

# Ivermectina

## SOOLANTRA® (Galderma)

### RESUMEN

*La ivermectina es un agente con propiedades antibacterianas y antiparasitarias, que ha sido autorizada para el tratamiento tópico de lesiones inflamatorias de la rosácea (pápulo-pustular) en pacientes adultos. No se conoce cuál es el mecanismo de este efecto, aunque se ha sugerido que podría deberse a la inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias; asimismo, se ha propuesto que podría actuar controlando la infestación por ácaros del género Demodex. Varios estudios han mostrado una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante para la ivermectina tópica, en comparación con placebo; también se ha observado una mejor respuesta que con metronidazol tópico.*

### ROSÁCEA

La rosácea es una dermatosis inflamatoria crónica caracterizada por la aparición de eritema, telangiectasias, pápulas y pústulas en el área centrofacial. La rosácea es una enfermedad propia de la edad adulta, manifestándose principalmente entre los 30 y los 50 años. En Europa se estima que el porcentaje de la población con rosácea es del 1,5-10 % y supone aproximadamente el 1 % de las consultas médicas dermatológicas. Es más frecuente en mujeres (3:1) y en personas de piel clara, aunque puede aparecer en personas de cualquier raza. En varones tiende a ser más grave, con mayor incidencia de complicaciones. Posiblemente, existe una predisposición genética para padecer rosácea, ya que hasta un tercio de los pacientes refieren una historia familiar positiva. Los factores de riesgo son el eritema solar crónico, el uso de corticoesteroides tópicos, la tendencia espontánea a la rubefacción, la genética y ser originario del norte o del este de Europa. Dado que la rosácea suele afectar al área facial supone un impacto psicológico, social y laboral considerable, hasta el punto de que hasta un 70 % de los pacientes refieren una pérdida de autoestima y de confianza en sí mismos, y un compromiso para sus relaciones profe-

sionales por el impacto estético de la enfermedad (Barco, 2008).

La rosácea afecta la nariz, las mejillas, el mentón, la frente y la glabera, siendo raras las lesiones extrafaciales, que se sitúan en áreas cutáneas proclives al daño solar, como las orejas, el escote, el cuello, la espalda y el cuero cabelludo. Los signos característicos son: eritema (transitorio o fijo), episodios de rubefacción, telangiectasias<sup>1</sup>, edema, pápulas y pústulas. Las lesiones se distribuyen simétricamente respetando la zona periorcular y, a diferencia del acné, no presenta comedones. El aspecto clínico más relevante es el **eritema central** prolongado y, de hecho, se considera el principal criterio diagnóstico de la enfermedad. Actualmente, se definen cuatro subtipos clínicos de la enfermedad:

– **Eritemato-telangiectásica:** su aspecto más importante es la rubefacción. Los episodios suelen durar más de 10 minutos y pueden ser precipitados por determinadas sustancias, e incluso puede haber eritema persistente, telangiectasias y edema centro-

<sup>1</sup> Las telangiectasias o *arañas vasculares* son dilataciones locales de los capilares y de otros vasos sanguíneos superficiales de la piel, que dan lugar a manchas cutáneas de 1-4 mm de diámetro con bordes bien definidos y de color rojo intenso, que palidecen a la presión.

facial. Pueden verse implicadas las orejas, el cuello y el escote y la piel tiene mayor tendencia a experimentar los efectos adversos locales de los preparados tópicos.

– **Pápulo-pustular** (rosácea clásica o enfermedad de Morbihan): se caracteriza por pápulas y pústulas en la región centrofacial, perioral, perinasal o periorcular. El eritema central también está presente y no se observan comedones. El edema periorbital puede ser la presentación inicial. Las telangiectasias son menos frecuentes que en la rosácea eritematotelangiectásica y los episodios de rubefacción son menos habituales e intensos.

– **Fimatosa:** es más característica de los varones, presentándose como pápulas o nódulos y engrosamiento de la piel, con una acentuación de los orificios foliculares, que pueden contener tapones de sebo y queratina. Las telangiectasias nasales suelen ser frecuentes. Suele asentarse en la nariz (rinofima), aunque se puede encontrar en el mentón (gnatofima), la frente (metofima), las orejas (otofima) o los párpados (blefarofima).

