

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

EFICACIA DE TACROLIMUS AL 0.1% COMPARADA CON METRONIDAZOL AL

1% EN EL TRATAMIENTO DE ROSÁCEA ERITEMATO - TELANGIECTÁSICA

LEVE A MODERADA - HOSPITAL LAZARTE ESSALUD 2015-2016

AUTORA: JACKELINE ELIZABETH LEÓN OJEDA

ASESORA: DRA. ANHELLA LISSETI GUARNIZ LOZANO

Trujillo – Perú

2017

“ EFICACIA DE TACROLIMUS AL 0.1% COMPARADA CON METRONIDAZOL AL 1% EN EL TRATAMIENTO DE ROSÁCEA ERITEMATO – TELANGIECTÁSICA LEVE A MODERADA - HOSPITAL LAZARTE ESSALUD 2015-2016”

MIEMBROS DEL JURADO

**DR. HERNAN PADILLA CORCUERA
PRESIDENTE**

**DR. EDUARDO ROJAS MEZA
SECRETARIO**

**DRA. FLOR CHIRA ROMERO
VOCAL**

**DRA. ANHELLA GUARNIZ LOZANO
ASESORA**

PRESENTACIÓN

El presente trabajo de investigación titulado: “Eficacia de Tacrolimus al 0.1% comparada con metronidazol al 1% en el tratamiento de Rosácea Eritemato-telangiectásica leve a moderado” con el objetivo de obtener el título de Médico Cirujano ha sido desarrollado teniendo en cuenta los conocimientos adquiridos durante mi formación profesional en la Universidad Privada Antenor Orrego así mismo con la experiencia adquirida durante las prácticas en los centros asistenciales. El informe final de este trabajo se presenta en 8 capítulos; el primer capítulo comprende la Introducción, donde se presenta el problema; el segundo capítulo los Materiales y Métodos, que contiene el diseño metodológico; el tercer capítulo los Resultados de la investigación; el cuarto capítulo la Discusión, en el capítulo quinto las Conclusiones; en el capítulo sexto las Recomendaciones; en el capítulo séptimo las Referencias Bibliográficas y finalmente en el capítulo ocho los Anexos.

Aprovecho la oportunidad, para agradecer a la Universidad Privada Antenor Orrego por dar a la juventud trujillana la oportunidad de profesionalizarse, no sin antes extender este agradecimiento a los miembros del jurado evaluador y a mi asesora rogando a Dios, les dé la sapiencia para dictaminar este trabajo.

Br. Jackeline Elizabeth León Ojeda

AGRADECIMIENTO

A *Dios* por permitirme culminar esta etapa de mi vida, por bendecirme con mi familia, mis proyectos profesionales y personales. Y a quien pido guíe mis pasos por el buen camino en todos los aspectos de mi vida.

A *Elizabeth y Ernesto*, mis padres, ejemplo de superación, me enseñaron a conseguir mis metas a base de esfuerzo, me apoyaron en cada tropiezo, el equilibrio perfecto de bondad y exigencia para formar la mujer que soy ahora.

A mi asesora, *Dra. Anghella Lisseti Guarniz Lozano* por brindarme su apoyo, motivación y tiempo para la elaboración de este estudio. Ha sido un privilegio poder contar con su guía y ayuda.

DEDICATORIA

A mis hermanos *Carolina y Angelo*, quienes, con su amor, compañía y apoyo incondicional, fueron la fuerza para culminar satisfactoriamente mi carrera profesional.

A *Miluska*, mi amiga incondicional, por enseñarme el valor de la amistad, gracias porque contigo compartí los mejores años de esta hermosa carrera, porque superamos las adversidades del camino juntas y, aunque hoy no estés físicamente, desde el cielo me cuidas. †

A mis abuelos, *María, José, Lucila y Antonio*, por sus orientaciones y apoyo permanentes en mi vida, principalmente estos últimos años de mi carrera profesional, por su acogida, dedicación y cuidados en sus hogares durante mi vida de estudiante.

RESUMEN

Objetivo: Demostrar que el Tacrolimus en ungüento al 0.1% es más eficaz que el Metronidazol en crema al 1% para el tratamiento de la Rosácea Eritemo-telangiectásica leve a moderada en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray –Trujillo, La Libertad.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio de tipo experimental prospectivo, longitudinal, aleatorizado y ciego, en el servicio de consultorio externo de la unidad de Dermatología del Hospital “Víctor Lazarte Echegaray” de Trujillo, durante el periodo Octubre 2015 – Marzo 2016. Se incluyeron 70 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Rosácea Eritemo-telangiectásica leve a moderada, que a su vez aceptaron ingresar al estudio firmando el consentimiento informado por escrito. Se les distribuyó aleatoriamente en 2 grupos de estudio, pero buscando un equilibrio 1 a 1, dividiéndolos equitativamente 35 pacientes por cada grupo en tratamiento. Los médicos asistentes y residentes del servicio de Dermatología determinaron el nivel de severidad de Rosácea a través de la Escala de Evaluación Global subtipo 1 y el Score Sharque’s. Los pacientes obtuvieron sus medicamentos tópico respectivo: se indicó administración tópica Metronidazol al 1% en crema por la noche o Tacrolimus al 0.1% en ungüento, mañana y noche. Finalmente se realizó una nueva medición del nivel de severidad a las 6 y 12 semanas.

Resultados: En ambos grupos, 35 pacientes parten en la semana 0 con una calificación de moderado. A la semana 6, el Metronidazol produjo mejoría en el 94,3% de los mismos, mientras que el Tacrolimus produjo mejoría solo en el 48,6% de los pacientes. A la semana 12, el Metronidazol alcanzó el 100% de mejoría, mientras que el Tacrolimus sólo llegó al 80% de mejoría. La prueba de chi cuadrado encontró que estas diferencias en la evolución del grado de severidad a favor del Metronidazol fueron estadísticamente significativas.

Conclusión: La eficacia del Metronidazol en crema al 1% es superior a la eficacia de Tacrolimus en ungüento al 0.1% en el tratamiento de Rosácea Eritemato-telangiectásica leve moderada a las 6 y 12 semanas.

Palabras claves: Rosácea Eritemato-telangiectásica, Metronidazol, Tacrolimus, Tratamiento.

ABSTRACT

Objective: Show that Tacrolimus 0.1% in ointment is more effective than Metrodinazole in 1% in cream for the treatment of mild to moderate Erythema-Telangiectatic Rosacea in Victor Lazarte Echegaray Hospital – Trujillo, La Libertad.

Material and Methods: A prospective, longitudinal, randomized, and blind experimental study was carried out in the outpatient clinic at the Dermatology Unit of the Hospital Víctor Lazarte Echegaray in Trujillo during the period October 2015 - March 2016. We included 70 patients older than 18 years with mild to moderate Erythema-Telangiectatic Rosacea diagnosis who, in turn, agreed to enter the study by signing written informed consent. They were randomly assigned to 2 study groups, but seeking a 1 to 1 balance between these patients, divided equally into 35 patients for each treatment group. The attending physicians and residents of the Dermatology service determined the severity level of Rosacea through the Global Assessment Scale subtype 1 and Score Sharquie's. Patients were given their respective topical medication and indicated topical administration 1% Metronidazole in cream at night or Tacrolimus at 0.1% in ointment morning and evening. Finally, a new severity level measurement was performed at 6 and 12 weeks.

Results: In both groups, 35 patients start at week 0 with a moderate rating. At week 6 Metronidazole produced an improvement in 94.3%, while Tacrolimus produced an improvement just in 48.6% of the cases. At week 12, Metronidazole achieved 100% improvement, while Tacrolimus only reached 80% improvement. The chi-square test found that these differences in the evolution of the degree of severity in favor of Metronidazole were statistically significant.

