

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v70i1.10949>

## Rosácea pápulo-pustulosa con el agente causal *Demodex folliculorum* resistente a ivermectina

### *Papulopustular rosacea with the causative agent Demodex folliculorum resistant to ivermectin.*

Lina Del Valle Álvarez Hurtado,<sup>1</sup> Mary Lisbeth Soto Pernia,<sup>2</sup> María Gabriela Manzanero Arcila,<sup>2</sup> Sandra Carlina Vivas Toro<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La rosácea es una dermatosis inflamatoria, crónica, caracterizada por eritema (transitorio o fijo), telangiectasias, edema, pápulas y pústulas que afectan la región centrofacial: nariz, mejillas, mentón. Su origen se desconoce, aunque se han implicado varios factores: reactividad vascular y la respuesta inmunológica frente a microorganismos como *Demodex folliculorum*. En términos clínicos se clasifica en cuatro subtipos: eritematotelangiectásica, pápulo-pustulosa, fimatosa y ocular.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 50 años, con fototipo cutáneo III-VI según Fitzpatrick, quien padeció una dermatosis localizada en la región centrofacial, caracterizada por múltiples pápulas y pústulas, de tamaño variable, eritema y prurito intenso, que se agrava a la exposición solar y ambientes cálidos, de cinco meses de evolución. A la dermatoscopia se evidenciaron colas de *Demodex folliculorum*; el estudio histopatológico confirmó el diagnóstico de rosácea pápulo-pustulosa.

**CONCLUSIONES:** En casos de rosácea pápulo-pustulosa resistente a ivermectina, la isotretinoína en dosis bajas (0.25 mg/kg/día) es una buena alternativa; su acción en la unidad pilosebácea respalda su papel en el proceso patogénico de pacientes con rosácea de difícil tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** Rosácea pápulo-pustulosa; *Demodex*; ivermectina; isotretinoína.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Rosacea is a chronic, inflammatory dermatosis, characterized by erythema (transitory or fixed), telangiectasias, edema, papules and pustules that affect the central facial region: nose, cheeks, chin. Its etiology is unknown, although several factors have been implicated: vascular reactivity and the immunological response to microorganisms such as *Demodex folliculorum*. Clinically it is classified into four subtypes: erythematotelangiectatic, papulopustular, phymatous and ocular.

**CLINICAL CASE:** A 50-year-old female patient with skin phototype III/VI according to Fitzpatrick. She presented with dermatosis located in the central facial region, characterized by multiple papules and pustules of variable size, erythema, and intense itching, which aggravated by sun exposure and warm environments over 5 months of evolution. Dermoscopy showed tails of *Demodex folliculorum*; the histopathological study confirmed the papulopustular rosacea diagnosis.

**CONCLUSIONS:** In cases of papulopustular rosacea resistant to ivermectin, isotretinoin in low doses (0.25 mg/kg/day) is a good alternative, taking into account that its action on the pilosebaceous unit supports its role in the pathogenic process of patients with difficult-to-manage rosacea.

**KEYWORDS:** Papulopustular rosacea; *Demodex*; Ivermectin; Isotretinoin.

<sup>1</sup> Médico internista. Residente de primer año del posgrado de dermatología.

<sup>2</sup> Residente de tercer año del posgrado de dermatología.

<sup>3</sup> Médico internista-dermatólogo. Jefa del servicio de Dermatología. Coordinadora académica del programa de posgrado de dermatología.

Ciudad hospitalaria Dr. Enrique Tejera, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

#### ORCID

<https://orcid.org/0009-0002-7433-9050>  
<https://orcid.org/0000-0003-4236-4083>  
<https://orcid.org/0000-0002-9211-4827>  
<https://orcid.org/0000-0003-2503-0532>

**Recibido:** junio 2024

**Aceptado:** julio 2024

#### Correspondencia

Lina Del Valle Álvarez Hurtado  
lalvarez7@uc.edu.ve

**Este artículo debe citarse como:** Del Valle-Álvarez Hurtado L, Soto-Pernia ML, Manzanero-Arcila MG, Vivas-Toro SC. Rosácea pápulo-pustulosa con el agente causal *Demodex folliculorum* resistente a ivermectina. Dermatol Rev Mex 2026; 70 (1): 51-56.