– **Ocular:** centrada en los párpados, la conjuntiva y la córnea, aunque habitualmente va acompañada de lesiones cutáneas. La afectación ocular puede preceder a la cutánea en un 20 % de los casos. Posiblemente, su incidencia está subestimada hasta el punto de que cerca del 60 % de los pacientes con rosácea presentan signos oculares, especialmente blefaritis y conjuntivitis.

En los períodos iniciales se puede apreciar un infiltrado inflamatorio perivascular superficial formado por linfocitos, telangiectasias e infiltrados de neutrófilos y linfocitos alrededor de los infundíbulos foliculares. En los estadios más avanzados los neutrófilos se acumulan in-

trafolicularmente y alrededor de los folículos se forman infiltrados con histiocitos epiteloides y linfocitos. En la dermis superior suelen encontrarse telangiectasias notables y en algunos pacientes es manifiesta la elastosis actínica. Es frecuente observar supuración, granulomas y fibroplasia.

Se desconoce el mecanismo patogénico de la rosácea; de hecho, la variabilidad clínica de la enfermedad sugiere la coexistencia de varios factores causales e incluso distintos mecanismos implicados. Entre ellos, la desregulación neurovascular (inestabilidad vasomotora) está entre los más citados, por la importancia que tiene la rubefacción entre los síntomas de la rosácea; este mecanismo consiste en un aumento de la circulación sanguínea de la dermis superficial (vasodilatación superficial) como una respuesta exagerada a estímulos humorales y neurales. Sin embargo, no se han obtenido datos consistentes sobre la relación entre los signos clínicos y la concentración de sustancias vasoactivas como la sustancia P, el péptido intestinal vasoactivo, la serotonina, la gastrina, la histamina o las prostaglandinas. En cualquier caso, nuevos hallazgos sugieren una expresión aberrante de *catellicidina*, un aumento de la actividad proteolítica de la *kalikreína 5* (KLK5) y una alteración de la expresión del TLR2 (*toll-like receptor 2*), potencialmente implicados en la producción de citocinas proinflamatorias en la piel de los sujetos con rosácea (Feldman, 2014).

La posible implicación de la radiación ultravioleta (UV) responde a la preferencia de la rosácea por las áreas fotoexpuestas y el respeto por las fotoprotegidas, la mayor frecuencia en fototipos claros, el aumento de brotes durante la primavera, la poca afectación de la población joven y la presencia de elastosis actínica. Según esta hipótesis, el daño solar crónico provocaría una acumulación de proteoglicanos y una elastosis en la dermis, que afectaría al soporte estructural vascular y favorecería la extravasación de fluidos, proteínas y mediadores inflamatorios. Algunos

datos apuntan a que la radiación UV induce la *proteína activadora 1 de la matriz* y los radicales libres (especies reactivas de oxígeno), que incrementan la actividad de las metaloproteinasas, implicadas en la degradación del colágeno. No obstante, hay datos contradictorios, algunos de los cuales no han constatado ningún aumento de la sensibilidad a la radiación UV con pruebas de fotoprovocación, ni mayor historia de fotoexposición o de daño solar cutáneo.

Otros investigadores apuntan a la degradación de la matriz dérmica como responsable del proceso, en la que la lesión vascular precede a la alteración de la matriz, que es consecuencia de la extravasación de proteínas séricas, mediadores inflamatorios y desechos metabólicos de los vasos afectados, pero también se han referido datos contradictorios.

Por su parte, la hipótesis de la infestación por *Demodex folliculorum* y *Demodex brevis* – un comensal habitual de los infundíbulos folículares de la nariz y las mejillas – procede de la observación de una mayor prevalencia de infestación en pacientes con rosácea, así como la existencia de respuestas inmunitarias específicas, que podrían generar lesiones inflamatorias por hipersensibilidad retardada y granulomas. Sin embargo, en realidad se puede detectar *Demodex* en la práctica totalidad de los adultos sanos, por lo que las lesiones no se relacionan tanto con su presencia como con su densidad y localización extrafolicular. Se desconoce si la eficacia del metronidazol se debe a una respuesta inmunológica o a la generación de algún metabolito que actúe específicamente sobre *Demodex*, ya que éste sobrevive a altas concentraciones del metronidazol. Asimismo, tras cursos de tetraciclina oral con adecuada respuesta clínica no se ha observado una disminución en el número de *Demodex* entre los pacientes respondedores.