Conclusion: The efficacy of Metronidazole in 1% cream is superior to the efficacy of Tacrolimus in ointment to 0.1% in the treatment of mild Erythematous telangiectatic Rosacea at 6 and 12 weeks.

Key words: Rosacea Eritemato-telangiectasica, Metronidazole, Tacrolimus, Treatment

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	7
1.1.	Marco teórico	7
1.2.	Antecedentes	10
1.3.	Justificación.....	13
1.4.	Problema	14
1.5.	Hipótesis: Nula y Alternativa.....	14
1.6.	Objetivos: General y Específicos	14
II.	MATERIAL Y MÉTODO.....	15
2.1.	Población de estudio	15
2.2.	Criterios de Selección: Inclusión y Exclusión	15
2.3.	Muestra: Unidad de Análisis, Muestreo y Fórmula para el tamaño de la muestra	16
2.4.	Diseño del estudio.....	17
2.5.	Variables y Operacionalización de Variables	18
2.6.	Procedimiento	21
2.7.	Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	22
2.8.	Procesamiento y análisis estadístico	22
2.9.	Consideraciones éticas	22
III.	RESULTADOS	23
IV.	DISCUSIÓN	27
V.	CONCLUSIONES	30
VI.	RECOMENDACIONES.....	31
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
VIII.	ANEXOS.....	37

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Marco teórico

La Rosácea se define como un desorden de características inflamatorias que afecta a la piel y presenta diversas manifestaciones clínicas que van desde la hiperreactividad vascular facial, dilatación de vasos sanguíneos junto la presencia de células inflamatorias hasta la hiperplasia de la glándula sebácea (1–3).

Aproximadamente 1 de 10 personas en el mundo presentan este mal y a pesar de su fuerte incidencia mundial, es pobremente entendida en relación a su etiología y curso natural (4,5).

Un estudio realizado en Estados Unidos de Norteamérica, ha estimado que la rosácea afecta de 13 a 14 millones de individuos, con una prevalencia aproximada de 5% (6). Así mismo otro estudio en el norte de Europa indica que la prevalencia aproximada es de 1 al 10% (7).

La enfermedad se caracteriza por inflamación en la piel que se asemejan al acné, aunque también puede causar molestias oculares. En casos más severos, la piel puede llegar a ser más gruesa y ampliarse en o alrededor de la nariz, en tanto los pequeños vasos sanguíneos en la piel facial se hacen visibles (8–10).

La enfermedad puede ser desencadenada por ciertos factores psicológicos como el estrés y la exposición a ciertos ambientes o alérgenos. Las personas con piel blanca son más propensas a contraer la enfermedad y es más común en mujeres aunque los síntomas son más severos en los hombres (11).

Los síntomas de la Rosácea tienden a repetirse, por lo general de forma intermitente y recurrente. Puede presentar múltiples características clínicas y el paciente puede presentar una sola o una combinación de ellas (6,12,13).

Respecto a su diagnóstico, el sello distintivo es el eritema facial central persistente, que afecta normalmente las convexidades faciales como las mejillas, el mentón, la frente y la nariz sin afectar las regiones perioral y periocular; esta característica ha sido considerada como criterio

necesario para su diagnóstico (14,15). Según reporte de National Rosacea Society Expert Committee, establece como características primarias de la rosácea: rubor, eritema persistente, pápulas, pústulas y telangiectásias y como características secundarias: ardor, escozor, resequedad, edema, manifestaciones oculares, localización periférica, cambios fimáticos. Según el mismo estudio, es suficiente la presencia de una de las características primarias en región centrofacial para ser indicativo de rosácea (16).

La Rosácea se clasifica en 4 subtipos y 1 variante; el subtipo 1, llamado Rosácea Eritemato-telangiectásica, está caracterizada principalmente por enrojecimiento y presencia de un eritema facial central persistente; el subtipo 2 es llamado Rosácea pápulo-pustular y está caracterizada por un eritema facial central persistente y pápulas/pústulas transitorias en una distribución facial central; el subtipo 3 se denomina rosácea fimatosa e implica una piel engrosada con nódulos irregulares y de amplia localización; el subtipo 4, llamada rosácea ocular, se caracteriza por presentar signos y síntomas oculares; en tanto, la rosácea granulomatosa fue reconocida como la única variante y está caracterizada por pápulas/nódulos firmes e indurados (17–19).

Actualmente ninguno de los tratamientos disponibles está considerado como curativo. La finalidad de la terapia será disminuir la sintomatología, alargar los periodos de intermitencia y mejorar el aspecto estético. El tratamiento se debe planificar de manera individualizada en cada paciente (20,21).

Las intervenciones no farmacológicas son esenciales para el tratamiento. Estas incluyen evitar factores desencadenantes, cuidado de la piel, protección solar de amplio espectro, el uso de productos cosméticos y láser. Ninguna terapia por sí sola parece ser efectiva (22).

La terapéutica tópica presenta ventajas importantes frente a otros tratamientos. Se aplica directamente sobre el órgano diana a tratar, consiguiendo así altas concentraciones del fármaco con dosis pequeñas y en consecuencia una mínima absorción sistémica y por lo tanto menos efectos adversos sistémicos (23,24).

El medicamento tópico está formado por dos componentes: el principio activo y el vehículo. El medicamento tópico debe ser aplicado sobre la piel con un vehículo adecuado a la situación clínica (23,25).

El mecanismo de acción de los antibióticos en la rosácea es desconocido; se considera más importante su acción antiinflamatoria que su acción antibacteriana. Inhiben la quimiotaxis de las células inflamatorias y tienen una acción directa sobre el endotelio vascular (26–28).

El metronidazol es un agente antibacteriano y antiparasitario cuyo mecanismo de acción no está totalmente claro, aunque podría considerarse como un profármaco porque necesita activación metabólica por parte de los microorganismos sensibles. Tiene acción antiinflamatoria al inhibir la quimiotaxis de leucocitos y suprimir algunos aspectos de la inmunidad celular. Los efectos adversos más comunes son irritación, sequedad y ardor (15,29).

El efecto del metronidazol en la rosácea es disminuir la inflamación e indirectamente evitar la extravasación inducida por ésta. En concentraciones de 0.75% y 1.0% ha demostrado que reduce el número de lesiones inflamatorias. La absorción sistémica a partir de la vía tópica, a las concentraciones utilizadas es mínima y no se detectan efectos secundarios (30).

Tacrolimus es un macrólido insoluble en agua con efectos inmunosupresores producido por *Streptomyces tsukubaensis*; inhibe la activación de los linfocitos T. La transcripción de genes de interleucina-2 para la activación precoz de los linfocitos T y otras citoquinas se inhiben cuando el complejo inmunofilina-fármaco se une a calcineurina, interrumpiendo las vías de transducción de señal (31). Tacrolimus se metaboliza en el hígado por la isoenzima 3A4 del citocromo p450 y se excreta principalmente en la bilis, algunos efectos secundarios de la aplicación tópica son reacciones en la zona de aplicación como prurito, quemazón y eritema. No se ha publicado ninguna relación sistémica adversa asociada a la aplicación tópica de este fármaco (24).