## ANTECEDENTES

La rosácea es una dermatosis inflamatoria, crónica y frecuente, de síntomas variables, que generalmente afecta a sujetos de entre 30 y 50 años. Es más frecuente en mujeres (razón 3:1) y en personas con fototipos de Fitzpatrick I y II, aunque puede verse en todas las razas. En varones tiende a ser más grave con mayor incidencia de complicaciones y una prevalencia más alta de la variante fimatosa.<sup>1,2</sup>

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por eritema (transitorio o fijo), episodios de rubefacción, telangiectasias, edema, pápulas y pústulas que afectan la región centrofacial: nariz, mejillas, mentón y centro de la frente. Las lesiones se distribuyen simétricamente sin afectar la zona periocular. Con base en el tipo de lesión predominante el *National Rosacea Society Expert Committee* propuso en 2002 una clasificación clínica de la rosácea, que incluye cuatro subtipos: eritematotelangiectásica, pápulo-pustulosa, fimatosa y ocular.<sup>2,3</sup>

La causa no se ha comprendido en su totalidad; sin embargo, se ha propuesto una interacción compleja de factores genéticos, inmunológicos y neurovasculares caracterizados por reactividad vascular facial anormal, obstrucción del drenaje venoso facial, aumento de los ácaros del folículo, aumento de la angiogénesis y especies reactivas del oxígeno y disfunción de péptidos antimicrobianos con desregulación de las respuestas inmunológicas.<sup>3</sup>

Los agravantes y desencadenantes de la rosácea incluyen una variedad de factores endógenos y exógenos: el calor, el frío nocivo, la irradiación ultravioleta (UV) y los alimentos picantes y bebidas calientes. Sin embargo, algunos microorganismos como *Demodex folliculorum* y *Helicobacter pylori* también están implicados como desencadenantes.<sup>4</sup>

El diagnóstico de la rosácea pápulo-pustulosa es clínico con las características diagnósticas de eritema persistente con intensificación periódica por posibles factores desencadenantes, pápulas, pústulas, edema periorbitario; las telangiectasias y la rubefacción son menos habituales e intensas. No se dispone de pruebas complementarias ni marcadores clínicos que confirmen el diagnóstico clínico.<sup>2</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 50 años, natural y procedente de Valencia, Venezuela, fototipo cutáneo III/VI según Fitzpatrick, sin antecedentes patológicos de importancia. Manifestó una dermatosis localizada en la región centrofacial y las mejillas, sin afectar la zona periocular, caracterizada por eritema persistente, pápulas y pústulas, de tamaño variable de 0.5 a 1 cm de diámetro (**Figura 1**), con prurito intenso que se agravaba a la exposición solar y a temperaturas extremas (calor y frío) de cinco meses de evolución. La dermatoscopia con luz polarizada evidenció fondo eritematoso difuso, estructuras vasculares (vasos arborizantes finos y lineales), colas de



**Figura 1.** Dermatosis localizada en la región centrofacial y mejillas, sin afectar la zona periocular, caracterizada por eritema persistente, pápulas y pústulas, de tamaño variable de 0.5 a 1 cm de diámetro.

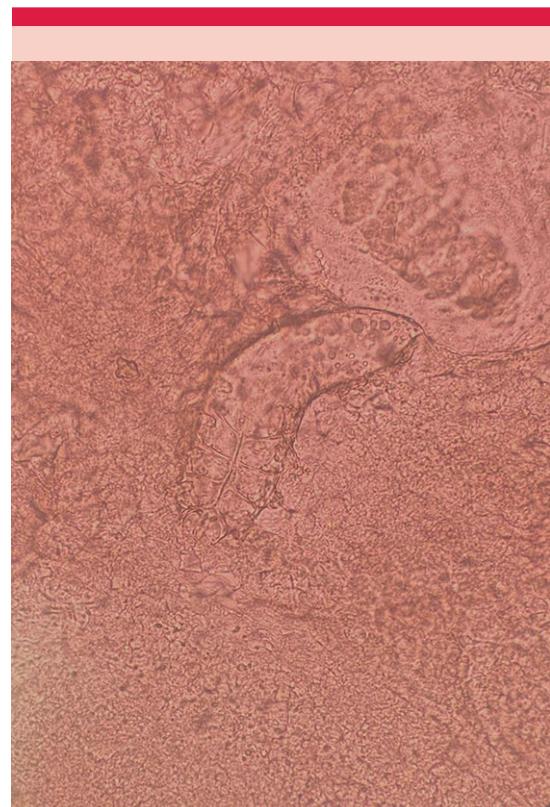
*Demodex* en forma de filamentos blanquecinos gelatinosos en el orificio folicular y aperturas foliculares dilatadas. **Figura 2**

