, hasta el momento nuestro estudio sugiere que una dosis menor a la habitual de isotretinoína es igualmente eficaz y segura para tratar rosácea papulopustular.

8. Referencias bibliográficas

- a. Frank C. Powell. Rosacea. N Engl J Med. 2005; 352: 793 – 803
- b. Del Rosso J, Thiboutot D., Gallo R., Webster G., Tangheiti E., Eichenfield L., et al. Consensus Recommendations From the American Acne & Rosacea Society on the Management of Rosacea, Part 3: A Status Report on Systemic Therapies. Cutis. 2014; 93: 18 – 18
- c. Jansen T. Formes cliniques et classification de la rosacée. Annales de dermatologie. 2011; 138: S138 – S147
- d. Abramova L. , [Yeung](#) J, MD, [Chren](#) M. , [Chen](#) S. Rosacea Quality of Life Index (RosaQol). J Am AcadDermatol. 2004 ;50. (3) :12
- e. Parodi A., Drago F., Paolino S., Cozzani E., Gallo R. Prise en charge thérapeutique de la rosacée. Annales de dermatologie. 2011; 138: S158 – S162
- f. Fowler J., Jackson M., Moore A., Jarratt M., Jones T., Meadows K., et al. Efficacy and Safety of Once-Daily Topical Brimonidine Tartrate Gel 0.5% for the Treatment of Moderate to Severe Facial Erythema of Rosacea:

Results of Two Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Pivotal Studies. *J Drugs Dermatol*. 2013; 12 (6): 650 – 656

- g. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us?. *Australasian Journal of Dermatology*. 2013; 54: 157 – 162
- h. JimOn S., Zeichner J. Isotretinoin updates. *Dermatologic therapy*. 2013; 26: 377 – 389
- i. Poglia G., De Souza C., Mullinari F., Lima A., Nail fold capillaroscopy as a diagnostic and prognostic method in rosácea. *AnBrasDermatol*. 2001; 86 (1): 87 – 90
- j. Chosidow O., Cribier B. Épidémiologie de la rosacée: données actualisées. *Annales de dermatologie*. 2011; 138: S124 – S128
- k. Nickle S., Peterson N., Peterson M. Updated Physician's Guide to the Off-label Uses of Oral Isotretinoin. *J ClinAesthetDermatol*. 2014; 7 (4): 22 – 34

- I. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MMD, Charland L. Interventions for rosacea(review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015;4: Art. No. : CD003262.

- m. Cribier B. Medical history of there presentation of rosácea in the 19th century. J Am AcadDermatol. 2013; 69: S2 – 14

- n. Steinhoff M., Schaubert J., Leyden J. New insights into rosácea pathophysiology: A review of recent findings. J Am AcadDermatol. 2013; 69: S15 – 16

- o. Hyunhee P., James Q., Del Rosso DO. Use of Oral Isotretinoin in the Management of Rosacea. ClinAesthDermatol. 2011; 4: 9

- p. Wilkin J., Dahl M., Detmar M., Drake L., Liang M., Odom R., et al. Standard grading system for rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J Am AcadDermatol. 2004; 50: 6

- q. Solky B., Lorenzo M., Sober A. Rosácea. En: Torres V., coordinador. Dermatología Práctica Ibero-Latinoamericana. 2ª ed. México: Encuentros Científico Académicos S.C.; 2012. P: 60.1-60.8

- r. Gollnick H., Blume U., Laszlo E., Meyer K., Hauptmann P., Popp G., et al.
Systemic isotretinoin in the treatment of rosácea – doxycycline – and
placebo – controlled, randomized clinical study. Journal of the German
Society of Dermatology. 2010; 8: 505-514