Estudios pequeños demuestran la utilidad del Tacrolimus y el Pimecrolimus en la Rosácea Eritemato-telangiectásica. El Tacrolimus está indicado en la rosácea secundaria a la aplicación de corticoides tópicos (32)

1.2. Antecedentes

Goldman D, et al (Norteamérica, 2012); llevaron a cabo una investigación con la finalidad de precisar la utilidad del inhibidor de calcineurina tacrolimus en el tratamiento de la rosácea inducida por uso de corticoides por medio de una descripción de serie de casos, en el que se incluyeron a 3 pacientes a quienes se les aplicó Tacrolimus al 0.075% dos veces al día por un periodo de 7 a 10 días, encontrando que tras completar el tratamiento hubo resolución de prurito y eritema en el 100 % de pacientes. La formulación del ungüento de tacrolimus fue FK506 0,75 mg para hacer 0,075%; Aceite mineral (caliente), USP 40%; Vaselina blanca USP 50%; Carbonato de propileno NF 4%; Cera blanca NF 3%; Y parafina NF 3% (33).

Bamford J, et al (Norteamérica, 2014); desarrollaron un estudio con el objeto de precisar la efectividad de Tacrolimus por vía tópica 2 veces al día con una concentración de 0.1% por medio de un ensayo clínico de 12 semanas de duración en el cual se incluyeron a 24 pacientes con la variedad de Rosácea Pápulo-pustular o Eritemato-telangiectásica, observando que la intensidad del eritema mejoro de manera significativa en ambos tipos de rosácea ($p < 0.05$); sin embargo no se observó reducción del número de lesiones pápulo pustulares (34).

Garg G, et al (India, 2016); llevaron a cabo una investigación con la finalidad de precisar la utilidad de Tacrolimus al 0.1%, administrado por vía tópica dos veces al día en un periodo de 6 semanas por medio de un ensayo clínico aleatorizado, en el que se incluyeron a 10 pacientes de 28 a 45 años, observando que a las 2 semanas solo 30% de los pacientes presentaron mejoría leve en eritema y telangiectásias, a las 4 semanas el 90% de los pacientes presentaron mejoría moderada y el 10 % no presento respuesta, finalmente a las 6 semanas el 60% de los pacientes presentaron mejoría notable, en tanto que el 40% restante se mantuvo con mejoría moderada (35).

May D, et al (Norteamérica, 2015); llevaron a cabo una investigación con la finalidad de determinar la estrategia terapéutica de mayor utilidad para el tratamiento de la Rosácea Pápulo-pustular por medio de una revisión sistemática de tipo meta-análisis, en el que se incluyeron estudios experimentales y de cohortes retrospectivas, observando un ensayo clínico en 27 pacientes, en el que se reconoce la utilidad del metronidazol por vía oral $OR=13.75$ (95% CI,

2.05-92.04), por otro lado se registraron 9 ensayos clínicos en 488 pacientes, en los que se reconoce la utilidad del metronidazol administrada por vía tópica OR= 7.01 (95% CI, 2.5-20), de manera significativa en relación con los otros tratamiento valorados (36).

Kim M, et al (China, 2013) ; llevaron a cabo un estudio con la finalidad de precisar la efectividad de los inhibidores de calcineurina dos veces al día en el tratamiento tópico de pacientes con diagnóstico de rosácea pápulo-pustular, por medio de un ensayo clínico randomizado en el que se incluyeron a 30 pacientes, realizando la valoración por medio de una escala fotográfica y un mexameter, encontrando que el 87% de los pacientes incluidos en el estudio experimentaron una reducción significativa en el puntaje de las escalas clínicas de 9.65 ± 1.79 a 7.27 ± 2.11 , luego de 4 semanas de tratamiento ($p < 0.05$), en la valoración de la intensidad del eritema se observó una variación significativa desde la intensidad inicial de 418.54 ± 89.56 al inicio a 382.23 ± 80.04 a la semana 4 de tratamiento ($p < 0.05$), este estudio considera al pimecrolimus al 1% como seguro y eficaz opción terapéutica para el tratamiento de rosácea leve y moderada (37).

Serdar Z, et al (Turquía, 2013) llevaron a cabo un estudio con el objeto de precisar la eficacia de la administración tópica de metronidazol en el tratamiento de la rosácea pápulo-pustular, por medio de un ensayo clínico randomizado en el que se incluyeron a 40 pacientes, 30 mujeres y 10 varones, a 20 pacientes se les administró metronidazol tópico al 0.75%, y los 20 restantes recibieron terbinafine al 1% en crema por un periodo de 8 semanas ; la respuesta terapéutica se objetivó por medio de una valoración clínica, observando que el porcentaje de aclaramiento de los signos clínicos fue de 45% en el grupo con metronidazol y de 55% en el otro grupo; sin verificar diferencias significativas entre ambas estrategias con un $p > 0.05$ (38).

Taieb A, et al (Francia, 2015) ; desarrollaron un estudio con la finalidad de precisar la efectividad de Metronidazol en el tratamiento tópico de Rosácea Pápulo-pustular, por medio de un ensayo clínico randomizado en el que se incluyeron a 962 sujetos de los cuales 484 recibieron Metronidazol por vía tópica a una frecuencia de 2 veces al día y a una concentración de 0.75%, mientras que los restantes individuos recibieron otro tipo de estrategias antibióticas, en ambos casos por un periodo de 16 semanas; la eficacia fue valorada por medio de una escala de

valoración clínica, encontrando que en el grupo usuario de Metronidazol hubo reducción significativa de la actividad de la enfermedad en el 75.4% de los pacientes, siendo la variación clínica antes y después del tratamiento significativa con un $p < 0.05$ (40).

1.3. Justificación

Considerando que la Rosácea es una patología dermatológica relativamente frecuente en nuestra población y aun cuando tradicionalmente esta ha sido considerada como inocua siempre es de interés precisar la utilidad de las estrategias terapéuticas existentes, en este sentido los fármacos administrados por vía tópica constituyen una opción útil para esta patología; en particular el empleo de antibacterianos y antiparasitarios, siendo el Metronidazol uno de los más utilizados y recomendados; por otro lado evidencia reciente reconoce la utilidad de los inhibidores de calcineurina, como medicamento inmunosupresor aplicado tópicamente en el tratamiento de la Rosácea, por este motivo pretendemos comparar el uso de Metronidazol en relación al Tacrolimus, por ser el inhibidor de calcineurina disponible en nuestro medio y valorar el impacto clínico de estos fármacos en esta patología dermatológica; considerando que en nuestro medio no hemos identificado estudios similares es que nos planteamos la siguiente interrogante:

1.4. Problema

¿Es el Tacrolimus en ungüento al 0.1% más eficaz que el Metronidazol en crema al 1% en el tratamiento de la Rosácea Eritemato-telangiectásica leve a moderada?

1.5. Hipótesis: Nula y Alterna

Ho: El Tacrolimus en ungüento al 0.1 % no es más eficaz que el Metronidazol en crema al 1% en el tratamiento de la Rosácea Eritemato-telangiectásica leve a moderada.

Ha: El Tacrolimus en ungüento al 0.1 % es más eficaz que el Metronidazol en crema al 1% en el tratamiento de la Rosácea Eritemato-telangiectásica leve a moderada.

1.6. Objetivos: General y Específicos

General

- Demostrar que el Tacrolimus en ungüento al 0.1 % es más eficaz que el Metronidazol en crema al 1% para el tratamiento de la Rosácea Eritemato-telangiectásica leve a moderada.

Específicos

- Determinar la eficacia del Tacrolimus en ungüento al 0.1 % en el tratamiento de la Rosácea Eritemato-telangiectásica leve moderada.
- Determinar la eficacia del Metronidazol en crema al 1 % en el tratamiento de la Rosácea Eritemato-telangiectásica leve moderada.
- Comparar la eficacia de Tacrolimus en ungüento al 0.1 % y Metronidazol en crema al 1 % en el tratamiento de Rosácea Eritemato-telangiectásica leve moderada a las 6 y 12 semanas.