Se elaboró plan de trabajo con apertura de historia clínica, búsqueda de antecedentes relevantes y registros fotográficos (autorizados por la paciente). Los estudios paraclínicos estaban en límites normales. Se hizo raspado suave en el área de la lesión pápulo-pustulosa y se observó la muestra con KOH al 10%, en microscopio óptico con aumento 40x, que evidenció *Demodex folliculorum*. **Figura 3**

El estudio histológico de la biopsia de piel, teñida con H-E, aumento a 10x, reportó epidermis



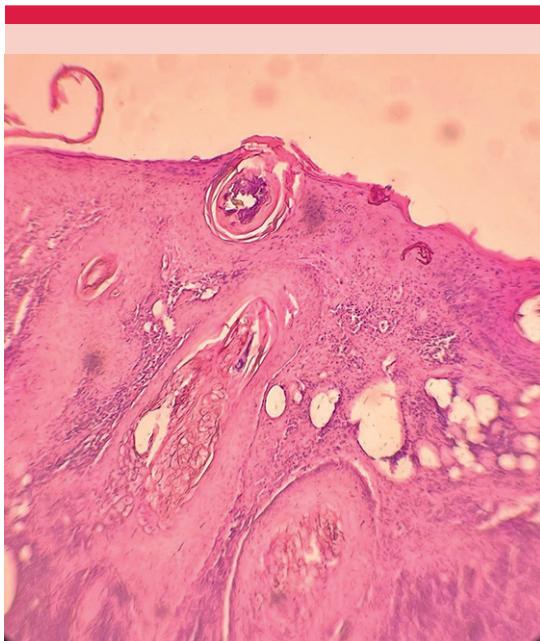
**Figura 2.** A la dermatoscopia se observa fondo eritematoso difuso y telangiectasias, colas de *Demodex folliculorum* en el orificio folicular y aperturas foliculares de *Demodex*.



**Figura 3.** *Demodex folliculorum* observado en examen microscópico directo con aumento de 40x.

con hiperqueratosis, hipergranulosis, acantosis regular, con un severo infiltrado linfohistiocitario y polimorfonuclear neutrófilo dérmico (dermis papilar, reticular y subcutáneo), con tendencia a la disposición nodular, perifolicular y perianexial con el ácaro *D. folliculorum* intraepidérmico. **Figura 4**

En vista de los hallazgos clínicos, dermatoscópicos e histopatológicos se planteó el diagnóstico de rosácea pápulo-pustulosa con agente causal *Demodex folliculorum*. Se inició tratamiento con dos dosis de ivermectina oral (200 µg/kg, con una semana de diferencia) en combinación con gel de metronidazol al 0.75%, syndet y emoliente



**Figura 4.** Lámina teñida con H-E, 10x, que muestra epidermis con hiperqueratosis, hipergranulosis, acantosis regular, con un severo infiltrado linfohistiocitario y polimorfonuclear neutrófilo dérmico (dermis papilar, reticular y subcutáneo), con tendencia a la disposición nodular, perifolicular y perianexial con *Demodex folliculorum* intraepidérmico.

para piel sensible. Al mes de tratamiento no se observó mejoría clínica significativa (pápulas y pústulas), por lo que se suspendió la ivermectina y el metronidazol y se inició isotretinoína oral en dosis bajas de 15 mg (0.25 mg/kg/día), probióticos (*Bifidobacterium lactis* y *Lactobacillus paracasei*), una cápsula diaria antes del almuerzo, con lo que se obtuvo alivio significativo a los dos meses, con persistencia de ligero eritema.