Otras hipótesis etiológicas manejadas son la infección por *Helicobacter pylori*, apoyada por la asociación histórica entre la rosácea y algunas alteraciones gastrointesti-

nales (por ejemplo, gastritis y aclaridria), la fluctuación estacional que comparten la úlcera gastroduodenal y la rosácea y la efectividad del metronidazol sobre ésta y sobre *H. pylori*; determinadas anomalías de la unidad pilosebácea, irritación por agentes externos (la amiodarona, los corticoides tópicos, las vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> sí pueden inducir lesiones rosaceiformes). Lo que sí parece confirmado es la existencia de una **predisposición genética** para la rosácea, ya que existe una alta prevalencia de la enfermedad entre familiares (hasta un 40 % de los pacientes tienen un familiar afectado).

El **tratamiento** de la rosácea es básicamente empírico y sintomático, debido al desconocimiento sobre su etiología; de hecho, hasta ahora no se ha autorizado ningún medicamento específicamente autorizado para esta indicación. En cualquier caso, los agentes más empleados son el **metronidazol**, el ácido **azelaico** y la **tretinoína**, todos en forma tópica, al menos en las formas no graves de rosácea. En cuadros más graves puede recurrirse a **metronidazol** o **tetraciclinas** por vía oral, así como a **retinoides** también por vía oral; en este sentido, la **isotretinoína**, empleada a la dosis de 0,5-2 mg/kg/día, ha demostrado ser eficaz en la rosácea, pero se asocia con efectos secundarios importantes. Debe tenerse muy presente que aunque los corticosteroides de aplicación tópica son extremadamente útiles en las lesiones inflamatorias de la piel, están contraindicados en la rosácea.

El **metronidazol** es el fármaco más clásico y con mayor número de estudios en la rosácea, especialmente para la forma pápulo-pustulosa, en forma de crema, gel y loción a concentraciones del 0,75 o 1% con una o dos aplicaciones al día. Reduce el eritema en más del 50%, las pápulas en un 77% y las pústulas en un 80% a las 12 semanas. No se aprecian diferencias significativas entre el tratamiento con metronidazol tópico y oxitetraciclina oral a las 8 semanas. El metronidazol tópico consigue mantener el período de remisión tras un

curso de tetraciclinas orales y es el único fármaco cuya utilización ha sido validada por estudios de hasta 6 meses de duración, estando recomendado como tratamiento de mantenimiento.

Al 20% en crema y al 15% en gel, el ácido **azelaico** es efectivo en la rosácea pápulo-pustulosa, reduciendo el eritema, las lesiones inflamatorias y siendo una opción comparable o incluso mejor que el metronidazol. Al 20% es algo más efectivo que el metronidazol al 0,75% en la reducción de lesiones inflamatorias a las 15 semanas y, además, la respuesta terapéutica al ácido azelaico es ascendente durante 15 semanas, mientras que la del metronidazol consigue su máximo a las 8 semanas y no se aprecia una mejoría progresiva.

Las **tetraciclinas** orales (en particular la doxiciclina y la minociclina, que tienen unas propiedades farmacocinéticas más idóneas que la tetraciclina o la oxitetraciclina) tienen una excelente y rápida respuesta en la rosácea pápulo-pustulosa, aunque las recidivas son frecuentes cuando cesa el tratamiento (50-60 % a los 6 meses). Las dosis más frecuentemente empleadas son: tetraciclina 250-1.000 mg/día, doxiciclina 100-200 mg/día y minociclina 100-200 mg/día, durante 2-4 semanas, disminuyendo progresivamente cuando el cuadro mejora sustancialmente, hasta conseguir la cantidad mínima que controla la enfermedad; esta dosis puede mantenerse durante meses. La combinación de doxiciclina con propranolol ha producido buenos resultados tanto en pacientes con la forma eritematosa como en la pápulo-pustulosa (Park, 2015).