II. MATERIAL Y MÉTODO

2.1. Población de estudio

Para el presente estudio se incluyeron a todos los pacientes que acudan al servicio de consultorio externo en la unidad de Dermatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo durante el periodo Octubre 2015-Junio 2016 con diagnóstico de Rosácea Eritemato-telangiectásica leve a moderada y que cumplieron con los criterios de selección.

2.2. Criterios de Selección: Inclusión y Exclusión

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico de Rosácea Eritemato-telangiectásica leve a moderada.
- Consentimiento escrito del paciente (Ver Anexo 2).
- Pacientes que no han utilizado ningún otro tratamiento para la rosácea dentro de los 30 días del inicio del tratamiento

Criterios de exclusión

- Pacientes con otros subtipos clínicos de Rosácea.
- Enfermedades que pudieran interferir con el diagnóstico y evaluación de rosácea: flushing fisiológico, blushing o eritema emotivo, flushing menopáusico, flushing relacionado con aditivos para las comidas, drogas y enfermedades sistémicas, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto (41–43).
- Pacientes con reacción de hipersensibilidad a los fármacos en estudio (44).
- Pacientes con tratamientos previos: Últimas 4 Semanas con antibióticos o glucocorticoides sistémicos; dos últimas semanas con antibióticos o corticoides tópicos (45).

- Pacientes que no acudan a uno de los dos controles, ya sea de la sexta o de la décimo segunda semana.
- Mujeres embarazadas.

2.3. Muestra: Unidad de Análisis, Muestreo y Fórmula para el tamaño de la muestra

Unidad de análisis: Cada paciente atendido en la Unidad de Dermatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo durante el periodo Octubre 2015 -Junio 2016 y que cumplan con los criterios de selección.

Unidad de Muestreo: Historia Clínica y ficha de recolección de datos de cada paciente atendido en la unidad de Dermatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo durante el periodo Octubre 2015 -Junio 2016 y que cumplan con los criterios de selección.

Tamaño de muestra

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la formula estadística para comparación de 2 proporciones (46,47).

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot (P_1 \cdot Q_1 + P_2 \cdot Q_2)}{(P_1 - Q_1)^2}$$

Dónde:

P_1 es la proporción de la cohorte expuesta a inhibidores de calcineurina que desarrollaron mejoría clínica, del estudio de Kim et al (37), se tiene $P_1 = 0,87$.

P_2 es la proporción de la cohorte expuesta a metronidazol que desarrollaron mejoría clínica, del estudio de Serdar & Yasar (38), se tiene que $P_2 = 0,45$.

n , es el número de casos.

$Z_{\alpha/2}$, tiene un valor de 1,96 para $\alpha = 0,05$.

Z_{β} , tiene un valor de 0,84 para una potencia estadística $\beta = 0,20$.

Kim M, et al (China, 2013); encontraron que el 87% de los pacientes con rosácea usuarios de Tacrolimus experimentaron una reducción significativa en el puntaje de las escalas clínicas.

Serdar Z, et al (Turquía, 2013); encontraron que el 45% de los pacientes con Rosácea usuarios de Metronidazol experimentaron una reducción significativa del porcentaje de aclaramiento de los signos clínicos.

Reemplazando los valores se tiene:

$$n = \frac{(1,96 + 0,84)^2 \cdot (0,87 \cdot 0,17 + 0,45 \cdot 0,55)}{(0,87 - 0,45)^2} = 35$$

Finalmente se tiene:

Cohorte 1: (Paciente expuesto a Tacrolimus) conformada por 35 pacientes

Cohorte 2: (Paciente expuesto a Metronidazol) conformada por 35 pacientes.

2.4. Diseño del estudio

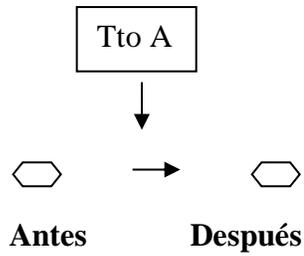
Tipo de estudio

Estudio experimental, prospectivo, longitudinal, aleatorizado con grupo control, que compara la eficacia del Metronidazol al 1% en crema (Grupo control) con Tacrolimus 0.1% en ungüento (Grupo experimental).

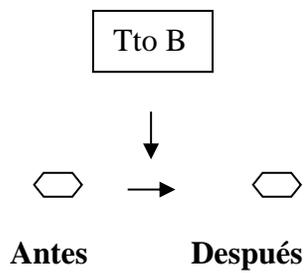
Diseño específico

Para el presente estudio se conformarán dos grupos paralelos con evaluación previa y posterior a la sexta y doce semanas de iniciado el tratamiento.

Grupo control: Tratamiento A (Metronidazol 1% en crema)



Grupo experimental: Tratamiento B (Tacrolimus al 0.1 % ungüento)



2.5. Variables y Operacionalización de Variables

Definiciones operacionales

Tratamiento farmacológico

Conceptual: Capacidad de un fármaco para disminuir el eritema facial y telangiectásias.

Operacional: Metronidazol al 1% en crema

Tacrolimus al 0.1% en ungüento

TRATAMIENTO CON METRONIDAZOL:

Aplicación de Metronidazol al 1% en crema por la noche por 12 semanas (17).

TRATAMIENTO CON TACROLIMUS:

Aplicación de Tacrolimus al 0.1% en ungüento mañana y noche por 12 semanas (35).

EVALUACIÓN GLOBAL SUBTIPO 1: ERITEMATO-TELANGIECTÁSICA(45).



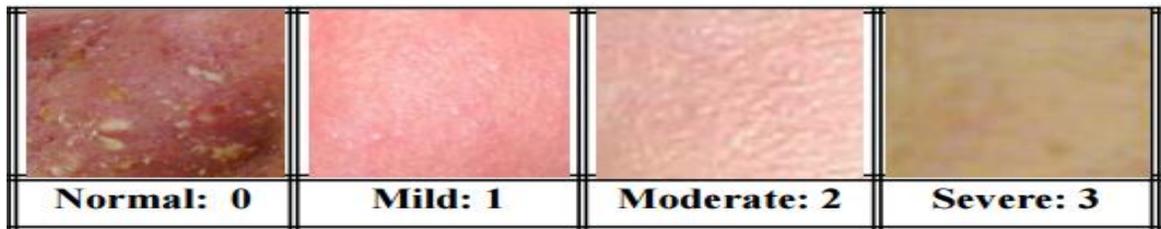
A: Leve

B: Moderado

C: Severo

SCORE SHARQUIE'S: (39)

Severidad del Eritema



Score Severidad de Rosácea

<u>Score</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
Erythema	Absent	Mild	Moderate	Severe
Papule	0	<5	5 - 10	>10
Pustule	0	<5	5 - 10	>10
Telangiectasia	Absent	<5	5 - 10	>10
Rhinophyma	-ve			+ve

Eficacia:

Conceptual: cuando el tratamiento disminuye más del 50% de enrojecimiento y eritema facial central y/o disminuye el grado de severidad en la evaluación global subtipo 1 de la Rosácea Eritemato-telangiectásica al término de las 12 semanas.

Operacional: se considerará más eficaz al fármaco que consiga mayor reducción de enrojecimiento y eritema facial central al término de las 12 semanas.