#### Figura 5

#### DISCUSIÓN

La rosácea, también conocida como acné rosácea o cuperosis, es una enfermedad cutánea inflamatoria y crónica común que afecta, prin-



**Figura 5.** Evolución a dos meses de tratamiento con isotretinoína. Se evidencia un marcado alivio de las lesiones (pápulas y pústulas) con persistencia de eritema facial.

cipalmente, a las convexitades centrofaciales (mejillas, mentón, nariz y centro de la frente). Se trata de una afección que incluye diferentes signos: *flushing*, eritema, telangiectasias, edema, pápulas, pústulas, lesiones oculares y fimas. En la mayoría de los casos aparecen sólo algunos de estos signos, pero otros pacientes pueden manifestar simultáneamente más de uno.<sup>1</sup>

Respecto de su epidemiología, se observa mayor incidencia en pacientes con fototipos cutáneos I y II; sin embargo, en pacientes con fototipos altos se evidencia una menor tasa de diagnóstico debido al enmascaramiento del enrojecimiento facial por el abundante pigmento cutáneo y los efectos protectores de la melanina frente a la radiación ultravioleta, por lo que las estimaciones de la prevalencia de la rosácea en poblaciones de piel clara varían entre el 2 y el 22%. En relación con el sexo, hay un fuerte predominio femenino y suele diagnosticarse después de los 30 años.<sup>4</sup>

Su origen es desconocido, pero se ha relacionado con alteraciones de la respuesta inmunitaria innata. Además, hay informes de casos familiares con predisposición genética sugerida por la

asociación de la rosácea con polimorfismos de un solo nucleótido en genes vinculados con el complejo mayor de histocompatibilidad.<sup>4,5</sup>

Por consiguiente, su fisiopatología se ha caracterizado por la activación inmunitaria innata que puede ser desencadenada por microorganismos, como especies de *Demodex* y varias bacterias, lo que conduce a la activación de receptores tipo Toll 2 (TLR2) que promueven la expresión del péptido antimicrobiano catelicidina, lo que provoca eritema y angiogénesis. A su vez, facilita la activación del inflamasoma NLRP3 que conduce a la formación de pústulas, dolor y capacidad de respuesta vascular a través de la interleucina-1 $\beta$  y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Además, TLR2 puede provocar eritema, telangiectasia e inflamación mediante la expresión de citocinas, quimiocinas, proteasas y factores angiogénicos. Por último, la activación adaptativa del sistema inmunológico, demostrada por la presencia de linfocitos TH1 y TH17 con sus mediadores inmunes relevantes, da como resultado un aumento de la inflamación y una mayor activación inmunológica.<sup>5</sup>

La práctica de diagnóstico actual sigue en gran medida las recomendaciones del panel de expertos de la Sociedad Nacional de Rosácea (NRS). Según el sistema NRS, cualquiera de los siguientes es un criterio de diagnóstico primario de rosácea: eritema transitorio o persistente, pápulas-pústulas inflamatorias y telangiectasia. Las características secundarias, que pueden coexistir con las características primarias o aparecer de forma independiente, incluyen cambios fímatos, sensación de ardor o escozor, placas eritematosas, sequedad y descamación facial, edema, localización periférica y manifestaciones oculares.<sup>6</sup>

Además, la manifestación clínica de rosácea se caracteriza por múltiples aspectos simultáneamente, por lo que también se propuso un sistema de clasificación de subtipos que agrupa

las manifestaciones más comunes en rosácea eritematotelangiectásica, pápulo-pustulosa inflamatoria, fímatosa y ocular, que pueden progresar entre subtipos o ser patognomónicas (por ejemplo, cambios fímatosos).<sup>6</sup>

En la rosácea pápulo-pustulosa se describe que hasta un 50% de los pacientes muestran *Demodex folliculorum*; en la dermatoscopia se observan protrusiones foliculares amarillento-blanquecinas monomorfas en el orificio folicular que corresponden a las colas de *Demodex*, así como tapones redondos, amorfos, grisáceos rodeados por halo eritematoso (aperturas foliculares de *Demodex*). La histopatología reporta infiltrado inflamatorio marcado en la dermis superficial y media con el ácaro dentro del folículo piloso. El ácaro está habitualmente en la piel de los humanos, vive en el folículo piloso o cerca de él, de manera asintomática. Sin embargo, un aumento de su población, cuando la densidad de *Demodex* es superior a cinco ácaros por cm<sup>2</sup> de piel, aunado a factores predisponentes relacionados con el sistema inmunitario, antecedentes familiares o estilo de vida, pueden desencadenar la dermatosis.<sup>7,8</sup>

Es importante tener en cuenta los diagnósticos diferenciales porque guardan similitud con el acné: dermatitis seborreica, dermatitis perioral, síndrome carcinóide y enfermedades del tejido conectivo como el lupus eritematoso.<sup>3</sup>