Por último, la **brimonidina**<sup>2</sup>, un agente vasoconstrictor que actúa como un agonista selectivo de los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos, es capaz de reducir el eritema superficial de las zonas donde se aplica localmente y, de hecho, ha sido

autorizada, en forma tópica dermatológica (*Mirvaso*®), para el tratamiento del eritema facial de la rosácea en pacientes adultos. Es decir, el tratamiento tópico con brimonidina solo se dirige a uno de los síntomas de la rosácea, el eritema facial, de gran relevancia para muchos pacientes, a los que, además de las molestias propias, provoca un aislamiento personal con consecuencia sociales y laborales en absoluto desdeñables. Sin embargo, la respuesta al fármaco es muy modesta, ya que menos de la tercera parte de los pacientes mejoran significativamente (Cuéllar, 2014).

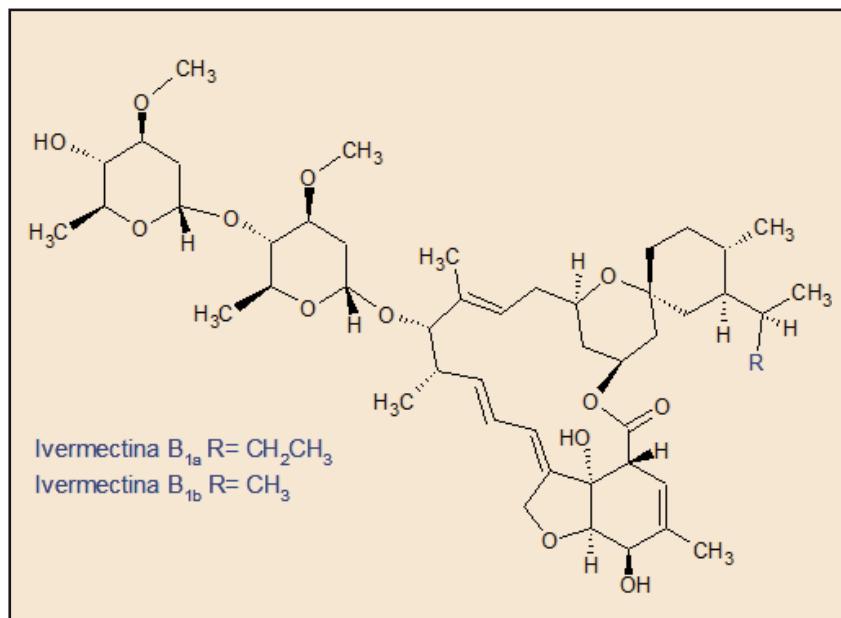
## ACCIÓN Y MECANISMO

La ivermectina es un agente con propiedades antibacterianas y antiparasitarias, que ha sido autorizada para el tratamiento tópico de lesiones inflamatorias de la rosácea (pápulo-pustular) en pacientes adultos. No se conoce cuál es el mecanismo de este efecto, aunque se ha sugerido que podría deberse a un efecto antiinflamatorio específico, ligado a la inhibición de la producción de determinadas citocinas proinflamatorias; asimismo, se ha propuesto que podría actuar controlando la infestación por ácaros del género *Demo-*

*dex* (*D. folliculorum* y *D. brevis*), un comensal habitual de los infundíbulos foliculares de la nariz y las mejillas asociado con una mayor prevalencia de infestación en pacientes con rosácea, así como la existencia de respuestas inmunitarias específicas, que podrían generar lesiones inflamatorias por hipersensibilidad retardada y granulomas. Sin embargo, se puede detectar *Demodex* en la práctica totalidad de los adultos sanos, por lo que las lesiones no se relacionan tanto con su presencia como con su densidad y localización extrafolicular.

## ASPECTOS MOLECULARES

La ivermectina es un producto semisintético obtenido a partir de cultivos de *Streptomyces avermitilis*, que forma parte del grupo de las avermectinas, un tipo de macrólidos (lactonas macrocíclicas o macrolactónidos). En realidad, la ivermectina es una mezcla de dos productos, las ivermectinas (dihidroavermectinas) B<sub>1a</sub> y B<sub>1b</sub>, de las que la B<sub>1a</sub> constituye  $\geq 90\%$ . Las ivermectinas están relacionadas estructuralmente con otros antibióticos macrólidos de 16 eslabones, como josamicina, espiramicina y midecamicina.



<sup>2</sup> La brimonidina está también comercializada en España en forma de solución para administración tópica oftálmica, para la reducción de la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.

## EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de la ivermectina tópica han sido adecuadamente contrastadas en las indicaciones autorizadas mediante tres ensayos clínicos principales de fase 3 (confirmatorios de eficacia y seguridad), doblemente ciegos y controlados con placebo y con tratamientos activos (ácido azelaico, metronidazol).

La covariable primaria de eficacia utilizada en estos estudios estaba formada por la tasa de éxito clínico global y la variación absoluta

del número de lesiones inflamatorias, al final del tratamiento. El éxito clínico fue definido como la calificación por el evaluador clínico de 0 o 1 puntos en la escala IGA (*Investigator's Global Assessment*, Evaluación Global del Investigador), que define la gravedad clínica en cinco niveles (de 0 a 4)<sup>3</sup>.

Los estudios de fase 3 tuvieron una duración que osciló entre 12 y 52 semanas, incluyendo los es-

<sup>3</sup> El nivel 0 indica la ausencia de lesiones inflamatorias y de eritema (curado), el 1 la presencia de pequeñas pápulas/pústulas aisladas y un eritema muy leve; hasta el 4, caracterizado por la presencia de numerosas pápulas/pústulas y eritema grave.

tudios de extensión, totalizando 2.333 pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con rosácea moderada o grave (grados 3 o 4). Las características demográficas, antropométricas y clínicas, así como los resultados de dichos estudios están recogidos en la Tabla 1. En todos los casos se utilizó una formulación de ivermectina en crema al 1%, aplicada una vez al día (al acostarse). Como placebo se utilizó el vehículo empleado en la formulación tópica.

Desde el punto de vista de la **seguridad**, la ivermectina presenta un **perfil toxicológico** muy benigno, con leves e infrecuentes reacciones adversas, siendo las más comunes la sensación de quemazón cutánea,

**TABLA 1. ESTUDIOS CLÍNICOS DE FASE 3 CON IVERMECTINA TÓPICA**

COMPARADOR	PLACEBO (VEHÍCULO)	PLACEBO (VEHÍCULO)	ÁCIDO AZELAICO (CREMA TÓPICA 15%)*	METRONIDAZOL (CREMA TÓPICA 0,75%, CADA 12 HORAS)
Pacientes aleatorizados	683	688	427	962
Duración estudio	12 semanas		40 semanas	16 semanas
Tipo de estudio	Ciego para el investigador		Extensión abierta	Ciego para el investigador
Sexo: varones	33%		-	34%
Raza blanca/caucásica	96%		-	100%
Puntuación basal	79% (3); 21% (4)		100% (0 o 1)	83% (3); 17% (4)
<b>Tasa de éxito clínico (% pacientes con IGA= 0 o 1)</b>	Ivermectina: 38,4% Placebo: 11,6% <b>Diferencia: 26,8 pp.</b>	Ivermectina: 40,1% Placebo: 18,8% <b>Diferencia: 21,3 pp.</b>	Ivermectina: 71-76%	Ivermectina: 84,9% Metronidazol: 75,4% <b>Diferencia: 14,0 pp</b>
<b>Reducción absoluta y relativa (%) en el recuento de lesiones inflamatorias</b>	Ivermectina: 20,5 (64,9%) Placebo: 12,0 (41,6%) <b>Diferencia: 8,5 (23,3 pp)</b>	Ivermectina: 22,2 (65,7%) Placebo: 13,4 (43,4%) <b>Diferencia: 8,8 (22,3 pp)</b>	-	Ivermectina: (83,0%) Metronidazol: (73,7%) <b>Diferencia: (9,3 pp).</b>
Referencia	Stein, 2014(a)		Stein, 2014(b)	Taieb, 2015

**Notas.** Todas las diferencias entre los datos correspondientes a la ivermectina y los comparadores fueron **estadísticamente significativas (p<0,001)**; pp= puntos porcentuales.

\* Se utilizó una preparación de ácido azelaico (gel 15%) como comparador, pero solo para valorar la seguridad. Los pacientes que respondieron satisfactoriamente a la ivermectina a las 12 semanas en los dos estudios clínicos anteriores, mantuvieron el tratamiento con ésta durante otras 40 semanas más, mientras que las que respondieron satisfactoriamente a placebo fueron cambiados a ácido azelaico, también durante 40 semanas más.

irritación, prurito y sequedad, cuya incidencia no superó el 1%. En los estudios clínicos, incluyendo las extensiones totalizando 52 semanas, no fue preciso suspender el tratamiento con ivermectina por motivos de seguridad. En comparación con la formulación tópica de metronidazol, la de ivermectina mostró una mejor tolerabilidad local.