Operacionalización de Variables

VARIABLE	INDICADOR	RELACION	TIPO	ESCALA DE MEDICION	INDICE
Tratamiento farmacológico	Tratamiento con Metronidazol en crema al 1%	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si / No
	Tratamiento Tacrolimus en ungüento al 0.1%	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si / No
Eficacia	Evaluación Global Subtipo 1 Score Sharque's	Dependiente	Cualitativa	Ordinal	Cualitativa

2.6. Procedimiento

Se incluyó en el estudio todos los pacientes atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo Octubre 2015 - Diciembre 2016 y que cumplieron con los criterios de selección; previa autorización por escrito. Luego de solicitar la autorización al director del Hospital para la realización del proyecto, se procedió:

- Al paciente se le realizó una determinación del grado de rosácea a través de la escala visual de Evaluación global subtipo I. Luego se les distribuyó aleatoriamente en 2 grupos de estudio, pero buscando un equilibrio 1 a 1 entre dichos pacientes, divididos equitativamente 35 pacientes por cada grupo entre tratamiento: Metronidazol al 1% en crema o Tacrolimus al 0.1% en ungüento; Los pacientes obtuvieron su medicamento tópico respectivo. Los pacientes seleccionados serán evaluados clínicamente por los médicos asistentes y residentes del servicio de dermatología.

Al grupo A se le indico al paciente aplicar Metronidazol al 1% en crema por la noche por 12 semanas.

Al grupo B se le indico al paciente aplicar Tacrolimus al 0.1% en ungüento mañana y noche por 12 semanas.

- Continuar con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio (Ver anexo 1).
- Observar a las personas incluidas en la muestra 6 semanas después y 12 semanas después, posteriormente documentar su mejoría en la hoja de recolección de datos.
- Recoger la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para realizar el procesamiento de la información.

2.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Se elaboró un instrumento de recolección de datos, ver anexo 1. El cual consta de datos generales, que identifican al sujeto con sus datos y especifican el fármaco que utilizó, ya sea metronidazol a tacrolimus. Luego se tiene la ficha de datos clínicos donde se especifica el grado de la rosácea y las semanas de tratamiento. Una vez que esta información haya sido llenada para cada paciente será trasvasada a una base de datos del software SPSS versión 23.

2.8. Procesamiento y análisis estadístico

Con los datos depositados en la base de datos de SPSS versión 23.0, este programa estadístico permitió procesar el total de la información.

Para el análisis estadístico se usó la prueba de Wilcoxon y X^2 que comparó los niveles de severidad de rosácea entre los grupos y las semanas de evolución. La significancia estadística fue considerada de la siguiente manera:

- $P < 0.05$ Existe diferencia significativa
- $P > 0.05$ No existe diferencia significativa
- $P < 0.01$ Existe diferencia muy significativa
- $P < 0.001$ Existe diferencia altamente significativa.

2.9. Consideraciones éticas

El estudio contó con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital EsSalud IV Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo y de la Universidad Privada Antenor Orrego.

El presente estudio se basó en los lineamientos éticos de la investigación científica divulgadas por la OMS

Para la aplicación de la Terapia, seguimos las recomendaciones para guiar la investigación en seres humanos adoptadas en la Declaración de Helsinki, numerales: 11, 12, 14, 15, 22 y 23 (48) y la ley general de salud en el Título cuarto: artículos 117 y 120 (49).

III. RESULTADOS

Se evaluaron un total de 70 sujetos con diagnóstico de rosácea Eritemato-telangiectásica leve a moderada, de los cuales 35 recibieron tratamiento con metronidazol al 1% en crema por la noche por 12 semanas y el segundo grupo de 35 sujetos quienes recibieron tratamiento con Tacrolimus al 0.1% en ungüento mañana y noche por 12 semanas. Los resultados del siguiente estudio experimental se presentan a continuación.

Tabla 1. Distribución de 70 sujetos que recibieron tratamiento con metronidazol vs tacrolimus según edad, sexo, fototipo, tipo de empleo y grado de inicio de rosácea.

Variable	Dimensión	Fármaco utilizado		P
		Metronidazol	Tacrolimus	
Edad en años	\bar{X}	49,82	48,96	0,412
	S_x	16,20	15,91	
Sexo	Masculino	19 (54,29%)	25 (72,43%)	0,138
	Femenino	16 (46,71%)	10 (28,57%)	
Fototipo	T2	14 (40,00%)	14 (40,00%)	0,599
	T3	20 (57,14%)	21 (60,00%)	
	T5	01 (02,86%)	00 (00,00%)	
Tipo de trabajo	Ama de casa	06 (17,14%)	04 (11,43%)	0,921
	Profesional	21 (60,00%)	23 (65,71%)	
	Técnico	04 (11,43%)	04 (11,43%)	
	No trabaja	04 (11,43%)	04 (11,43%)	
Grado de inicio de rosácea	Moderado	35 (100,00%)	35 (100,00%)	0,500

Fuente: Datos logrados durante la investigación.

La tabla 1 muestra que las variables edad en años, el sexo, el fototipo, el tipo de trabajo y el grado de inicio de la rosácea no son diferentes entre los sujetos que recibieron metronidazol o tacrolimus, lo que nos informa que estas variables no influyen para nada a favor de alguno de los fármacos usados en el experimento.

Tabla 2. Efecto del Metronidazol: evaluación global en el tiempo en pacientes con Rosácea Eritemato-Telangiectásica Leve – Moderada.

Evaluación Global Subtipo 1	Periodos de Evaluación en el Tiempo					
	Inicio		6 Semanas		12 Semanas	
	f	%	f	%	f	%
Leve	0	0.0	33	94.3	35	100.0
Moderada	35	100.0	2	5.7	0	0.0
Total	35	100.0	35	100.0	35	100.0

Fuente: Observación a los pacientes con Rosácea Eritemato-telangiectásica.

Prueba Wilconxon 6 semanas $Z = -5.745$ $p = 0.000$

Prueba Wilconxon 12 semanas $Z = -1.414$ $p = 0.157$

La tabla 2 muestra que los 35 sujetos que recibieron tratamiento con metronidazol ingresaron al estudio, el 100% presentó una clasificación global subtipo 1 de moderada; a las 6 semanas de tratamiento 33 (94,3%) presentaron una evaluación global subtipo 1 de leve y a las 12 semanas el 100% presentó una clasificación de leve. No presentaron efectos colaterales.

La prueba de Wilconxon indica que la variación a las 6 semanas es altamente significativa con un p valor de 0,000 ($< 0,001$). Sin embargo, la variación que se presenta entre la semana 6 y semana 12 de tratamiento, donde solo 2 pasan de moderado a leve, resulta no ser significativa a la prueba de Wilconxon siendo el p valor de 0,157 ($> 0,05$).

Tabla 3. Efecto del Tacrolimus: evaluación global en el tiempo en pacientes con Rosácea Eritemato-telangiectásica Leve – Moderada.

Evaluación Global Subtipo 1	Periodos de Evaluación en el Tiempo					
	Inicio		6 Semanas		12 Semanas	
	f	%	f	%	f	%
Leve	0	0.0	17	48.6	28	80.0
Moderada	35	100.0	18	51.4	7	20.0
Total	35	100.0	35	100.0	35	100.0

Fuente: Observación a los pacientes con Rosácea eritematotelangiectásica.

Prueba Wilconxon 06 semanas $Z = -4.123$ $p = 0,000$

Prueba Wilconxon 12 semanas $Z = -3.317$ $p = 0,001$

La tabla 3 muestra que los 35 sujetos que recibieron tratamiento con tacrolimus ingresaron al estudio, el 100% presentó una clasificación global subtipo 1 de moderado; a las 6 semanas de tratamiento 17 (48,6%) presentaron una evaluación global subtipo 1 de leve y a las 12 semanas 20 casos (80%) presentó una clasificación de leve. Como efectos colaterales 3 pacientes presentaron escozor y 1 paciente eritema.