El tratamiento de la rosácea debe basarse en los subtipos y, según este diagnóstico, se elegirá el o los principios activos adecuados. En la rosácea pápulo-pustulosa, la primera línea de tratamiento de las lesiones inflamatorias leves incluye ivermectina o metronidazol tópicos o doxiciclina.<sup>9</sup>

En la enfermedad moderada-grave suele combinarse con tratamiento sistémico. La ivermectina, el metronidazol y el ácido azelaico son, de nuevo, las opciones de primera línea en el tratamiento tópico y las tetraciclinas la primera opción de tratamiento oral.<sup>9</sup>

La paciente del caso inició tratamiento con ivermectina vía oral a dosis de 200 µg/kg en dosis repetidas cada una o dos semanas dos veces, así como metronidazol tópico diario. Debido a que no se observó alivio, se plantearon dos posibles mecanismos de resistencia a la ivermectina. La primera es una alteración de la glicoproteína P, una proteína de membrana que transporta la ivermectina a través de las membranas celulares, y la segunda es la modificación del receptor del canal de cloro.<sup>10</sup>

En casos de rosácea que no responde al tratamiento estándar, la bibliografía refiere la isotretinoína como terapia secundaria, que muestra efectividad demostrable a dosis más bajas que las indicadas en el acné (0.25 mg/kg) con el fin de reducir el tamaño de las glándulas sebáceas y suprimir la producción de sebo, que son el hábitat y la fuente de alimento de los ácaros *Demodex*. Además, la isotretinoína también muestra efectos antiinflamatorios al inhibir la migración de leucocitos polimorfonucleares hacia la piel y regular a la baja expresiones del receptor tipo Toll 2 (TLR2) y en dosis bajas evita los efectos secundarios, especialmente los de sequedad en la piel.<sup>11</sup>

## CONCLUSIONES

En casos de rosácea pápulo-pustulosa resistente a ivermectina, la isotretinoína en dosis bajas (0.25 mg/kg/día) es una buena alternativa; su acción en la unidad pilosebácea respalda su papel en el proceso patogénico de pacientes con rosácea de difícil tratamiento.

## DECLARACIONES

### Consentimiento informado

Se obtuvo el consentimiento informado del paciente para publicar este artículo.

## REFERENCIAS

1. Barco D, Alomar A. Rosácea. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99 (4): 244-56. [http://dx.doi.org/10.1016/s0001-7310\(08\)74672-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0001-7310(08)74672-6)
2. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res* 2018; 7: F1000 Faculty Rev-1885. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16537.1>
3. Sharma A, Kroumpouzos G, Kassir M, et al. Rosacea management: A comprehensive review. *J Cosmet Dermatol* 2022; 21 (5): 1895-1904. <https://doi.org/10.1111/jocd.14816>
4. Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermato-Endocrinology* 2017; 9 (1). <https://doi.org/10.1080/19381980.2017.1361574>
5. Van Zuuren EJ, Arents BWM, van der Linden MMD, et al. Rosacea: New concepts in classification and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2021; 22: 457-465. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00595-7>
6. Tan J, Almeida LM, Bewley A, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol* 2017; 176 (2): 431-438. <https://doi.org/10.1111/bjd.15122>
7. Forton FMN. The pathogenic role of *Demodex* mites in rosacea: A potential therapeutic target already in erythematotelangiectatic rosacea? *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020; 10 (6): 1229-1253. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00458-9>
8. Machado N, Martín F, Roncero M. Relación rosácea y *Demodex folliculorum*. *FarmaJournal* 2018; 3 (2): 83-91.
9. Salleras M, Alegre M, Alonso-Usero V, et al. Spanish Consensus Document on the Treatment Algorithm for Rosacea. Documento de consenso español para el algoritmo de tratamiento de la rosácea. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2019; 110 (7): 533-545. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.01.001>
10. Paichitrojana A, Paichitrojana A. Successful treatment of ivermectin refractory demodicosis with isotretinoin and permethrin cream: A case report. *JAAD Case Reports* 2022; S2352-5126(22)00274-0. <https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2022.06.01>
11. Sbidian E, Vicaut É, Chidiack H, et al. A randomized-controlled trial of oral low-dose isotretinoin for difficult-to-treat papulopustular rosacea. *J Invest Dermatol* 2016; 136 (6): 1124-1129. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.01.025>