## ASPECTOS INNOVADORES

La ivermectina es un agente con propiedades antibacterianas y anti-parasitarias, que ha sido autorizada para el tratamiento tópico de lesiones inflamatorias de la rosácea (páculo-pustular) en pacientes adultos. No se conoce cuál es el mecanismo de este efecto, aunque se ha sugue-

rido que podría deberse a la inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias; asimismo, se ha propuesto que podría actuar controlando la infestación por ácaros del género *Demodex*.

Tres estudios (dos con sus respectivas extensiones, totalizando un año de duración) han mostrado una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante para la ivermectina tópica, en comparación con placebo; también se ha observado una mejor respuesta que con metronidazol tópico. Los resultados encontrados son modestos en tratamientos de 12 semanas, con tasas de eficacia clínica en torno al 40%, aunque significativamente mayores que el placebo. En tratamientos más prolongados (16 o más semanas), la tasa de éxito clínica llega duplicarse; por otro lado, el número de lesiones infla-

matorias se reduce sustancialmente (dos tercios del total), pero no resuelven completamente el problema. No obstante, es importante tener en cuenta que en estos ensayos clínicos la mayoría de los pacientes (80-83%) tenían un nivel moderado de gravedad (grado 3), mientras que aquellos con la forma más grave (grado 4) estaban en clara minoría (17-20%).

En definitiva, la ivermectina tópica es una opción claramente preferible a los tratamientos sistémicos, especialmente con antibióticos. También puede ser preferible a las formas tópicas con metronidazol, no tanto porque su eficacia y su seguridad difieran mucho de las de este último, sino por reducir el riesgo de sobreutilización del metronidazol, considerado un agente antibacteriano de particular valor en el tratamiento de infecciones por anaerobios.

## VALORACIÓN

IVERMECTINA	
► <b>SOOLANTRA® (Galderma)</b>	
<b>Grupo Terapéutico (ATC):</b> D11AX. TERAPIA DERMATOLÓGICA. Otros preparados dermatológicos.	
<b>Indicaciones autorizadas:</b> Tratamiento tópico de lesiones inflamatorias de la rosácea (páculo-pustular) en pacientes adultos.	
<b>VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA.</b> Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.	♣ ♣
<b>Novedad clínica:</b> Mejora la eficacia clínica del tratamiento farmacológico estándar.	↑

## BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Soolantra®. Ficha técnica. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/79911/FT\\_79911.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/79911/FT_79911.pdf)
- **Ali ST, Alinia H, Feldman SR.** The treatment of rosacea with topical ivermectin. *Drugs Today (Barc)*. 2015; 51(4): 243-50. doi: 10.1358/dot.2015.51.4.2318439.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** *Bot PLUS WEB*. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- **Cuéllar Rodríguez S.** Brimonidina (Mirvaso) en eritema facial de la rosácea. *Panorama Actual Med*. 2014; 38(374): 502-6.
- **Feldman SR, Huang WW, Huynh TT.** Current drug therapies for rosacea: a chronic vascular and inflammatory skin disease. *J Manag Care Pharm*. 2014; 20(6): 623-9.
- **Park JM, Mun JH, Song M, Kim HS, Kim BS, Kim MB, Ko HC.** Propranolol, doxycycline and combination therapy for the treatment of rosacea. *J Dermatol*. 2015; 42(1): 64-9. doi: 10.1111/1346-8138.12687.
- **Stein Gold L, Kircik L, Fowler J, Jackson JM, Tan J, Draelos Z, et al; Ivermectin Phase 3 Study Group.** Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials. *J Drugs Dermatol*. 2014; 13(11): 1380-6.
- **Stein L, Kircik L, Fowler J, Tan J, Draelos Z, Fleischer A, et al.** Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. 2014; 13(3): 316-23.
- **Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, Roszkiewicz J, Berth-Jones J, Peirone MH, Jacovella J; Ivermectin Phase III study group.** Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2015; 172(4): 1103-10. doi: 10.1111/bjd.13408.