La prueba de Wilconxon indica que la variación a las 6 semanas es altamente significativa con un p valor de 0,000 ($< 0,001$). La variación que se presenta entre la semana 6 y semana 12 de tratamiento con tacrolimus, donde de 18 con estado moderado solo quedan 7 en este estado a las 12 semanas (pasando 11 al estado de leve), la prueba de Wilconxon encuentra esta variación como significativa, siendo el p valor de 0,001 ($< 0,05$).

Tabla 4. Evolución del Grado de Severidad de Rosácea Subtipo 1 según Tratamiento

Tratamiento	Evolución del Grado de Severidad											
	Semana 0				Semana 6				Semana 12			
	Leve		Moderado		Leve		Moderado		Leve		Moderado	
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%
Metronidazol	0	0	35	50	33	94.3	2	5.7	35	100.0	0	0.0
Tacrolimus	0	0	35	50	17	48.6	18	51.4	28	80.0	7	20.0
Total	0	0	70	100	50	71.4	20	28.6	63	90.0	7	10.0

Fuente: Observación a los pacientes con Rosácea Eritemato-telangiectásica

Chi cuadrado a 6 semanas: $X^2 = 17,920$ $p=0,000$ $p<0.01$

Chi cuadrado a 12 semanas: $X^2 = 7,778$ $p=0,005$ $p<0.01$

La tabla 4 muestra la comparación entre Metronidazol y Tacrolimus, se evidencia que en ambos grupos 35 parten en la semana 0 con una calificación de moderado. A la semana 6 metronidazol produjo mejoría en el 94,3% mientras que tacrolimus produjo mejoría solo en el 48,6%. A la semana 12 metronidazol alcanzó el 100% de mejoría, mientras que tacrolimus solo llegó al 80% de mejoría. La prueba de chi cuadrado encontró que estas diferencias en la evolución del grado de severidad a favor de metronidazol fueron estadísticamente significativa.

IV. DISCUSIÓN

La tabla 1 muestra que las variables: edad, sexo, fototipo, tipo de trabajo y grado de inicio de la rosácea, no son diferentes entre los sujetos que recibieron metronidazol o tacrolimus, ya que los p , tienen valores mayores a 0,05 indicando que las diferencias observadas de estas variables se deben al azar. Lo que indica, que estas variables no influyen para nada a favor de alguno de los fármacos usados en el experimento; por lo tanto, las diferencias que se observan en el presente estudio no son influenciadas por las variables de la tabla 1, sino por el fármaco utilizado.

En la tabla 2 se evidencia que el total de pacientes en estudio iniciaron con un nivel de severidad Moderado de Rosácea subtipo1; En la segunda evaluación hecha a las 6 semanas, después de aplicarse Metronidazol, 33 pacientes (que equivalen a un 94,3% de la muestra total) evolucionaron favorablemente a un grado de severidad Leve. Así mismo, sólo 2 pacientes (que representan al 5,7 % de la muestra empleada) permanecieron estacionarios en el mismo nivel Moderado. En la tercera evaluación hecha a las 12 semanas, después de aplicarse Metronidazol, se resalta que los 35 pacientes (que representan el 100% de la muestra) lograron una evolución favorable, llegando a un grado de severidad leve. La prueba de Wilcoxon a las seis semanas arroja valores de $Z = -5,745$ con un $p = 0,000$ ($p < 0,05$), lo que indica que el tratamiento con metronidazol es efectivo para tratar rosácea a las 6 semanas. Estos resultados concuerdan en que el metronidazol es útil en el tratamiento de rosácea, más no en la magnitud, así lo reportado por Taieb et al (40), quienes el 2015 realizaron un ensayo clínico en el que comparan metronidazol con ivermectina, afirmando que metronidazol logra mejoría del cuadro clínico a las seis semanas en el 49,2% y a las doce semanas una mejoría del 67,1%. El estudio realiza un seguimiento hasta la semana 16, con una mejoría de 73,3%. No se presenta la mejoría del 100% como lo reportado en nuestro estudio. Por su parte Koca et al (50), en un ensayo clínico publicado el 2010, en el cual comparan metronidazol con pimecrolimus reportan que a las 6 semanas metronidazol produjo una mejoría en el 45,8% y a las 12 semanas presento una mejoría del 83,3% mientras que pimecrolimus solo una mejoría de 40%. De forma similar al trabajo de Taieb et al (2015) coinciden en que metronidazol es eficaz en el tratamiento de rosácea pero no en su magnitud. Two et al (18), el año 2015 realizaron un estudio de revisión bibliográfica en

el que concluyen que el metronidazol es más efectivo que el placebo a las seis semanas en casi un 50%.

La tabla 3 muestra el efecto de tacrolimus sobre rosácea, de manera similar a metronidazol el 100% de los sujetos inicia con un nivel de severidad moderado de rosácea subtipo1; en la segunda evaluación hecha a las 6 semanas, 17 pacientes (que equivalen a un 48,6% de la muestra total) evolucionaron favorablemente a un grado de severidad leve. Así mismo, 18 pacientes (que representan al 51,4% del total) permanecieron estacionarios en el mismo nivel moderado. En la tercera evaluación, hecha a las 12 semanas, 28 pacientes (que representan el 80% de la muestra) lograron una evolución favorable, al llegar a un grado de severidad leve; asimismo, 7 pacientes (que representan al 20% del total) no lograron una evolución favorable, permaneciendo en el nivel Moderado. Al aplicar la Prueba de Wilcoxon a las seis semanas se tiene $Z = -4,123$ y un p valor de 0,000 ($p < 0,05$), lo que demuestra que el tratamiento con tacrolimus es efectivo para tratar rosácea subtipo1 a las 6 semanas. La prueba de Wilcoxon a las 12 semanas fue de $Z = -3,317$ con un p valor de 0.001 ($p < 0,05$), lo que demuestra que el tratamiento con tacrolimus es efectivo para tratar rosácea subtipo1 a las 12 semanas. Ello se explica porque sólo un 48,6% de pacientes había logrado la mejora a las seis semanas, lográndose una mejoría del 80% de la muestra recién a las 12 semanas. Wang Lin (51), el 2014 realizó un trabajo sobre tratamiento con tacrolimus en pacientes con rosácea, reportando como resultados que a las 6 semanas presento una mejoría del 33,33% y a las 12 semanas mejoro solo un 6,67% adicional, datos que concuerdan con lo reportado en el presente trabajo. Por su parte el año 2015, en un estudio de revisión bibliográfica Chen Qi-Quan (52), reporta que tacrolimus es eficaz en el tratamiento de rosácea, aunque los resultados pueden tornarse paradójicos ya que esta puede empeorar, sin embargo su estudio no reporta datos estadísticos.

En la tabla 4 se puede observar la comparación entre metronidazol y tacrolimus, se evidencia que ambos grupos de pacientes ingresan al estudio con un nivel de severidad moderado de rosácea subtipo1; en la segunda evaluación hecha a las 6 semanas, se observa que el 94,3% de la muestra de pacientes tratados con Metronidazol (33 pacientes) evolucionaron favorablemente a un grado leve y solo 2 pacientes (5,7%) seguían en un nivel moderado. A su vez, el grupo tratado con tacrolimus, 17 pacientes, que equivalen a 48,6% de la muestra logró ubicarse como

leve y 18 (51,4%) seguían ubicándose en su nivel inicial de moderado. En la tercera evaluación, hecha a las 12 semanas, se observa que en la muestra tratada con metronidazol el 100% de pacientes evolucionaron favorablemente a un grado leve; a su vez, en la muestra tratada con tacrolimus solo 28 pacientes, que equivalen al 80% de la muestra evolucionaron a un grado leve. En ese sentido, a las 12 semanas, se mantuvieron en evolución estacionaria con un grado de severidad moderado 0 pacientes en la muestra de metronidazol y el 20% en la muestra de tacrolimus con 7 pacientes. Después de aplicar la Prueba de Chi Cuadrado a las 6 semanas con $p = 0,000$ y a las 12 semanas con $p = 0,005$, siendo $p < 0,01$ en ambos casos, podemos concluir que existe una diferencia altamente significativa en los porcentajes de pacientes en los grados de severidad cuando se aplica las diferentes ungüentos, apreciándose que es más eficaz el metronidazol. No se encontró referencias sobre comparaciones de metronidazol con tacrolimus en el tratamiento de rosácea pero existen algunos reportes que utilizan estos fármacos en el tratamiento de rosácea. Así tenemos el estudio de caso clínico de Park et al (53), publicado el 2015 quien afirma que no consiguió mejoría alguna de una paciente con metronidazol ni tacrolimus. Se tiene también el reporte de El-Heis & Bucley (54), quienes el 2015 reportaron que el uso de la pomada de tacrolimus ha presentado resultados paradójicos, pues desencadenó rosácea y afirma que existen reportes donde su uso desencadena rosácea aunque en un pequeño número de casos, presentando el caso de una mujer de 39 años de edad quien desencadena rosácea después del uso de la crema de pimecrolimus durante 12 meses para la dermatitis atópica. Logrando el cuadro remitir con metronidazol tópico más lymeciclina oral. De esto y los resultados obtenidos se puede deducir que metronidazol es superior a tacrolimus en el tratamiento de rosácea.

V. CONCLUSIONES

1. El Tacrolimus en ungüento al 0.1 % es eficaz en el tratamiento de la Rosácea Eritemato-telangiectásica leve moderada.
2. El Metronidazol en crema al 1% es eficaz en el tratamiento de la Rosácea Eritemato-telangiectásica leve moderada.
3. La eficacia de metronidazol en crema al 1% es superior a la eficacia de tacrolimus en ungüento al 0.1% en el tratamiento de Rosácea Eritemato-telangiectásica leve moderada a las 6 y 12 semanas.

VI. RECOMENDACIONES

1. Difundir el presente estudio de investigación primeramente en El Hospital Víctor Lazarte Echegaray EsSalud de Trujillo.
2. Realizar una nueva investigación donde se obtenga un puntaje cuantitativo y un seguimiento a largo plazo que permita aportar datos más puntuales y fuertes.
3. Considerar el metronidazol como primera elección en el tratamiento de rosácea Eritemato-telangiectásica

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reinholz M, Tietze JK, Kilian K, Schaller M, Schöfer H, Lehmann P, et al. Rosacea – S1 Guideline. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* 1 de agosto de 2013;11(8):768-80.
2. Elewski BE, Draelos Z, Dreno B, Jansen T, Layton A, Picardo M. Rosacea—global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;25(2):188–200.
3. Tüzün Y, Wolf R, Kutlubay Z, Karakuş Ö, Engin B. Rosacea and rhinophyma. *Clin Dermatol.* 2014;32(1):35–46.
4. Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. *Acta Derm Venereol.* 2012;90(3):269–273.
5. Spoenclin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the UK. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):598–605.
6. Molina AL, Londoño Á, Escobar SM, Benítez M. Guías clínicas para el tratamiento de la rosácea. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2012;20:339–364.
7. Czernielewski J, Conrad C. Rosacea: what’s new? *Rev Med Suisse.* 2016;12(512):646–648.
8. Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2011; 131:688–97.
9. Hua S. neuroimmune interaction in the Regulation of Peripheral Opioid-Mediated Analgesia in inflammation. *Front Immunol [Internet].* 2016 [citado 13 de febrero de 2017];7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4970451/>
10. Huggenberger R, Ullmann S, Proulx ST, Pytowski B, Alitalo K, Detmar M. Stimulation of lymphangiogenesis via VEGFR-3 inhibits chronic skin inflammation. *J Exp Med.* 27 de septiembre de 2016;207(10):2255-69.
11. Abram K, Silm H, Maaros H-I, Oona M. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* mayo de 2015;24(5):565-71.
12. Vemuri RC, Gundamaraju R, Sekaran SD, Manikam R. Major Pathophysiological Correlations of Rosacea: A Complete Clinical Appraisal. *Int J Med Sci.* 2015;12(5):387-96.
13. Tan J, Blume-Peytavi U, Ortonne JP, Wilhelm K, Marticou L, Baltas E, et al. An observational cross-sectional survey of rosacea: clinical associations and progression between subtypes. *Br J Dermatol.* septiembre de 2013;169(3):555-62.

14. O'Reilly N, Menezes N, Kavanagh K. Positive correlation between serum immunoreactivity to Demodex-associated Bacillus proteins and erythematotelangiectatic rosacea. *Br J Dermatol*. 2012;167(5):1032–1036.
15. Del Rosso JQ. Advances in Understanding and Managing Rosacea: Part 1 Connecting the Dots Between Pathophysiological Mechanisms and Common Clinical Features of Rosacea with Emphasis on Vascular Changes and Facial Erythema. *J Clin Aesthetic Dermatol* [Internet]. 2012 [citado 13 de febrero de 2017];5(3). Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=19412789&AN=73343216&h=DOVKgCUpZmqOeqvNzq3Vja4CYKP9zuQVRSDIVC4x6qPX%2BEC3FDbtuSLjhcUSzGgQ1wpZmK9etZNhasMrOJhTRg%3D%3D&crl=c>
16. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2012;46(4):584–587.
17. Chodorowska G, others. Rosacea—clinical manifestation and therapeutic options. *Postępy Nauk Med* [Internet]. 2015 [citado 13 de febrero de 2017]; Disponible en: <http://www.czytelniamedyczna.pl/5118,tradzik-rozowaty-objawy-kliniczne-mozliwosci-terapeutyczne.html>
18. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: Part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. mayo de 2015;72(5):761-70.
19. Tirado Cedano J. Rosácea. Clasificación, diagnóstico y tratamiento. *Dermatol Peru*. 2017;17(1):6–10.
20. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for rosacea. *Jama*. 2015;314(22):2403–2404.
21. Díaz MG, de Miguel JB, Díez MT, Morais-Cardoso P. Rosácea: revisión y nuevas alternativas terapéuticas. *SEMERGEN-Med Fam*. 2014;37(2):83–86.
22. Kassir R, Kolluru A, Kassir M. Intense pulsed light for the treatment of rosacea and telangiectasias. *J Cosmet Laser Ther*. 2011;13(5):216–222.
23. De Lucas R, Morel LN, Cid PM, Rodríguez MF. Principios de la terapéutica médica dermatológica. *Pediatr Integral*. 2012;16(4):332.
24. ZABAWSKI JR EJ, COSTNER M, COHEN JB, COCKERELL CJ. Tacrolimus: farmacología y usos terapéuticos en dermatología. 2014;
25. Wollina U. Topical Treatment of Rosacea. En *Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea*. Springer Berl Heidelb. 2014;693-8.

26. MAYS R, Gordon RA, Wilson JM, Silapunt S. New antibiotic therapies for acne and rosacea. *Dermatol Ther.* 2012;25(1):23–37.
27. Lazaridou E, Giannopoulou C, Fotiadou C, Vakirlis E, Trigoni A, Ioannides D. The potential role of microorganisms in the development of rosacea. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;9(1):21–25.
28. Kanada KN, Nakatsuji T, Gallo RL. Doxycycline indirectly inhibits proteolytic activation of tryptic kallikrein-related peptidases and activation of cathelicidin. *J Invest Dermatol.* 2012;132(5):1435–1442.
29. Pezo C, Soto R, Rosas C. Rosácea: puesta al día. *Rev Hosp Clin Univ Chile.* 24(1):150-7.
30. Fallen RS, Gooderham M. Rosacea: update on management and emerging therapies. *Skin Ther Lett.* 2012;17(10):1–4.
31. Rodriguez-Cerdeira C, Sanchez-Blanco E, Molares-Vila A. Clinical application of development of nonantibiotic macrolides that correct inflammation-driven immune dysfunction in inflammatory skin diseases. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2012 [citado 13 de febrero de 2017];2012. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2012/563709/abs/>
32. Agüero F. Tratamiento actual de la rosácea. *Tend En Med.* 2013;8(8):130-43.
33. Goldman D. Tacrolimus ointment for the treatment of steroid-induced rosacea: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol.* 2012;44(6):995–998.
34. Bamford JT, Elliott BA, Haller IV. Tacrolimus effect on rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2014;50(1):107–108.
35. Garg G, Thami GP. Clinical efficacy of tacrolimus in rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;23(2):239–240.
36. May D, Kelsberg G, Safranek S. What is the most effective treatment for acne rosacea? *Clin Inq 2011 MU* [Internet]. 2015 [citado 13 de febrero de 2017]; Disponible en: <https://mospace.umsystem.edu/xmlui/handle/10355/10321>
37. Kim M-B, Kim G-W, Park H-J, Kim H-S, Chin H-W, Kim S-H, et al. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of rosacea. *J Dermatol.* 2013;38(12):1135–1139.
38. Serdar ZA, Yaşar Ş. Efficacy of 1% terbinafine cream in comparison with 0.75% metronidazole gel for the treatment of papulopustular rosacea. *Cutan Ocul Toxicol.* 2013;30(2):124–128.

39. Sharquie KE, Noaimi AA, Sarmad A, Hachimy A, Al-Salih MM, Therapeutic Evaluation of 2% Tea Lotion in Comparison with 5% Zinc Sulfate Solution in the treatment of acne rosacea. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and application.* 2014;4:60–65.
40. Taieb A, Ortonne J p., Ruzicka T, Roszkiewicz J, Berth-Jones J, Peirone M h., et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol.* 1 de abril de 2015;172(4):1103-10.
41. Velázquez EG, Vázquez EF, Cedré NG. Rosácea esteroidea, presentación de un caso. Steroid rosacea, a case presentation. *Mediciego [Internet].* 2014 [citado 13 de febrero de 2017];17(Supl 2). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2014/mdcs112t.pdf>
42. Brown TT, Choi E-YK, Thomas DG, Hristov AC, Chan MP. Comparative analysis of rosacea and cutaneous lupus erythematosus: histopathologic features, T-cell subsets, and plasmacytoid dendritic cells. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):100–107.
43. Herane M. Rosácea y afecciones relacionadas. 1ra ed. Mexico: Crecer publicidad; 2017.
44. Terlemez S, Eryilmaz U, Tokgöz Y, Uysal P, Coşan A, Bulut Y. Kounis syndrome caused by metronidazole—A case of 14 year-old boy. *Int J Cardiol.* 2015;179:222–224.
45. Connolly R, Russell S. Acute oromucosal and palmar desquamation: a severe cutaneous adverse reaction to amphotericin and metronidazole. *BMJ Case Rep [Internet].* 2014 [citado 13 de febrero de 2017];2014. Disponible en: <http://pubmedcentralcanada.ca/pmcc/articles/PMC4069724/>
46. Kleinbaum D. *Statistics in the health sciences: Survival analysis.* 3era ed. New York: Springer-Verlag publishers; 2012. 78 p.
47. García-García JA, Reding-Bernal A, López-Alvarenga JC. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investig En Educ Médica.* 2013;2(8):217–224.
48. de la Asociación D de H. Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 59 Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008. 2014.
49. Ministerio de Salud - Perú. Ley General de Salud. n° 26842 Concordancias: D.S. N° 007-98-SA. 1998.
50. Koca R, Altinyazar HC, Ankarali H, Muhtar Ş, Tekin NS, Çinar S. A comparison of metronidazole 1% cream and pimecrolimus 1% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea: a randomized open-label clinical trial. *Clin Exp Dermatol.* 1 de abril de 2013;35(3):251-6.

51. Wang Lin. Evaluation of Clinical Efficacy on Erythrotelangiectatic Rosacea with ELOS Combined with Tacrolimus. *Xinjiang Med J*. 2014;12(1).
52. Chen Q-Q, Chen W-C, Niu J, Shi X-W, Chen X-H, Hao F. Kaposi's Varicelliform Eruption During Long-term Treatment of Rosacea with 0.03% Tacrolimus Ointment. *Chin Med J (Engl)*. 20 de octubre de 2015;128(20):2833-4.
53. Park KY, Hyun MY, Jeong SY, Kim BJ, Kim MN, Hong CK. Botulinum Toxin for the Treatment of Refractory Erythema and Flushing of Rosacea. *Dermatology*. 2015;230(4):299-301.
54. El-Heis, Buckley. Rosacea-like eruption due to topical pimecrolimus. *Dermatol Online J* [Internet]. 2015 [citado 13 de febrero de 2017];21(5). Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/26295863>

VIII. ANEXOS

Anexo 1

Hoja de recolección de datos

“EFICACIA DEL TACROLIMUS AL 0.1% COMPARADA CON METRONIDAZOL AL 1% EN EL TRATAMIENTO DE ROSÁCEA ERITEMATO-TELANGIECTÁSICA LEVE A MODERADA”

I. Datos generales:

Número: HCL:

Grupo A: Metronidazol 1% Grupo B: Tacrolimus al 0.1%

Nombre: Edad: Sexo:

Fototipo: Fecha: Ocupación:



II. Datos clínicos:

	INICIO	SEMANA 6	SEMANA 12
Grado	<input type="checkbox"/> A: Leve <input type="checkbox"/> B: Moderado <input type="checkbox"/> C: Severo	<input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> A: Leve <input type="checkbox"/> B: Moderado <input type="checkbox"/> C: Severo	<input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> A: Leve <input type="checkbox"/> B: Moderado <input type="checkbox"/> C: Severo

Efectos Colaterales:

Anexo 2

Autorización para participar en el estudio experimental:

“EFICACIA DEL TACROLIMUS AL 0.1% COMPARADA CON METRONIDAZOL AL 1% EN EL TRATAMIENTO DE ROSACEA ERITEMATO-TELANGIECTÁSICA LEVE A MODERADA”

Yo.....con DNI:

con pleno conocimiento acerca del tipo de investigación y habiendo leído la hoja de información que se me ha entregado acerca de los objetivos, métodos, beneficios y efectos adversos de los medicamentos a utilizar así como posteriormente ser informado de los resultados y de la posibilidad de abstenerse de participar en el procedimiento; he recibido suficiente información sobre el estudio. Además comprendo que se respetara mi Intimidad, confidencialidad y que mi participación es voluntaria ya que puedo retirarme del estudio en cualquier momento que considere pertinente, sin tener que dar explicaciones, sin que esto repercuta en mis cuidados médicos, presto libremente mi conformidad para participar en el ensayo.

Trujillo.....de.....del 201_.

Firma del paciente